

# Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 3/2019

Daratumumabi-yhdistelmähoito  
(D-VMP) äskettäin diagnosoidun  
multippelin myelooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden nopea  
arviointi

fimea

# DARATUMUMABI- YHDISTELMÄHOITO (D-VMP) ÄSKETTÄIN DIAGNOSOIDUN MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2019

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2019

## 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 978-952-7299-01-2

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Piia Rannanheimo

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

### Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### Atte Rahkonen

Farmaseutti, korkeakouluharjoittelija  
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*

## KLIINiset ASiantuntijat

### Juha Lievonen

Sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri  
HYKS, hematologian klinikka  
*Sidonnaisuudet: luentopalkkiot (Celgene, Janssen-Cilag),  
kongressimatkat (Celgene, Janssen-Cilag), konsultointi-  
tai asiantuntijapalkkiot (Amgen, BMS, Celgene)*

### 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 arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ .....	4	4.1.1	Terveysvaikutukset .....	32
RESUMÉ .....	5	4.1.2	Hoidon kesto .....	35
ABSTRACT .....	6	4.1.3	Haitat .....	35
<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>9</b>	4.1.4	Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	35
<b>2 ARVOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT .....</b>	<b>11</b>	4.1.5	Resurssien käyttö ja kustannukset .....	36
2.1 Daratumumabi .....	11	4.1.6	Herkkyysanalyysit .....	36
2.1.1 Käyttöaiheet .....	11	4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	37
2.1.2 Annostus .....	11	4.2.1	Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysit .....	37
2.2 Hoitovaihtoehdot .....	12	4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista .....	39
<b>3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS .....</b>	<b>13</b>	4.4	Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta .....	40
3.1 D-VMP-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	13	4.4.1	Fimean herkkyysanalyysit .....	42
3.1.1 MMY3007-tutkimus .....	13	4.5	Pohdinta .....	44
3.2 D-VMP-hoidon vaikutus lopputuloksiin .....	16	<b>5 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS .....</b>	<b>45</b>	
3.2.1 Elossaoloaika .....	16	5.1	D-VMP-hoidon kustannukset sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna .....	45
3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä .....	16	5.1.1	Kustannusten arvioitiin liittyvät epävarmuustekijät .....	46
3.2.3 Hoitovaste .....	18	5.2	Budjettivaikutusanalyysi .....	46
3.2.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset .....	20	5.2.1	Fimean arvio potilasmäärästä .....	46
3.3 Alaryhmäanalyysit .....	21	5.2.2	Fimean arvio D-VMP-hoidon budjettivaikutuksesta .....	47
3.4 Epäsuoravertailu .....	22	5.2.3	Budjettivaikutusten arvioitiin liittyvät epävarmuustekijät .....	49
3.5 Turvallisuus .....	25	<b>6 JOHTOPÄÄTÖKSET .....</b>	<b>50</b>	
3.6 Meneillään olevat tutkimukset .....	27	LÄHTEET .....	52	
3.7 Lisänäytön kerääminen .....	28	LIITTEET .....	54	
3.8 Pohdinta .....	29			
<b>4 KUSTANNUS-VAIKUTTAVUUS .....</b>	<b>31</b>			
4.1 Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi .....	31			

# TIIVISTELMÄ

---

**Rannanheimo P, Hyvärinen A, Rahkonen A, Kiviniemi V. Daratumumabi-yhdistelmähoito (D-VMP) äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2019. 67 s. ISBN 978-952-7299-01-2.**

Daratumumabi on monoklonaalinen vasta-aine, jota käytetään aikuisten potilaiden multippelin myelooman hoitoon. Yhdessä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (D-VMP) sillä hoidetaan potilaita, joiden multippeli myelooma on diagnosoitu äskettäin ja joille ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa. Tässä arvioinnissa D-VMP-hoitoa verrataan bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia (VMP) sekä lenalidomidia ja deksametasonia (Rd) sisältävään hoitoon.

Näyttö D-VMP-hoidon tehosta ja turvallisuudesta äskettäin diagnosoitujen myeloomapotilaiden hoidossa perustuu yhteen faasin III satunnaistettuun tutkimukseen (MMY3007). Vertailevaa tutkimusnäyttöä Rd-hoitoon ei ole, ja epäsuoran vertailun tulokset ovat Fimean näkemyksen mukaan epäluotettavia.

MMY3007-tutkimuksessa 706 potilasta satunnaistettiin saamaan 54 viikkoa VMP-hoitoa joko ilman daratumumabia (VMP-ryhmä) tai daratumumabin kanssa (D-VMP-ryhmä). Sen jälkeen VMP-ryhmän hoito jatkui seurantana ja D-VMP-ryhmän potilaista 80 % jatkoi neljän viikon välein annettavaa daratumumabi-ylläpitohoitoa. Ryhmien välinen ero hoidon toteutuksessa 54 viikon jälkeen on tutkimuksen keskeinen rajoite. Tutkimuksen perusteella ei tiedetä, mikä on 54 viikon jälkeen jatkuvan daratumumabi-ylläpito-hoidon lisäarvo.

D-VMP:n on osoitettu olevan VMP-hoitoa tehokkaampi sen ajan pidentämisessä, jonka potilaat elävät ilman sairauden etenemistä (PFS). Tutkimuksessa D-VMP-hoitoa saaneista potilaista 63 % oli elossa ja heidän tautinsa ei ollut edennyt kahden vuoden kuluttua tutkimukseen satunnaistamisesta. Vastaava osuus VMP-hoitoa saaneilla potilailla oli 36 %. Lisäksi suurempi osa D-VMP kuin VMP-hoitoa saaneista potilaista saavutti vähintään täydellisen vasteen (45 % vs. 25 %) ja oli jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisia (27 % vs. 7 %). D-VMP-hoidon mahdollisen elossaolohyödyn suuruutta ei tiedetä, koska suurin osa tutkimuksen potilaista oli elossa raportoitujen analyysien ajankohdalla.

Daratumumabin yleinen haittavaikutus on infuusioon liittyvä reaktio. Tutkimuksessa D-VMP-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin enemmän ylähengitystieinfektioita, keuhkokuumetta, keuhkoputkentulehdusta, yskää, hengenahdistusta ja kohonnuttua verenpainetta kuin VMP-hoitoa saaneilla potilailla.

D-VMP-hoito on erittäin kallista. Yhden potilaan hoidon lääke- ja annostelukustannukset tukkumyyntihinnoin laskettuna ovat keskimäärin 336 000 €. Suomessa D-VMP-hoitoa voisi Fimean arvion mukaan saada 30–50 potilasta vuodessa. Fimean arvion mukaan yksi D-VMP-hoidolla saavutettu laatu-painotettu elinvuosi (QALY) maksaa 194 000 € VMP-hoitoon ja 155 000 € Rd-hoitoon verrattuna. D-VMP-hoidon käyttöönotto ei ole perusteltua ilman merkittävää alennusta daratumumabin hinnasta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. 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, et al. Kombinationsbehandling med daratumumab (D-VMP) vid behandling av nyligen diagnostiserat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2019. 67 s. ISBN 978-952-7299-01-2.**

Daratumumab är en monoklonal antikropp som används för behandling av multipelt myelom hos vuxna. Tillsammans med bortezomib, melfalan och prednison (D-VMP) används det för behandling av patienter som har nyligen diagnostiserat multipelt myelom och inte kan genomgå en autolog stamcellstransplantation. Denna utvärdering jämför D-VMP-behandling med behandling som innehåller bortezomib, melfalan och prednison (VMP) samt behandling som innehåller lenalidomid och dexametason (Rd).

Bevisen på effekt och säkerhet vid D-VMP-behandling av patienter som har nyligen diagnostiserat multipelt myelom baseras på en randomiserad prövning i fas III (MMY3007). Det finns inga jämförande forskningsbevis för Rd-behandling och resultaten av en indirekt jämförelse är enligt Fimea inte tillförlitliga.

I prövningen MMY3007 randomiserades 706 patienter till att under 54 veckor få VMP-behandling antingen utan daratumumab (VMP-gruppen) eller med daratumumab(D-VMP-gruppen). Därefter fortsatte VMP-gruppens behandling som uppföljning och av D-VMP-gruppens patienter fortsatte 80 % med underhållsbehandling med daratumumab var fjärde vecka. Skillnaden mellan grupperna gällande behandlingen efter 54 veckor är en central begränsning i prövningen. Utifrån prövningen är det inte känt vad som är mervärdet av underhållsbehandling med daratumumab efter 54 veckor.

D-VMP har visat sig effektivare än VMP-behandling för att förlänga tiden patienterna lever utan sjukdomsprogression (PFS). I prövningen levde 63 % av patienterna som hade fått D-VMP-behandling och deras sjukdom hade inte avancerat två år efter randomiseringen i prövningen. Motsvarande andel bland patienterna som hade fått VMP-behandling var 36 %. Dessutom nådde en större del av patienterna som hade fått D-VMP- än VMP-behandling minst fullständigt terapisvar (45 % mot 25 %) och var avseende residualsjukdom (MRD) negativa (27 % mot 7 %). Storleken på den eventuella nyttan av D-VMP-behandling för överlevnad är inte känd eftersom största delen av patienterna i prövningen levde vid tidpunkten för de rapporterade analyserna.

Den vanligaste biverkningen av daratumumab är infusionsrelaterad reaktion. I prövningen rapporterades bland patienterna som hade fått D-VMP-behandling fler fall av infektion i de övre luftvägarna, lunginflammation, bronkit, hosta, andfåddhet och högt blodtryck än bland patienterna som hade fått VMP-behandling.

D-VMP-behandlingen är mycket dyr. Kostnaderna för läkemedel och tillförsel räknat i partiförsäljningspriser för behandling av en patient är i genomsnitt 336 000 €. I Finland skulle D-VMP-behandling enligt Fimeas bedömning kunna ges till 30–50 patienter i året. Enligt Fimeas bedömning kostar ett kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) med D-VMP-behandling 194 000 € jämfört med VMP-behandling och 155 000 € jämfört med Rd-behandling. Det är inte motiverat att införa D-VMP-behandling utan avsevärd rabatt på priset för daratumumab.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. 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, et al. Daratumumab combination therapy (D-VMP) in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 3/2019. 67 p. ISBN 978-952-7299-01-2.**

Daratumumab is a monoclonal antibody that is used for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma in adult patients. In combination with bortezomib, melphalan and prednisone (D-VMP), it is used for the treatment patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant. In this assessment, treatment with D-VMP is compared with treatment containing bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) and treatment containing lenalidomide and dexamethasone (Rd).

The evidence of the safety and efficacy of D-VMP in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients is based on one Phase III randomised study (MMY3007). No comparative trial evidence is available for the Rd treatment, and in Fimea's opinion, the results of indirect comparison are unreliable.

In the MMY3007 study, 706 patients were randomised to receive VMP treatment for 54 weeks either without daratumumab (VMP group) or with daratumumab (D-VMP group). After that, the treatment of the VMP group continued with follow-up, while 80% of patients in the D-VMP group continued the daratumumab maintenance therapy administered every four weeks. The difference between the groups in the execution of treatment after 54 weeks is a major limitation of the study. On the basis of the study, it is not possible to define what is the added value of daratumumab maintenance therapy continued after 54 weeks.

D-VMP has been proven to be more effective than VMP treatment in extending patients' progression-free survival (PFS). In the study, 63% of the patients who received D-VMP treatment were alive and their disease had not progressed in two years following the randomisation of the study. The corresponding percentage of patients who received VMP treatment was 36%. Additionally, a larger percentage of patients treated with D-VMP than of those treated with VMP achieved a complete response or better (45% vs. 25%) and were minimal residual disease (MRD) negative (27% vs. 7%). The magnitude of the potential survival benefit of D-VMP is not known, because the majority of the patients in the study were alive at the time of the reported analyses.

The most frequent adverse reactions associated with daratumumab are infusion-related reactions. In the study, upper respiratory tract infections, pneumonia, bronchitis, cough, dyspnoea and elevated blood pressure were more frequently reported for patients who received D-VMP treatment than for patients who received VMP treatment.

D-VMP therapy is extremely expensive. The medicine and dosage costs for one patient, calculated at wholesale prices, are €336,000. Fimea estimates that the number of patients in Finland who are eligible for D-VMP treatment totals 30–50 per year. According to Fimea's estimate, one quality-adjusted life-year (QALY) achieved with the D-VMP treatment costs €194,000 when compared to VMP treatment and €155,000 when compared to Rd treatment. The uptake of D-VMP is not justified without a significant reduction to the price of daratumumab..

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. 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

---

<b>AIC</b>	Akaiken informaatiokriteeri (Akaike information criterion)
<b>ASH</b>	American Society of Hematology
<b>BSA</b>	kehon pinta-ala
<b>CP</b>	syklofosfamidia ja prednisonia sisältävä hoito
<b>CR</b>	täydellinen vaste (complete response)
<b>CTD</b>	syklofosfamidia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
<b>DOR</b>	vasteen kesto (duration of response)
<b>D-Rd</b>	daratumumabia, lenalidomidia (Revlimid <sup>®</sup> ) ja deksametasonia sisältävä hoito
<b>D-Vd</b>	daratumumabia, bortetsomibia (Velcade <sup>®</sup> ) ja deksametasonia sisältävä hoito
<b>D-VMP</b>	daratumumabia, bortetsomibia (Velcade <sup>®</sup> ), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EPAR</b>	Euroopan lääkeviraston julkinen arviointiraportti (European public assessment report)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HR</b>	hasardisuhde (hazard ratio)
<b>ICER</b>	inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>ISS</b>	International Staging System
<b>i.v</b>	laskimon sisäinen annostelu (intravenous)
<b>KRd</b>	karfilsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
<b>LY</b>	elinvuosi (life year)
<b>LYG</b>	lisäelinvuosi (life year gained)
<b>LV</b>	luottamusväli (confidence interval)
<b>MP</b>	melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito
<b>MPR-R</b>	melfalaania, prednisonia ja lenalidomidia sisältävä hoito, joka jatkuu lenalidomidi ylläpitohoitona
<b>MPT</b>	melfalaania, prednisonia ja talidomidia sisältävä hoito
<b>MRD</b>	jäännöstauti (minimal residual disease)
<b>ORR</b>	kokonaisvasteosuus (overall response rate)
<b>OS</b>	kokonaisedossaoloaika (overall survival)
<b>PD</b>	edennyt tauti (progressive disease)
<b>PFS</b>	elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
<b>PFS2</b>	elossaoloaika ennen toista taudin etenemistä
<b>PFLY</b>	elinvuodet ennen taudin etenemistä
<b>PPLY</b>	elinvuodet taudin etenemisen jälkeen
<b>p.o.</b>	suun kautta (per os)

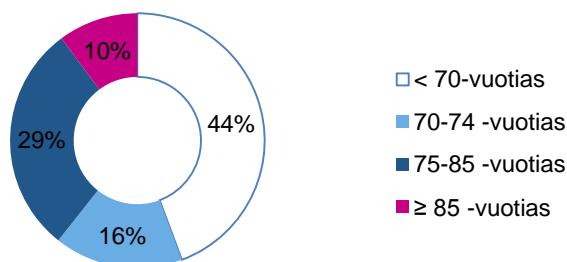
<b>PR</b>	osittainen vaste (partial response)
<b>QALY</b>	laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
<b>QAPFLY</b>	laatupainotetut elinvuodet ennen taudin etenemistä
<b>QAPPLY</b>	laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen
<b>Rd</b>	lenalidomidia (Revlimid <sup>®</sup> ) ja deksametasonia sisältävä hoito
<b>s.c.</b>	ihonalainen (subcutaneus)
<b>sCR</b>	täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
<b>SHR</b>	Suomen hematologinen rekisteri
<b>TTP</b>	aika taudin etenemiseen (time to progression)
<b>TTR</b>	aika vasteeseen (time to response)
<b>TTTD</b>	aika hoidon lopettamiseen (time to treatment discontinuation)
<b>TTNT</b>	aika seuraavaan hoitoon (time to next treatment)
<b>VCD</b>	bortetsomibia (Velcade <sup>®</sup> ), yhdessä syklofosfamidin ja deksametasonin kanssa
<b>VGPR</b>	erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)
<b>VMP</b>	bortetsomibia (Velcade <sup>®</sup> ), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito
<b>VRd</b>	bortetsomibia (Velcade <sup>®</sup> ), lenalidomidia (Revlimid <sup>®</sup> ) ja deksametasonia sisältävä hoito
<b>VTD</b>	bortetsomibia (Velcade <sup>®</sup> ), talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito



# 1 JOHDANTO

Multipeli myelooma on pahanlaatuinen verisairaus, jossa yhdestä kantasolusta polveutuva plasmaselujoukko lisääntyy luuytimessä. Taudille on ominaista plasmaselujen ylimäärä luuytimessä, hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia ja osteolyttiset luustomuutokset.

Vuonna 2016 Suomessa todettiin 385 uutta myeloomatapausta<sup>1</sup> (miehet: 204 ja naiset: 181) sekä 289 myelooman aiheuttamaa kuolemaa. Vuosina 2012–2016 todetuista myeloomista 56 % todettiin  $\geq 70$ -vuotiailla (**kuvio 1**). Myelooman suhteellinen elossaololuku on 76 % yhden vuoden, 54 % kolmen vuoden ja 39 % viiden vuoden kuluttua diagnoosista. (Suomen syöpärekisteri 2019)



**Kuvio 1.** Vuosina 2012–2016 todetut myeloomat ja muut todetut plasmaselutaudit (ICD10-koodi C90) ikäryhmittäin (n = 1 909).

Muokattu lähteestä: Suomen syöpärekisteri 2019

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraava taudin uusiutuminen. Ensilinjan hoito hyväkuntoisille alle 70–75 -vuotiailla potilaille on autologinen, potilaiden omien, kantasolujen siirto intensiivihoidon yhteydessä, mikäli potilas soveltuu tähän hoitomuotoon (Suomen myeloomaryhmä 2017). Kantaselusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoidon valintaan vaikuttavat potilaan kunto ja ikä. Ensisijaisesti suositellaan bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävää hoitoa (VMP) tai lenalidomidia ja deksametasonia sisältävää hoitoa (Rd). Myelooman hoidossa on tärkeä saavuttaa mahdollisimman täydellinen hoitovaste (Rajkumar ym. 2014). Saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen, että aikaan joka kuluu seuraavaan hoitotarpeeseen (Durie ym. 2012, Laubach ym. 2016).

Suomen hematologisen rekisterin (SHR) tietojen<sup>2</sup> perusteella alle 70-vuotiaista potilaista 56 % sai autologisen kantasolusiirron ensilinjan hoitona (Remes ym. 2018). Tulos koskee vuosina 2009–2013 diagnoosin saaneita potilaita. Rekisteritiedot eivät täysin kuvaa nykyistä hoitokäytäntöä, sillä vuonna 2017 autologisen kantasolusiirron yläikärajaa nostettiin 70 vuodesta 75 vuoteen. Lisäksi rekisteriin kirjataan toteutuneet kantasolusiirrot. Rekisteriin ei kirjata tietoa siitä, onko siirtoa aiottu tehdä mutta se ei ole onnistunut esimerkiksi induktioiden huonon vasteen vuoksi. SHR-tietojen perusteella kantasolusiirron saaneiden potilaiden osuus on kasvanut vuosina 2015–2017 (Perttu Koskenvesa, tiedonanto 8.1.2019).

Potilailla, jotka saavat ensilinjan hoitona autologisen kantasolusiirron, on paras ennuste<sup>3</sup> (Remes ym. 2018). Myelooman lääkehoidot ovat kuitenkin kehittyneet ja ennuste on parantunut myös yli 70–75 -vuotiailla potilailla (Thorsteinsdottir ym. 2018). Nykyisin potilaita voidaan hoitaa useita kertoja eri taudin vaiheissa potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla.

<sup>1</sup> ICD10-koodi C90 (Myelooma ja muut plasmaselutaudit).

<sup>2</sup> Suomen hematologiseen rekisteriin kirjataan tiedot kattavasti vain HUS:ssa. Muiden yliopistosairaaloiden osalta kirjaaminen on vajavaista. Keskussairaloissa, joissa hoidetaan huomattava osa myeloomapotilaista, rekisteriin kirjaaminen on vähäistä. Esimerkiksi Remeksen ym. (2018) tutkimuksessa ei ole mukana OYS:n alueen potilaita.

<sup>3</sup> Pidempi elin aika ja aika seuraavaan hoitoon (time to next treatment, TTNT).

Daratumumabi on syöpälääke, joka on tarkoitettu myeloomapotilaiden hoitoon sekä ensilinjan hoidossa, että niille potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Tämä arvioinnin tavoite on selvittää, onko daratumumabin lisäämisestä bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia (VMP) sisältävään yhdistelmähoitoon lisäarvoa aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu multipeli myelooma ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus ovat **taulukossa 1**. Vastaavia arvioiteja on käynnissä useissa muissa maissa (**liite 1**).

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus (PICO).

<b>Väestö</b>	Aikuispotilaat, joilla on äskettäin diagnosoitu multipeli myelooma ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Daratumumabi yhdistettynä bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävään hoitoon (D-VMP)
<b>Vertailuhoito</b>	Bortetsomibi yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (VMP) Lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Rd)
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Elossaoloaika ennen toista taudin etenemistä (PFS2) Aika taudin etenemiseen (TTP) Vasteosuus (response rate) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

**QALY** = laatu painotettu elinvuosi (*quality adjusted life year*); **LYG** = lisäelinvuosi (*life year gained*)

Ennen raportin julkaisua daratumumabin myyntiluvan haltija on tarkistanut, että arviointiraportti ei sisällä yrityksen toimittamia salassa pidettäviä tietoja. Salassa pidettävät tiedot on peitetty raportista yrityksen pyynnöstä.

# 2 ARVOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

## 2.1 Daratumumabi

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-kappa (IgG1κ) vasta-aine, joka sitoutuu CD38-proteiiniin (Valmisteyhteenveto, Darzalex®). Tätä CD38-proteiinia on muun muassa pahanlaatuisen myeloomasolujen pinnalla. Daratumumabin on osoitettu vähentävän CD38-proteiinia ilmentävien kasvainsolujen kasvua. Kun daratumumabi sitoutuu CD38-proteiinia ilmentäviin soluihin, se aktivoi immuunivälitteisiä mekanismeja tuhoamaan kyseiset solut.

### 2.1.1 Käyttöaiheet

Daratumumabi on tarkoitettu (Valmisteyhteenveto, Darzalex®):

- yhdistelmänä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (D-VMP) äskettäin diagnosoidun multipplein myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon
- monoterapiana relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multipplein myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää<sup>4</sup> ja immunomodulaatiivista<sup>5</sup> ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana
- yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin (DRd) tai bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (Dvd) multipplein myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

Tämä arviointi käsittelee D-VMP-hoitoa äskettäin diagnosoitujen myeloomapotilaiden hoidossa. Fimea on aiemmin julkaissut arviointiraportit kahdesta muusta daratumumabin käyttöaiheesta (Rannanheimo ym. 2016 ja Rannanheimo ym. 2017).

### 2.1.2 Annostus

Daratumumabi annetaan laskimoinfuusiona. Daratumumabin ja sen kanssa annettavan VMP-hoidon annostus ja aikataulu on esitetty **taulukossa 2**. Daratumumabi hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. VMP-hoidon enimmäiskesto on 54 viikkoa eli 9 hoitosykliä. (Valmisteyhteenveto, Darzalex®)

**Taulukko 2.** *Daratumumabia, bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävän hoidon (D-VMP) annostus. VMP-hoidossa yhden hoitosyklin pituus on kuusi viikkoa.*

Lääke	Annos	Ajankohta
Daratumumabi (D)	16 mg/kg (i.v.)	Hoitosykli 1 (viikot 1–6): viikoittain (yhteensä 6 annosta) Hoitosykli 2–9 (viikot 7–54): joka kolmas viikko (yhteensä 16 annosta) Hoitosykli 10+: joka neljäs viikko kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä
Bortetsomibi (V)	1,3 mg/m <sup>2</sup> (s.c.)	Hoitosykli 1 (viikot 1–6): 2 kertaa viikossa viikolla 1, 2, 4 ja 5 (yhteensä 8 annosta/sykli) Hoitosykli 2–9 (viikot 7–54): kerran viikossa viikolla 1, 2, 4 ja 5 (yhteensä 4 annosta/sykli)
Melfalaani (M)	9 mg/m <sup>2</sup> (p.o.)	Hoitosykli 1–9 (viikot 1–54) hoitosyklin päivinä 1–4
Prednisoni (P)	60 mg/m <sup>2</sup> (p.o.)	Hoitosykli 1–9 (viikot 1–54) hoitosyklin päivinä 1–4

*i.v.* = laskimon sisäinen; *p.o.* = suun kautta; *s.c.* = ihon alle  
Lähde: Valmisteyhteenveto, Darzalex®

<sup>4</sup> bortetsomibi ja karfiltsomibi ovat proteasomin estäjiä

<sup>5</sup> talidomidi, lenalidomidi ja pomalidomidi ovat immunomodulaatiivisia aineita

## 2.2 Hoitovaihtoehdot

Tässä arvioinnissa D-VMP-hoitoa verrataan VMP ja Rd-hoitoihin. Vertailuhoidojen valinta perustuu Suomen myeloomaryhmän (2017) hoitosuositukseen. Sen mukaan kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden ensilinjan hoidon valintaan vaikuttavat pääasiallisesti potilaan kunto ja ikä:

- hyväkuntoisten 85-vuotiaiden tai sitä nuorempien potilaiden hoidossa käytetään VMP- tai Rd-hoitoa
- huonokuntoisten tai yli 85-vuotiaiden potilaiden hoidossa käytetään MP<sup>6</sup>- tai CP<sup>7</sup>-hoitoa.

Hoitokuntoisuuden arviointia varten on kehitetty geriatrinen arviointimittari (Palumbo ym. 2015). Mittarin käyttö on kuitenkin työlästä, ja käytännössä heikkokuntoisena pidetään henkilöä, joka tarvitsee apua kodinhoidossa tai itsestään huolehtimisessa (Suomen hematologiyhdistys 2017).

Euroopan onkologiajärjestön ESMO<sup>8</sup>:n, vuonna 2017 julkaisemassa, hoitosuosituksessa (Moreau ym. 2017) kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden ensilinjan hoitoon suositellaan

- ensisijaisesti VMP, Rd tai VRd<sup>9</sup>-hoitoa
- toissijaisia vaihtoehtoja ovat MPT<sup>10</sup> tai VCD<sup>11</sup>-hoito
- muina vaihtoehtoina mainitaan CTD<sup>12</sup> tai MP-hoito sekä bendamustiini yhdessä prednisonin kanssa.

<sup>6</sup> melfalaania yhdessä prednisonin kanssa

<sup>7</sup> syklofosfamidia yhdessä prednisonin kanssa

<sup>8</sup> European Society for Medical Oncology

<sup>9</sup> bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

<sup>10</sup> melfalaani yhdessä prednisonin ja talidomidin kanssa

<sup>11</sup> bortetsomibi yhdessä syklofosfamidin ja deksametasonin kanssa

<sup>12</sup> syklofosfamidia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

## 3.1 D-VMP-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Näyttö D-VMP-hoidon tehosta ja turvallisuudesta arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen faasin III päätutkimukseen (MMY3007, ALCYONE).

Tutkimus tunnistettiin Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointilausunnosta (EPAR 2018, Darzalex®), myyntiluvan haltijan toimittamista tiedoista ja Fimean tekemästä kirjallisuushausta (liite 2). Meneillään olevia tutkimuksia on käsitelty **luvussa 3.6**.

### 3.1.1 MMY3007-tutkimus

MMY3007 (ALCYONE) on avoin, satunnaistettu faasin III vertailukoe, jossa daratumumabia yhdessä VMP-hoidon kanssa (D-VMP) verrattiin VMP-hoitoon. Tutkimus on kuvattu **taulukossa 3**.

**Taulukko 3.** Yhteenveto MMY3007-tutkimuksesta.

MMY3007-tutkimus (n = 706)	
<b>Tutkimusasetelma</b>	Faasin III, satunnaistettu, avoin, monikeskustutkimus.
<b>Potilaat</b>	Äskettäin diagnosoitua multipplei myeloomaa sairastavat potilaat, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon johtuen liitännäissairauksista tai $\geq 65$ vuoden iästä.
<b>Interventio</b>	D-VMP: daratumumabi yhdessä VMP-hoidon kanssa (54 viikon ajan). Sen jälkeen daratumumabi ylläpitohoito, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, jota ei voida hyväksyä. <ul style="list-style-type: none"><li>• n = 350</li></ul>
<b>Vertailuhoito</b>	VMP (54 viikon ajan). Sen jälkeen seuranta. <ul style="list-style-type: none"><li>• n = 356</li></ul>
<b>Lopputulokset</b>	Ensisijainen lopputulos <ul style="list-style-type: none"><li>• PFS</li></ul> Toissijaiset lopputulokset <ul style="list-style-type: none"><li>• ORR, VGPR, CR, MRD-negatiivisuus, OS, PFS2, TTP, TTR, DOR, aika seuraavaan myeloomahoitoon, PRO (toimintakyky, oireet ja HrQol),</li></ul>
<b>Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)</b>	ensimmäinen analyysi 12.6.2017: 16,5 kk päivitetty analyysi 12.6.2018: 27,8 kk (0–39,2 kk)
<b>Lähteet</b>	ClinicalTrials.gov: NCT02195479  Ensimmäinen analyysi: <ul style="list-style-type: none"><li>• EPAR 2018, Darzalex®</li><li>• Mateos ym. 2017</li><li>• Mateos ym 2018</li></ul> Päivitetty analyysi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dimopoulos ym. 2018</li></ul>

**DOR** = vasteen kesto; **D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **CR** = täydellinen vaste **EPAR** = Euroopan lääkeviraston julkinen arviointiraportti; **HrQol** = terveyteen liittyvä elämänlaatu; **MRD** = jäännöstauti; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **PFS2** = aika toiseen taudin etenemiseen; **ORR** = kokonaisvasteosuus; **OS** = kokonaiselossaoloaika; **PRO** = potilaiden raportoimat lopputulokset; **TTP** = aika taudin etenemiseen; **TTR** = aika vasteeseen; **VGPR** = erittäin hyvä osittainen vaste; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito.

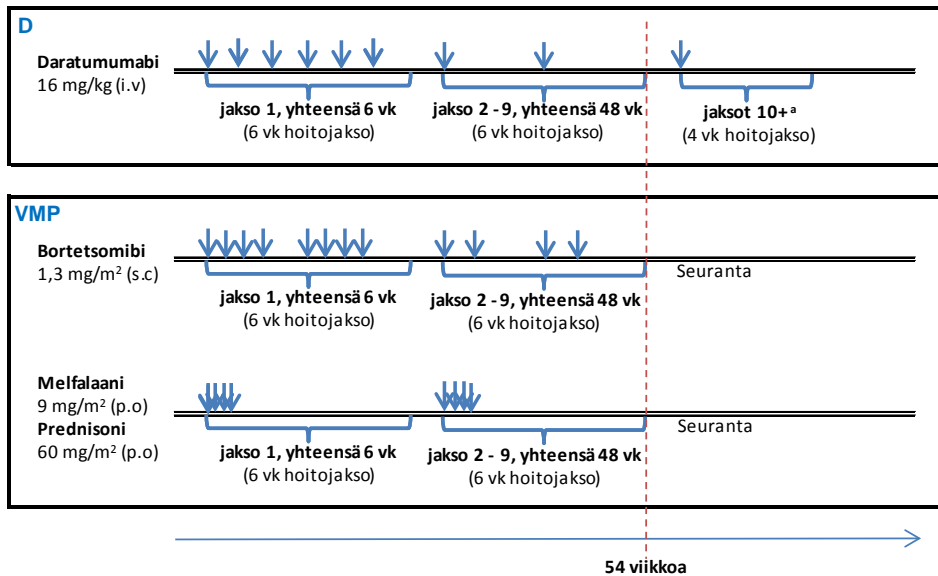
### Potilaat

Tutkimuksessa otettiin mukaan yhteensä 706 potilasta, joiden ei rekrytointihetkellä katsottu soveltuvan autologiseen kantasolusiirtoon. Kantasolusiirtoon soveltumattomuuden syy oli  $\geq 65$ -vuoden ikä 92 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista ja liitännäissairaudet 8 %:lla potilaista. Tutkimuksen keskeiset kelpoisuuskriteerit on kuvattu **liitteessä 3**.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli: 40–93 vuotta), ja  $\geq 75$ -vuotiaita oli 30 % potilaista. ECOG<sup>13</sup>-toimintakykyluokka oli 25 %:lla potilaista 0, 50 %:lla potilaista 1 ja 25 %:lla potilaista 2. Lisäksi potilaista 17 % kuului korkean riskin sytogeneettiseen kategoriaan. Potilaiden ominaispiirteet on taulukoitu **liitteessä 4**.

## D-VMP ja VMP-hoito

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko D-VMP (n = 350) tai VMP-hoitoa (n = 356). Hoitojen annostelu ja aikataulu vastaavat **taulukossa 2** (s. 10) kuvattua annostelua. Annostelu on kuvattu myös **kuviossa 2**. Daratumumabi-hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. VMP-hoidon kesto oli enintään 54 viikkoa (9 hoitosykliä) molemmissa hoitohaaroissa.



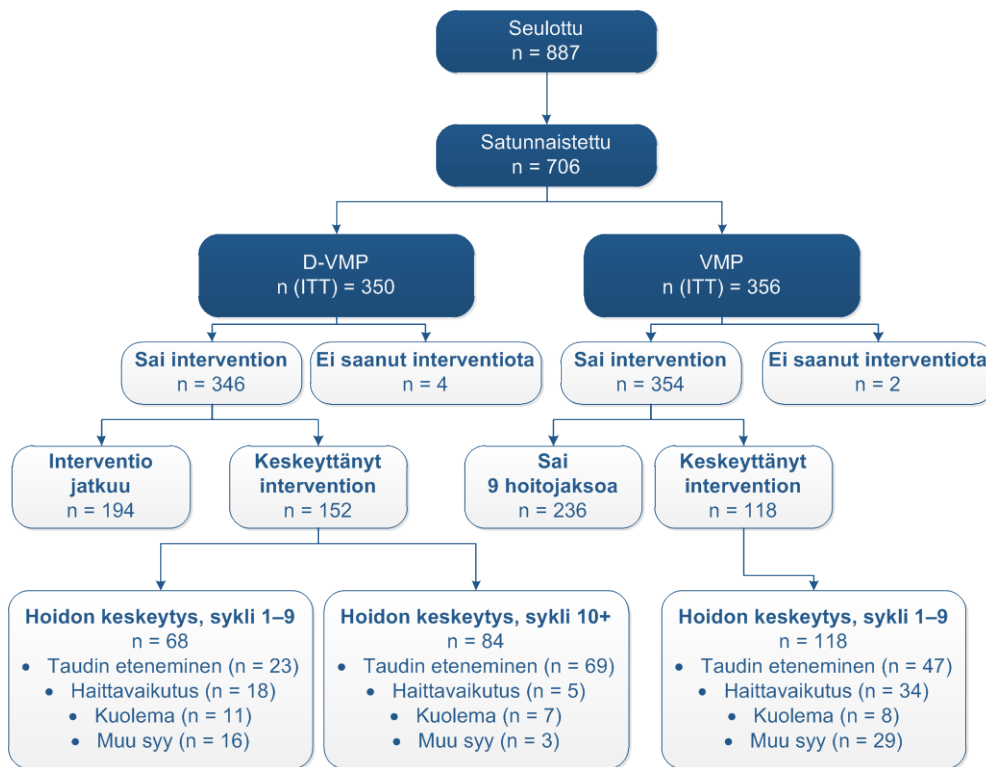
**Kuvio 2.** D-VMP ja VMP-hoidon annostelu MMY3007-tutkimuksessa.

<sup>a</sup> daratumumabi-hoito jatkuu, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

Muokattu lähteestä: EPAR 2018, Darzalex®

D-VMP-hoitohaaran potilaista 20 % (68/346) ja VMP-hoitohaaran potilaista 33 % (118/354) keskeytti hoidon ensimmäisen yhdeksän hoitosyklin aikana (**kuvio 3**). Yhdeksännen hoitosyklin jälkeen daratumumabi-ylläpitohoitoa sai 80 % (278/346) D-VMP-hoitohaaran potilaista. Päivitetyn analyysin ajankohtana (12.6.2018) daratumumabi-ylläpitohoitoa sai edelleen 56 % (194/346) potilaista.

<sup>13</sup> Eastern Cooperative Oncology Group



**Kuvio 3.** MMY3007-tutkimuksen potilasvirta toisen analyysin ajankohtana.  
Muokattu lähteestä: Mateos ym. 2018 ja Dimopoulos ym. 2018.

### Lopputulokset

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli määrittää, pidentääkö daratumumabin lisääminen VMP-hoitoon elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS). PFS arvioitiin IMWG<sup>14</sup>-kriteerien mukaisesti (Durie ym. 2016, Rajkumar ym. 2011) tietokonealgoritmin avulla. Tutkimuksen päätetapahtumien määritelmät on raportoitu liitteessä 5.

MMY3007-tutkimuksesta on raportoitu tuloksia kahdesta analyysistä (12.6.2017 ja 12.6.2018). Ensimmäisessä analyysin ajankohtana potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 16,5 kuukautta ja päivitetyn analyysin ajankohtana 27,8 kuukautta. Tutkimus on vielä kesken.

Ensimmäisen analyysin tulokset on raportoitu vertaisarvioidussa julkaisussa (Mateos ym. 2018) ja Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointiraportissa (EPAR 2018, Darzalex<sup>®</sup>). Päivitetyn analyysin tulokset on esitetty ASH<sup>15</sup>-kongressissa (Dimopoulos ym. 2018).

<sup>14</sup> International Myeloma Working Group

<sup>15</sup> American Society of Hematology

## 3.2 D-VMP-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Yhteenveto MMY3007-tutkimuksen tuloksista on **taulukossa 4**.

**Taulukko 4.** Yhteenveto MMY3007-tutkimuksen tuloksista.

	Analyysi 12.6.2017		Analyysi 12.6.2018	
	D-VMP	VMP	D-VMP	VMP
<b>N</b>	350	356	350	356
<b>Kuolemat, n</b>	45	48	59	83
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mediaani, kk (95 % LV)</b>	Ei arvioitavissa	18,1 (16,5–19,9)	Ei arvioitavissa	19,1
<b>HR (95 % LV)</b>	0,50 (0,38–0,65)		0,43 (0,35–0,54)	
<b>PFS-osuus<sup>a</sup>, % potilaista</b>				
12 kk	86,7	76,0	Ei raportoitu	Ei raportoitu
18 kk	71,6	50,2	Ei raportoitu	Ei raportoitu
24 kk	61,7	30,9	63	36
<b>Aika seuraavaan myeloomahoitoon (TTNT) mediaani, kk</b>	Ei arvioitavissa	Ei arvioitavissa	Ei raportoitu	Ei raportoitu
<b>PFS2-osuus, % potilaista</b>				
24 kk	75,3 <sup>b</sup>	79,4 <sup>b</sup>	84,1	78,5
<b>Kokonaisvasteosuus (ORR), % potilaista</b>	90,9	73,9	90,9	73,9
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	18,0	7,0	22,3	7,6
Täydellinen vaste (CR)	24,6	17,4	22,9	17,7
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	28,6	25,3	27,7	24,4
Osittainen vaste (PR)	19,7	24,2	18,0	24,2
<b>Aika ensimmäiseen vasteeseen<sup>c</sup> mediaani, kk (vaihteluväli)</b>	0,79 (0,4–15,5)	0,82 (0,7–12,6)	Ei raportoitu	Ei raportoitu
<b>Aika vasteeseen (VGPR tai parempi) mediaani, kk (vaihteluväli)</b>	2,20 (0,7–19,2)	2,83 (0,7–12,6)	Ei raportoitu	Ei raportoitu
<b>Aika vasteeseen (CR tai parempi) mediaani, kk (vaihteluväli)</b>	8,31 (1,9–21,0)	7,46 (0,7 – 20,5)	Ei raportoitu	Ei raportoitu
<b>Vasteen kesto mediaani, kk (vaihteluväli)</b>	Ei arvioitavissa	21,3 (18,4–NE)	Ei arvioitavissa	21,1
<b>MRD-osuus<sup>d</sup>, % osuus potilaista</b>	22,3	6,2	27	7

<sup>a</sup> PFS-osuus = niiden potilaiden osuus, jotka eivät ole kuolleet tai joiden tauti ei ole edennyt.

<sup>b</sup> Tutkijan arvioima

<sup>c</sup> osittainen vaste (PR) tai parempi.

<sup>d</sup> MRD (minimal residual disease) -osuus = niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut jäännöstitäisiä (luuydinnäytteessä oli kasvainsoluja vähemmän kuin yksi 10<sup>5</sup> valkosolua kohti).

Lähteet: EPAR 2018, Darzalex<sup>®</sup> (taulukot 14, s. 36; 16, s. 38; 19, s. 40; 21-24, s. 41-42; 41, s. 63) ja Dimopoulos ym. 2018

### 3.2.1 Elossaoloaika

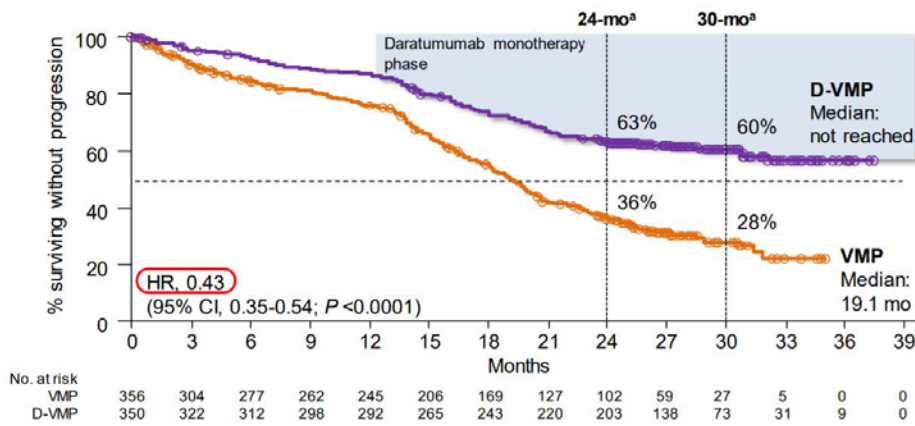
Ensimmäisen analyysin ajankohtana D-VMP-hoitoa saaneista potilaista 45 (13 %) ja VMP-hoitoa saaneista potilaista 48 (14 %) oli kuollut.

### 3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli pidempi D-VMP-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna VMP-hoitoa saaneeseen ryhmään. PFS tarkoittaa aikaa satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan.

Päivitetyn analyysin ajankohtana PFS-mediaania ei ollut saavutettu D-VMP-ryhmässä (**kuvio 4**). VMP-ryhmässä PFS-mediaani oli 19,1 kuukautta. D-VMP-hoito vähensi taudin etenemisen (tai kuoleman) riskiä 57 % VMP-hoitoon verrattuna (HR 0,43; 95 %:n LV 0,35–0,54). Tulosten tulkinnassa on huomioitava, että tapahtumien ilmaantuvuus ja suhteellinen riski on erilainen aikavälillä 0–12 kuukautta ja ≥ 12 kuukautta. Lisäksi vertailukontrasti (daratumumabi ylläpitohoito vs. seuranta) on erilainen hoitoaarojen välillä 54 viikosta eteenpäin.





**Kuvio 4.** Potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset (12.6.2018).

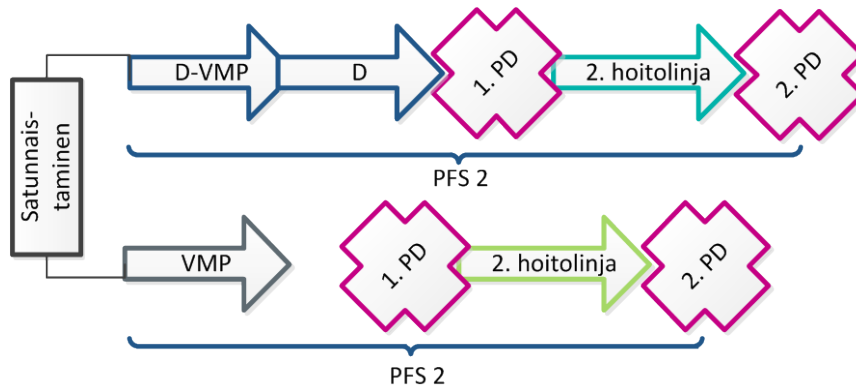
**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito, **HR** = hasardisuhde; **CI** = luottamusväli; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito  
Lähde: Dimopoulos ym. 2018

#### Aika seuraavaan hoitoon

Ensimmäisen analyysin ajankohtana 14,3 % D-VMP-hoitoharaan ja 26,1 % VMP-hoitoharaan potilaista oli aloittanut uuden hoidon. Päivitetyn analyysin osalta näitä tuloksia ei ole raportoitu.

#### Elossaoloaika ennen toista taudin etenemistä (PFS2)

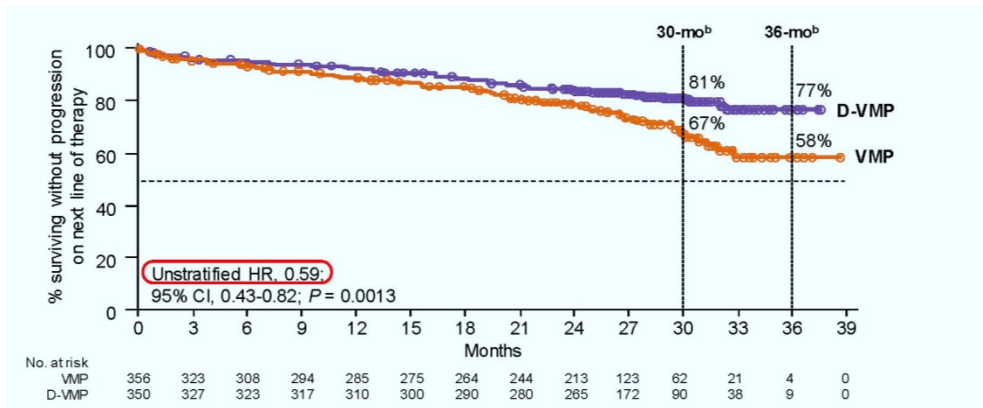
PFS2 on aika satunnaistamisesta toiseen taudin etenemiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä (**kuvio 5**).



**Kuvio 5.** Määritelmä elossaoloajalle ennen toista taudin etenemistä (PFS2).

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito, **D** = daratumumabi-ylläpitohoito, **PD** = edennyt tauti (progressive disease), **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito.  
Muokattu lähteestä: Dimopoulos ym. 2018

D-VMP-hoitoharaan potilaista 81 %:lla ja VMP-hoitoharaan potilaista 67 %:lla ei ollut raportoitu PFS2-tapahtumaa 30 kuukauden kuluttua satunnaistamisesta (**kuvio 6**). Tulosta on tosin vaikea tulkita, sillä ensimmäisen taudin etenemisen jälkeen valittu hoito vaikuttaa tulokseen. Lisäksi tulosta sekoittaa se, että daratumumabi-haarassa hoito jatkuu ylläpitohoitona monoterapiana ja vertailuhoidossa siirrytään seurantaan. Tästä syystä esitettyjen tulosten perusteella ei voida sanoa, johtuuko taudin toisen etenemisen (PFS2) viivästyminen daratumumabi-haarassa ensisijaisesti pidemmästä PFS-ajasta vai siitä, mitä tapahtuu taudin ensimmäisen etenemisen jälkeen.



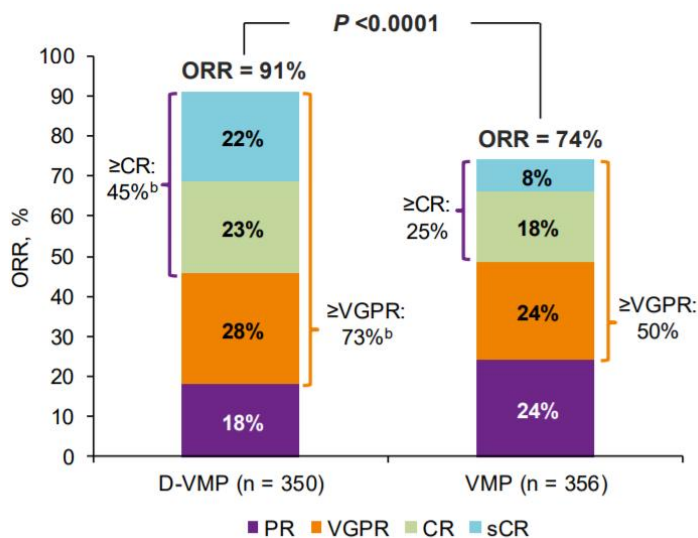
**Kuvio 6.** Potilaiden elossaoloaika ennen toista relapsia (PFS2). MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset (12.6.2018).

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito, **HR** = hasardisuhde; **CI** = luottamusväli; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito  
Lähde: Dimopoulos ym. 2018

### 3.2.3 Hoitovaste

MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin ajankohtana 45 % D-VMP-hoitohaaran ja 25 % VMP-hoitohaaran potilaista oli saavuttanut vähintään täydellisen ( $\geq$  CR) vasteen (**kuvio 7**). Aikaa satunnaistamisesta ensimmäiseen vasteeseen (PR tai parempi) kului keskimäärin kuukausi sekä D-VMP että VMP-hoitohaaran potilailla. Tämän jälkeen osalla potilaista vaste syveni ajan kuluessa.

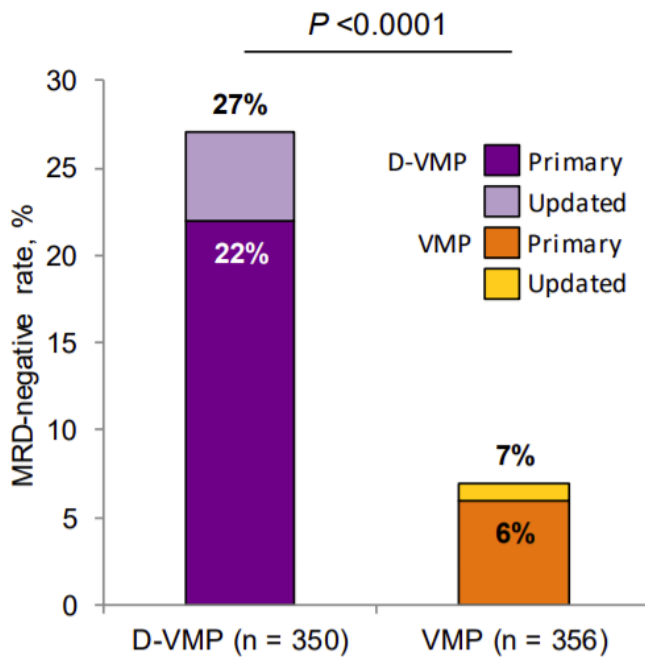
Vasteen kesto oli D-VMP-hoitohaaran potilailla pidempi kuin VMP-hoitohaarassa. Päivitetyn analyysin ajankohtana vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu D-VMP-hoitohaaran potilailla. Toisin sanoen yli puolella vasteen saaneista potilaista vaste jatkui edelleen. VMP-hoitohaaran potilailla vasteen keston mediaani oli 21,1 kuukautta.



**Kuvio 7.** Vasteosuudet (% potilaista) MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin ajankohtana.

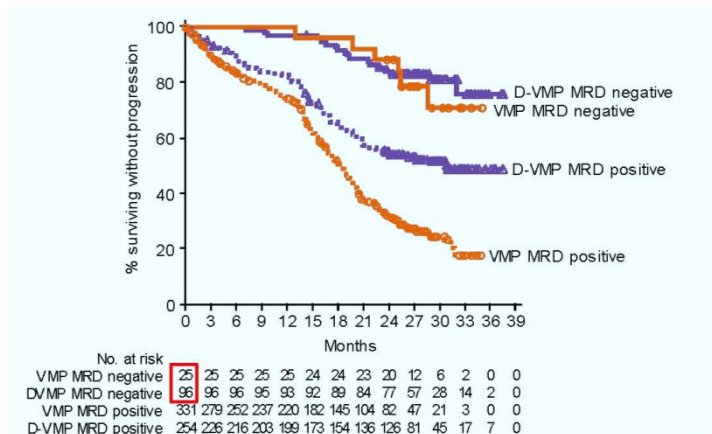
**CR** = täydellinen vaste; **D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **ORR** = kokonaisvasteisuus; **PR** = osittainen vaste; **sCR** = täydellinen vaste lisähoito; **VGPR** = erittäin hyvä osittainen vaste; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito.  
Lähde: Dimopoulos ym. 2018

D-VMP-ryhmän potilaista 27 % ja VMP-ryhmän potilaista 7 % oli jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisia päivitetyn analyysin ajankohtana (**kuvio 8**). Jäännöstaudin suhteen negatiivisilla potilailla riski taudin etenemiseen oli pienempi kuin jäännöstaudin suhteen positiivisilla (**kuvio 9**).



**Kuvio 8.** Jäännöstaudin suhteen negatiivisten potilaiden osuus MMY3007-tutkimuksen ensimmäisen (primary, 12.6.2017) ja päivitetyn (updated 12.6.2018) analyysin ajankohtana.

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **MRD** = jäännöstauti  
Lähde: Dimopoulos ym. 2018.



**Kuvio 9.** Taudin eteneminen jäännöstautistatuksen mukaan määriteltynä. MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset.

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **MRD** = jäännöstauti  
Lähde: Dimopoulos ym. 2018

### 3.2.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

MMY3007-tutkimuksessa potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) mitattiin EORTC QLA-C30<sup>16</sup> ja EQ-5D-5L-mittareilla lähtötilanteessa ja 3, 6, 9 ja 12 kuukauden kuluttua tutkimuksen alusta. Tuloksia on raportoitu EPAR:ssa ja yhdessä kongressiabstractissa (Gries ym. 2018).

Raportoitujen tulosten perusteella voidaan todeta seuraavaa:

- Sekä D-VMP että VMP-hoitohaaroissa raportoitiin terveyteen liittyvän elämänlaadun paranemista niillä potilailla, jotka vastasivat kyselyyn.
- EORTC-kyselyn GHS (global health status) -tulosten ja EQ-5D VAS<sup>17</sup> -tulosten muutoksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero kolmen kuukauden kuluttua lähtötilanteesta D-VMP-ryhmän hyväksi. Muuten tuloksissa ei raportoitu tilastollisesti merkitsevää eroa D-VMP ja VMP-ryhmien välillä.
- Harhaa HRQoL-tuloksiin voivat aiheuttaa muun muassa puutteet seurannan kattavuudessa ja sokkouttamaton tutkimusasetelma.

---

<sup>16</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-30)

<sup>17</sup> EQ-5D Visual Analogue Scale

### 3.3 Alaryhmäanalyysit

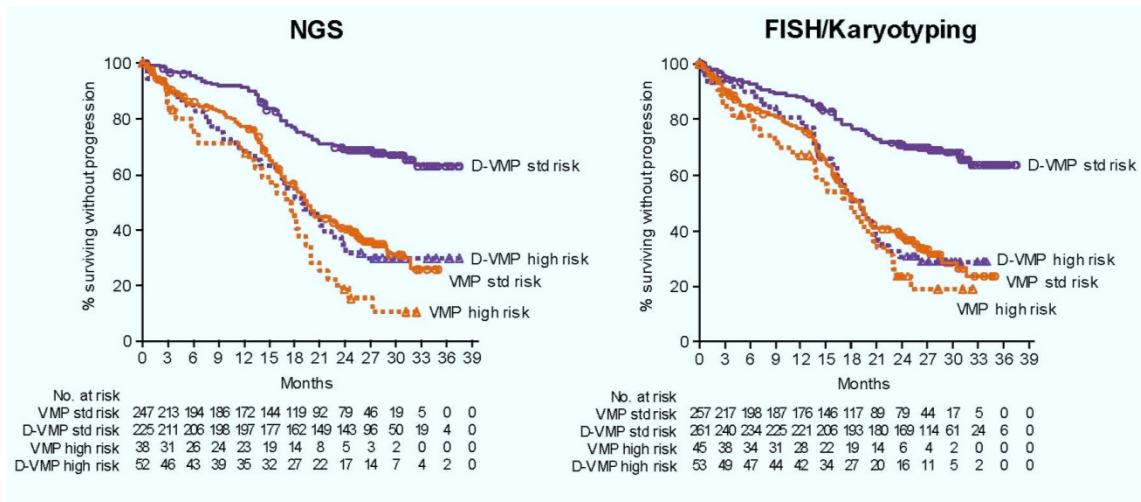
MMY3007-tutkimuksen ennalta määriteltujen alaryhmäanalyysien perusteella D-VMP-hoidon suhteellinen vaikutus (hasardisuhde, HR) elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) verrattuna VMP-hoittoon on samansuuntainen sukupuolen, ikäryhmän, munuaisten ja maksan toiminnan, taudin vaikeusasteen (ISS), myeloomatyyppin ja ECOG-suorituskykyluokan mukaisissa alaryhmissä (**taulukko 5**). Sen sijaan tulosten perusteella on viitteitä siitä, että korkean sytogeneettisen riskin potilaat eivät hyödy daratumumabin liittämisestä VMP-hoittoon yhtä paljon kuin standardiriskin potilaat (**kuvio 10**). Korkean riskin potilaita on kuitenkin tutkimuksessa melko vähän, minkä vuoksi yksiselitteisten päätelmien tekeminen ei ole mahdollista.

**Taulukko 5.** MMY3007-tutkimuksen ennalta määriteltujen alaryhmäanalyysin tuloksia ensimmäisen analyysin ajankohdasta.

	N	D-VMP PFS mediaani (kk)	VMP PFS mediaani (kk)	Suhteellinen ero HR (95 % LV)
<b>Sukupuoli</b>				
Mies	327	Ei arvioitavissa	18,1	0,60 (0,42–0,87)
Nainen	379	Ei arvioitavissa	17,9	0,41 (0,28–0,61)
<b>Ikä</b>				
< 75 vuotta	495	Ei arvioitavissa	17,9	0,49 (0,36–0,68)
≥ 75 vuotta	211	Ei arvioitavissa	20,4	0,53 (0,32–0,85)
<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>				
40–60 ml/min <sup>a</sup>	295	Ei arvioitavissa	16,9	0,36 (0,24–0,56)
> 60 ml/min	411	Ei arvioitavissa	18,3	0,63 (0,45–0,88)
<b>Maksan toiminta</b>				
Normaali	604	Ei arvioitavissa	19,1	0,53 (0,40–0,71)
Vaurioitunut	98	Ei arvioitavissa	13,5	0,42 (0,22–0,80)
<b>Taudin vaikeusaste (ISS)</b>				
I	136	Ei arvioitavissa	19,4	0,50 (0,24–1,05)
II	299	Ei arvioitavissa	17,5	0,49 (0,32–0,73)
III	271	Ei arvioitavissa	16,8	0,53 (0,35–0,79)
<b>Myeloomatyyppi</b>				
IgG	425	Ei arvioitavissa	17,4	0,45 (0,32–0,64)
non-IgG	165	Ei arvioitavissa	Ei arvioitavissa	0,81 (0,48–1,37)
<b>Sytogeneettinen riski</b>				
korkea	98	18,0	18,1	0,78 (0,43–1,43)
standardi	518	Ei arvioitavissa	17,4	0,39 (0,28–0,55)
<b>ECOG-suorituskykyluokka</b>				
0	177	Ei arvioitavissa	19,4	0,40 (0,21–0,74)
1 tai 2 <sup>b</sup>	529	Ei arvioitavissa	17,6	0,52 (0,39–0,70)

<sup>a</sup> MMY3007-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 40 ml/min.

Lähde: EPAR 2018, Darzalex<sup>®</sup> (s. 47)



**Kuvio 10.** Taudin progressio sytogeneettisen riskin mukaisissa alaryhmissä. MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset. Korkealla riskillä tarkoitetaan sytogeneettistä löydöstä: translokaatio (4;14), translokaatio (14;16) tai deleetio 17p.

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **MRD** = jäännöstauti  
Lähde: Dimopoulos ym. 2018

### 3.4 Epäsuoravertailu

D-VMP-hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole suoraan verrattu Rd-hoitoon ja tällaista satunnaistettua vertailukoetta ei myöskään ole meneillään (kts. luku 3.6). Koska näiden hoitovaihtoehtojen suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi verkostometa-analyysin. Verkostometa-analyysi on raportoitu myös kongressiabstractina (San Miguel ym. 2018a), mutta sen menetelmiä ja tuloksia ei ole julkaistu vertaisarvioituna tieteellisenä artikkelina.

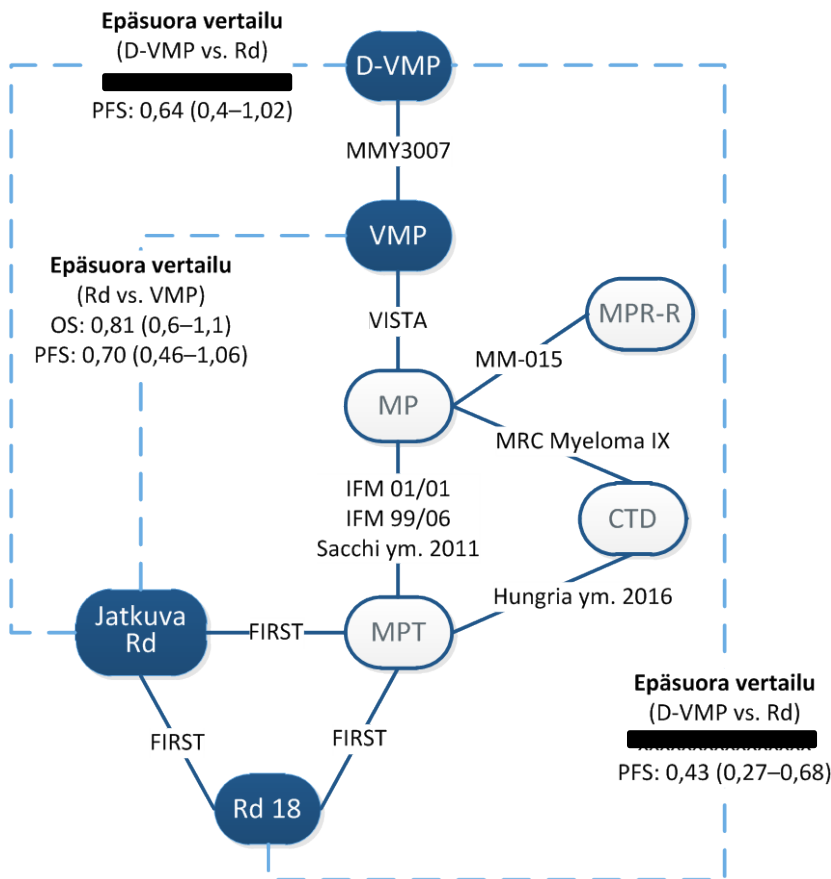
Verkostometa-analyysiin verrattiin keskenään kahdeksan eri hoitovaihtoehdon tehoa ja turvallisuutta (kuvio 11). Hoitovaihtoehdot olivat: D-VMP, VMP, MPT, MP, jatkuva Rd-hoito, 18 hoitosykliin rajattu Rd-hoito, MPR-R<sup>18</sup> ja CTD. Lisäksi myyntiluvan haltija raportoi herkkyysanalyysit, jossa oli näiden lisäksi mukana VD<sup>19</sup>, VTD<sup>20</sup> ja MPT-T<sup>21</sup>. Herkkyysanalyysin tuloksia ei raportoida tämän arvioinnin yhteydessä.

<sup>18</sup> Melfalaania, prednisonia ja lenalidomidia sisältävä hoito, joka jatkuu lenalidomidi-ylläpitohoitona

<sup>19</sup> Bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa

<sup>20</sup> Bortetsomibia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

<sup>21</sup> Melfalaania, prednisonia ja talidomidia sisältävä hoito, joka jatkuu talidomidi-ylläpitohoitona



**Kuvio 11.**

Tietoverkko satunnaistetuista kokeista, joissa on tutkittu eri lääkehoitojen tehoa vastadiagnosoidun multippelin myelooman hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Verkostometa-analyysin tulokset kokonaiselossaoloajan (OS) ja elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) osalta on raportoitu hasardisuhteen (HR) ja 95 % bayesiläisen uskotavuusvälin avulla. Osa epäsuoran vertailun tuloksista on peitetty salassapiteettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Kuviossa tummennetut soikiot ovat tämän arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja. Hoitoja yhdistävä viiva tarkoittaa, että kyseistä hoitoa on verrattu yhdessä tai useammassa tutkimuksessa (kyseisen tutkimuksen nimi on viivalla). Katkoviiva tarkoittaa, että hoitoja ei ole verrattu satunnaistetussa kokeessa vaan vaikutusta kuvaava estimaatti perustuu epäsuoraan vertailuun.

### Verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset

Myyntiluvan haltijan tekemä verkostometa-analyysi perustuu järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen. Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan satunnaistetut kokeet, joiden kohteena oli multippelin myelooman ensilinjan hoito potilailla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Mukaan otettujen tutkimusten tuli olla julkaistu englanniksi vertaisarvioituna raportteina tai konferenssiabstraktina.

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin MMY3007-tutkimuksen lisäksi yhdeksän tutkimusta, jotka otettiin mukaan verkostometa-analyysiin. Nämä tutkimukset ja niiden keskeiset tulokset on kuvattu liitteessä 6. Tämän arvioinnin kannalta erityisen keskeisiä ovat FIRST ja VISTA-tutkimukset.

- FIRST on avoin satunnaistettu faasin III monikeskustutkimus, johon rekrytoitiin potilaita 08/2008–03/2011 välisenä aikana. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Rd-hoitoa 28 päivän hoitosykleissä taudin etenemiseen saakka (jatkuva Rd, n = 535), Rd-hoitoa 28 päivän hoitosykleissä 72 viikon eli 18 hoitosyklin ajan (Rd18, n = 541) tai MPT-hoitoa 42 päivän hoitosykleissä 72 viikon eli 18 hoitosyklin ajan (MPT, n = 547). Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli määrittää, pidentääkö jatkuva Rd-hoito elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) MPT-hoitoon verrattuna.

FIRST-tutkimuksesta on raportoitu välianalyysin tuloksia, kun elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 37,0 kuukautta (Benboubker ym. 2014) ja 45,5 kuukautta (Hulin ym. 2016). Sekä lopullisen analyysin tulokset, kun seuranta-ajan mediaani oli 67 kuukautta (Facon ym. 2018). Lopullisen analyysin perusteella näyttää siltä, että jatkuva Rd-hoito pidentää PFS-aikaa sekä MPT- että Rd18-hoitoon verrattuna. Lisäksi jatkuva Rd-hoito pidentää elossaoloaikaa MPT-hoitoon verrattuna. Sen sijaan jatkuva Rd- hoitoa tai Rd18-hoitoa saavien hoitoryhmien välillä ei raportoitu eroa elossaoloajassa lopullisen analyysin ajankohtana.

Erityisesti OS-tulosten tulkinnassa on huomioitava, että suurin osa tutkimuspotilaista on saanut vähintään toisen linjan hoitoa. Se aiheuttaa sekoittuneisuutta elossaoloaikaa koskeviin tuloksiin.

- VISTA on avoin satunnaistettu faasin III -tutkimus, johon rekrytoitiin potilaita vuodesta 2004 alkaen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko VMP (n = 344) tai MP-hoitoa (n = 338). Hoitoa annettiin enintään 9 hoitosykliä eli noin 54 viikkoa. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli määrittää pidentääkö VMP-hoito aikaa taudin etenemiseen MP-hoitoon verrattuna.

VISTA-tutkimuksesta on raportoitu tuloksia ainakin kun seuranta-ajan mediaani on ollut 16,3 kk (San Miguel ym. 2008), 36,7 kk (Mateos ym. 2010) ja 60,1 kk (San Miguel ym. 2013). Ennalta sovitun välianalyysin (16,3 kk) jälkeen MP-hoitoryhmän potilailla oli mahdollisuus siirtyä VMP-hoitoon. Huolimatta tästä mahdollisuudesta VMP-hoitoryhmän potilailla raportoitiin elävän pidempään kaikkina analyysiajankohdina.

## Verkostometa-analyysin menetelmät ja tulokset

Myyntiluvan haltija toteutti analyysin seuraaville lopputuloksille: OS, PFS, ORR,  $\geq$  CR, asteen 3–4 anemia, asteen 3–4 neutropenia, asteen 3–4 trombosytopenia, asteen 3–4 pneumonia sekä haitoista johtuva hoidon keskeyttäminen. **Liitteessä 6** on raportoitu meta-analyyseissä käytetyt hasardisuhde (HR)-estimaatit OS:n ja PFS:n osalta.

Verkostometa-analyysit on tehty BUGS-ohjelmalla (WinBUGS, OpenBUGS tai multiBUGS) ja  $I^2$ -testaus Cran-R:llä. Kaikki WinBUGS koodit perustuivat NICE:n teknisen tukiyksikön raporttiin (Dias ym. 2014). Meta-analyyseissä käytettiin kiinteiden vaikutusten mallia.

Verkostometa-analyysin tulokset tämän analyysin kannalta keskeisten vertailujen osalta on raportoitu **kuviossa 11**. Tulosten näytön aste on kuitenkin erittäin matala, minkä takia epäsuoran vertailun tuloksia ei ole raportoitu muiden lopputulosten osalta.

## Fimean kommentit

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan toimittaman verkostometa-analyysin tekninen toteutus on asianmukainen ja sen raportointi vastaa hyviä käytäntöjä. Verkostometa-analyysiin perustuva arvio D-VMP ja Rd-hoitojen suhteellisesta vaikutuksesta (HR) on kuitenkin näytön asteeltaan erittäin matala. Tästä syystä verkostometa-analyysiin perustuvien tulosten painoarvo päätöksenteossa tulisi olla vähäinen.

Fimean näkemyksen mukaan nyt raportoidun verkostometa-analyysin keskeinen ongelma on se, että D-VMP ja Rd-hoitojen epäsuoravertailu joudutaan tekemään neljän vertailuparin kautta (D-VMP vs. VMP  $\rightarrow$  VMP vs. MP  $\rightarrow$  MP vs. MPT  $\rightarrow$  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). Tämä onnistuisi siinä tapauksessa, jos hoitovaihtoja on yksittäisissä tutkimuksissa verrattu yhteiseen vertailuhoitoon tai lumeeseen. Neljän vertailuparin kautta tehdyn epäsuoran vertailun näytön astetta Fimea pitää erittäin matalana.

Yksi epäsuoran vertailun keskeinen oletus on se, että analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat riittävän samankaltaisia vaikutusta muovaavien muuttujien osalta. Vaikutusta muovaavalla muuttujalla tarkoitetaan muuttujaa, joka vaikuttaa vertailuparametrin (tässä tapauksessa hasardisuhde) suuruuteen. Sen avulla voidaan tunnistaa potilasryhmiä, jotka hyötyvät hoidosta eri tavalla. MMY3007-tutkimuksesta raportoitujen alaryhmäanalyysien perusteella (**luku 3.3**) sytogeneettinen riski voi olla D-VMP-hoidon vaikutusta muovaa tekijä. Verkostometa-analyysin mukaan otettujen tutkimusten välillä on eroja niiden potilaiden osuudessa joilla on korkea sytogeneettinen riski (**liite 6**).



Myös tutkimuksen seuranta-ajan pituus voidaan ajatella hoidon suhteellista vaikutusta muovaavaksi tekijäksi silloin, kun tutkimuksiin liittyy mahdollisuus saada muuta aktiivihoidoa taudin edetessä. Tällöin tutkimuksen hoitoaikaan mukainen vertailukontrasti muuttuu seuranta-ajan kuluessa, mikä johtaa sekoittuneisuuteen. Myös se, että tutkimusten toteutusten ajankohdat poikkeavat oleellisesti toisistaan ja muu multippelin myelooman hoito on kehittynyt merkittävästi viimeisen kymmenen vuoden aikana, vaikeuttaa verkostometa-analyysin tulosten tulkintaa.

Lisäksi esimerkiksi VISTA-tutkimuksessa bortetsomibin annostelu on erilainen kuin MMY3007 -tutkimuksessa. VISTA-tutkimuksessa bortetsomibi (1,3 mg/m<sup>2</sup>) annettiin i.v. boluksena kahdeksan annosta/hoitosykli ensimmäisen neljän hoitosyklin ajan ja sen jälkeen neljä annosta/hoitosykli (hoitosykli 5–9). MMY3007-tutkimuksessa taas bortetsomibia (1,3 mg/m<sup>2</sup>) annettiin ihon alle (s.c.) kahdeksan annosta/hoitosykli ensimmäisessä hoitosykliissä ja sen jälkeen neljä annosta/hoitosykli (hoitosykli 2–9). Molemmissa tutkimuksissa hoitosyklin pituus oli kuusi viikkoa.

### 3.5 Turvallisuus

Daratumumabin yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat infuusioreaktiot, uupumus, pahoinvointi, ripuli, lihasspasmit, kuume, yskä, neutropenia, trombosytopenia, anemia, perifeerinen sensorinen neuropatia ja ylähengitysteiden infektio. Vakavia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume, ylähengitysteiden infektio, keuhkoedeema, influenssa, kuume, ripuli ja eteisvärinä. (Valmisteyhteenveto, Darzalex®)

Infuusioreaktioista suurin osa ilmaantuu ensimmäisen infuusion yhteydessä (Valmisteyhteenveto, Darzalex®). MMY3007-tutkimuksessa daratumumabi-hoitoon liittyvä infuusioreaktio raportoitiin 96 potilaalla (28 %) <sup>22</sup>:

- Suurin osa reaktioista (95 %) oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (aste 1–2),
- 15 potilaalla (4 %) reaktio oli vaikea (aste 3)
- kahdella potilaalla (< 1 %) reaktio oli henkeä uhkaava (aste 4)
- infuusioreaktio ei aiheuttanut kuolemaa yhdellekään potilaista.

Infuusioreaktion oireita ovat esimerkiksi hengitysvaikeudet, yskä, valuva ja tukkoinen nenä, kurkun ärsytys, pahoinvointi, oksentelu ja viluväristykset. Vaikea-asteisissa reaktioissa voi ilmetä esimerkiksi bronkospasmia, hypoksiaa, hengenahdistusta, hypertensiota, kurkunpään turvotusta ja keuhkoedeemaa. Infuusioreaktioiden riskin vähentämiseksi kaikki potilaat saavat esilääkityksenä kortikosteroidia, parasetamolia ja antihistamiinia.

MMY3007-tutkimuksessa suurin osa potilaista kärsi vähintään yhdestä hoitoon liittyvästä haittavaikutuksesta (**taulukko 6**). D-VMP-hoitoaaran potilailla raportoitiin jonkin verran enemmän vakavia haittoja. Lisäksi daratumumabia sisältävää hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin enemmän ylähengitystieinfektioita, keuhkokuumetta, keuhkoputkentulehdusta, yskää, hengenahdistusta ja kohonnuttua verenpainetta kuin VMP-hoitoaaran potilailla (**taulukko 7**).

Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittoja ilmeni enemmän ≥75-vuotiailla kuin < 75-vuotiailla potilailla sekä D-VMP että VMP-ryhmässä.

- < 75-vuotiaat: hoidon aikana ilmeni asteen 3–4 haitta 73 % D-VMP-hoitoa ja 74 % VMP-hoitoa saaneista potilaista.
- ≥ 75-vuotiaat: hoidon aikana ilmeni asteen 3–4 haitta 89 % D-VMP-hoitoa ja 85 % VMP-hoitoa saaneista potilaista.

Daratumumabi-ylläpitohoidon aikana 46 % potilaista raportoi uuden haitan (EPAR 2018, Darzalex®). Yleisin ylläpitohoidon aikana raportoitu haitta oli ylähengitystieinfektio, joka ilmeni 16 % potilaista (43/278) (Dimopoulos ym. 2018).

<sup>22</sup> Muissa myeloomaindikaatioissa tehtyjen kliinisten kokeiden ja valmisteyhteenveton perusteella noin puolet potilaista saa daratumumabi-hoitoon liittyvän infuusioreaktion.

**Taulukko 6.** VMP ja D-VMP-hoitojen haitat. Yhteenveto MMY3007-tutkimuksesta.

	VMP (n = 354)	D-VMP (n = 346)
<b>Hoidon aikana ilmennyt haittavaikutus (treatment-emergent adverse event), % potilaista</b>		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	96,6	96,5
• aste 1 (lievä)	3,1	3,5
• aste 2 (kohtalainen)	15,5	14,5
• aste 3 (vaikea)	50,8	52,6
• aste 4 (henkeä uhkaava)	21,8	20,5
• aste 5 (kuoleman aiheuttava)	5,4	5,5
Vakava haitta (SAE, serious adverse event)	32,5	41,6
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta		
• bortetsomibin keskeytys	11,0	7,8
• melfalaanin keskeytys	10,5	5,2
• steroidin keskeytys	9,0	5,5
• daratumumabin keskeytys	0	6,6
<b>Hoitoon liittyvä haittavaikutus (treatment-related adverse event), % potilaista</b>		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	85,3	88,7
Kuolemaan johtanut haitta (aste 5)	0,6	2,6 <sup>a</sup>
Vakava haitta (SAE, serious adverse event)	15,3	18,8
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta		
• Bortetsomibin keskeytys	7,1	4,3
• melfalaanin keskeytys	2,5	0,9
• steroidin keskeytys	1,1	1,4
• daratumumabin keskeytys	0	2,6

<sup>a</sup> bortetsomibiin liittyvä: 2 (0,6 %), melfalaaniin liittyvä: 3 (0,9 %), steroidiin liittyvä: 3 (0,9 %), daratumumabiin liittyvä: 1 (0,3 %).

**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).

Lähde: EPAR 2018, Darzalex<sup>®</sup> (taulukko 31, s. 55).

**Taulukko 7.** VMP ja D-VMP-hoitoon liittyvien haittojen yleisyys. Yhteenveto MMY3007-tutkimuksesta.

	VMP (n = 354)	D-VMP (n = 346)
<b>Yleisimmät haitat (aste 1 – 5, ilmaantuvuus ≥ 10 %), % potilaista</b>		
Neutropenia	52,5	49,7
Trombositopenia	53,7	48,8
Anemia	37,6	28,0
Leukopenia	15,0	13,3
Lymfopenia	10,2	10,7
Ylähengitystieinfektio	13,8	26,3
Keuhkokuume	4,8	15,3
Keuhkoputkentulehdus	7,6	14,5
Kuume	20,9	23,1
Perifeerinen turvotus	11,0	17,9
Väsytys	14,4	13,9
Voimattomuus	11,9	11,6
Ripuli	24,6	23,7
Pahoinvointi	21,5	20,8
Ummetus	18,4	18,2
Oksentelu	15,5	17,1
Perifeerinen sensorinen neuropatia	34,2	28,3
Selkäkipu	11,9	13,9
Yskä	7,6	15,0
Hengenahdistus	4,5	12,4
Vähentynyt ruokahalu	13,0	11,6
Ihottuma	11,0	8,4
Kohonnut verenpaine	3,1	10,1
<b>Yleisimmät vaikeat tai henkeä uhkaavat haitat (aste 3–4, ilmaantuvuus ≥ 5 %), % potilaista</b>		
Neutropenia	38,7	39,9
Trombositopenia	37,6	34,4
Anemia	19,8	15,9
Leukopenia	8,5	8,1
Lymfopenia	6,2	7,5
Keuhkokuume	4,0	11,3

Lähde: EPAR 2018, Darzalex® (taulukko 32, s. 56 ja taulukko 33, s. 57)

### 3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaun ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perustella ei tunnistettu MMY3007-tutkimuksen lisäksi muita tutkimuksia, joiden tuloksia olisi julkaistu. Meneillään on kuitenkin yksi tutkimus, jossa D-VMP-hoidon tehoa ja turvallisuutta tutkitaan äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa.

- **MMY3011** (NCT03217812) on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, joka toteutetaan Kiinassa, Hong Kongissa, Etelä-Koreassa ja Taiwanissa. Tutkimukseen on otettu mukaan 210 aiemmin hoitamattomaa multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka eivät sovellu autologiseen intensiivihoidon. Potilaat on satunnaistettu saamaan joko D-VMP tai VMP-hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat erittäin hyvän osittaisen (VGPR) tai sitä paremman vasteen. Tutkimus on alkanut vuonna 2017, ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisen tulosmuuttujan osalta loppuvuodesta 2020.

MMY3007- ja MMY3011-tutkimusten lisäksi käynnissä on useita tutkimuksia, joiden kohteena on muiden daratumumabi-yhdistelmähoitojen (esim. D-Rd ja D-VTD) teho ja turvallisuus äskettäin diagnosoidun multipelin myelooman hoidossa. Esimerkkejä näistä tutkimuksista on koottu **liitteeseen 7**. Näille yhdistelmähoidoilla ei toistaiseksi ole myönnetty myyntilupaa Euroopassa.

Meneillään olevista tutkimuksista erityisen kiinnostava on MAIA (NCT02252172) -tutkimus. Tutkimuksessa kantasolusiirtoon soveltumattomat potilaat on satunnaistettu saamaan joko daratumumabia yhdessä Rd-hoidon kanssa tai pelkkää Rd-hoitoa.

### 3.7 Lisänäytön kerääminen

Uudelleenarviointia varten tarvitaan päivitetty tulokset meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista. Soveltuva aika uudelleen arvioitiin olisi noin 3–4 vuoden kuluttua mahdollisesta suosituksesta tai käyttöönottopäätöksestä. Lisäksi tarvittaisiin tietoja Suomessa hoitoa saaneista potilasta, joilla on äskettäin diagnosoitu multipeli myelooma ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon:

- Kuinka monta potilasta on hoidettu Suomessa esimerkiksi vuosina 2019–2022?
- Mitä lääkkeitä potilaiden ensilinjan hoidossa on käytetty ja mikä on ollut hoidon kesto eri hoitovaihtoehdoilla?
- Kuinka moni potilas on jo saanut toisen linjan hoitoa? Kuinka pitkä aika kului ensilinjan hoidon aloittamisesta toisen linjan hoidon aloittamiseen?
- Mikä on hoidon tulos ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa? Hoitotulosten mitaamisessa ehdotetaan käytettävän kuolleisuutta ja aikaa seuraavan hoitoon.

**Taulukkoon 8** on kirjattu Fimean ehdotuksia muuttujista, joista olisi tarpeen kerätä tietoja yhdenmukaisesti ja kattavasti koko Suomesta.

**Taulukko 8.** *Ehdotuksia tiedoista, joita olisi tarpeen koota multipelin myelooman ensilinjan hoitoa saavista potilaista.*

	Muuttujat
Demografiset tiedot	Ikä, sukupuoli, maakunta/ERVA-alue?
Tautiin liittyvät tiedot	Diagnoosi (ICD-10 -koodi) Diagnoosin päiväys
Potilaan toimintakyky ja muita prognostisia tietoja	ECOG / WHO diagnoosihetkellä tai hoidon alussa Kreatiniinipuhdistuma diagnoosihetkellä tai hoidon alussa Sytogeneettinen riski
Ensilinjan hoito	Valmisteet ja aloitusannos Hoidon aloitus päivämäärä ja lopetus päivämäärä Hoidon lopetuksen syy
Vaste ensilinjan hoitoon	Aika seuraavaan hoitoon Kuolleisuus
Toisen linjan hoito	Valmisteet ja annokset Hoidon aloitus päivämäärä ja lopetus päivämäärä Hoidon lopetuksen syy
Vaste toisen linjan hoitoon	Kuolleisuus

Tarvittavien tietojen kokoamisessa voisi olla mahdollista hyödyntää esimerkiksi Suomen hematologista rekisteriä. Rekisteriin tallennetaan jo nyt rakenteisesti veritautipotilaiden tietoja koskien valikoituja laboratorioparametrejä, annettuja hoitoja ja niiden vasteita. Tiedot kirjataan rekisteriin kattavasti kuitenkin vain HUS:ssa. Muiden yliopistosairaaloiden osalta kirjaaminen on vajavaista. Keskussairaloissa, joissa hoidetaan huomattava osa myeloomapotilaista, rekisteriin kirjaaminen on vähäistä.

Suomen hematologisen rekisterin lisäksi TYKS:ssa ja OYS:ssa on käynnistynyt, ja KYS:ssa on suunnitteilla, kaupallisen toimijan myeloomarekisterihanke.

Riippumatta siitä, miten tietojen kokoaminen käytännössä järjestettäisiin, on laadukas, yhdenmukainen ja kansallisesti kattava kertakirjaaminen lähtökohta näiden tietojen toissijaiselle käytölle niin tieteellisessä tutkimuksessa ja tilastoinnissa, tiedolla johtamisessa kuin viranomaisten suunnittelu ja selvitystehtävissä. Kansallisesti tulisi sopia esimerkiksi se, miten

hoidon vaste mitataan. Lisäksi laadukas, rakenteinen kirjaaminen vaatii resurssia, jota useissa toimipaikoissa ei ole.

### 3.8 Pohdinta

MMY3007-tutkimuksessa on osoitettu, että D-VMP-hoidolla on suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ja hoitovasteeseen VMP-hoitoon verrattuna. Sen sijaan näyttöä siitä, että D-VMP olisi Rd-hoitoa parempi hoitovaihtoehto, ei ole.

#### Vertailu Rd-hoitoon

D-VMP-hoidon vaikutuksia ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu Rd-hoitoon. Tällaisia tutkimuksia ei myöskään ole menellään.

Myöskään epäsuoraan vertailuun perustuvan verkostometa-analyysin perusteella ei ole voida uskottavasti todeta, että D-VMP-hoito pidentäisi elossaoloaikaa (OS) tai elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) Rd-hoitoon verrattuna. Tässä tapauksessa verkostometa-analyysiin perustuva arvio on näytön asteeltaan erittäin matala, minkä takia tiedon hyödynnettävyys päätöksenteossa on vähäinen.

#### Daratumumabi-ylläpitohoidon hyöty

D-VMP-hoidon kesto on tutkimuksessa 54 viikkoa. Tämän jälkeen hoito jatkuu daratumumabi-monoterapiana (ylläpitohoito) taudin etenemiseen saakka. Tutkimuksen vertailuhoidossa (VMP) potilaat siirtyvät seurantaan 54 viikon jälkeen, ellei tauti ole edennyt.

MMY3007-tutkimuksen perusteella ei voida yksiselitteisesti määrittää 54 viikon jälkeen jatkuvan daratumumabi-ylläpitohoidon lisäarvoa. Lisäarvon osoittaminen edellyttäisi satunnaistamista ennen ylläpitohoidon aloitusta (randomized withdrawal -asetelma). Nykyinen tutkimusasetelma tuottaa osin harhaista tietoa daratumumabi-ylläpitohoidon vaikutuksesta, mikä on osin havaittavissa myös Kaplan-Meier käyristä (**kuvio 4**). Sinänsä voi olla hyvin perusteltua jatkaa daratumumabia monoterapiana D-VMP-hoidon jälkeen, mutta asetelma ei mahdollista tästä saatavan hyödyn harhatonta mittaamista.

Esimerkiksi FIRST-tutkimuksen lopullisen analyysin<sup>23</sup> tulokset osoittivat, että jatkuva Rd-hoito pidensi PFS-aikaa, mutta ei kokonaiselossaoloaikaa 72 viikkoa kestävään Rd-hoitoon verrattuna (Facon ym. 2018). FIRST on faasin III tutkimus, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan MPT-hoitoa (kesto 72 viikkoa, n = 547), jatkuvaa Rd-hoitoa (jatkuu kunnes tauti etenee<sup>24</sup>, n = 535) tai 72 viikkoa kestävää Rd-hoitoa (18 hoitosykliä, n = 541).

#### Vaikutukset elossaoloaikaan

Alustavien tuloksien perusteella on viitteitä siitä, että D-VMP-hoitoa saaneet potilaat voisivat elää pidempään kuin VMP-hoitoa saaneet potilaat. Suurin osa MMY3007-tutkimuksen potilaista oli kuitenkin elossa raportoitujen analyysien ajankohtana, minkä takia D-VMP-hoidon mahdollisen elossaolohyödyn suuruutta ei tiedetä.

Lisäksi tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat jatkohoidot (toisen, kolmannen ja myöhempien linjojen hoidot) tulevat vaikuttamaan potilaiden ennusteeseen. Sen takia mahdollisesti myöhemmin raportoitavat OS-tulokset kuvaavat koko hoitostrategian (tutkimuslääke + jatkohoidot) eikä tutkimuslääkkeen vaikutusta.

Ensilinjan hoidon vaikutusta elossaoloaikaan ei pystytä yksiselitteisesti osoittamaan, koska taudissa on useita vaiheita, ja relapseja hoidetaan useissa hoitolinjoissa. Asia on sinänsä tyyppillinen tilanteissa, joissa tutkittavaa hoitoa seuraa useita eri jatkohoitoja, joiden valintaan voivat vaikuttaa myös aiemmat hoidot.

<sup>23</sup> 21.01.2016: elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 67 kk.

<sup>24</sup> Potilaista 51 % sai Rd-hoitoa 18 kk, 39 % kahden vuoden, 26 % kolmen vuoden ja 18 % neljän vuoden kuluttua satunnaistamisesta.

## Daratumumabi-hoidon optimaalinen ajoitus ja ennuste taudin uusiutumisen jälkeen

Tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, kannattaako daratumumabi-hoito antaa ensimmäisessä vaiheessa linjassa. Sinänsä on loogista ajatella, että usein intensiivinen hoito vakavissa sairauksissa auttaa sitä paremmin, mitä aiemmassa taudin vaiheessa se voidaan antaa. Näin ei kuitenkaan aina yksiselitteisesti ole, ja tässä tapauksessa tutkimusnäyttöä hoitostrategioiden paremmuudesta (daratumumabi 1. linjassa vs. 2. linjassa) ei ole esitetty.

Tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että daratumumabin lisääminen VMP-hoitoon viivästyttää myös toista taudin etenemistä (PFS2). D-VMP-hoitohaaran potilaista 81 %:lla ja VMP-hoitohaaran potilaista 67 %:lla ei ollut raportoitu PFS2-tapahtumaa 30 kuukauden kuluttua satunnaistamisesta.

PFS2-tulos on monessa mielessä kiinnostava ja tärkeä. Siitä ei voi kuitenkaan suoraan tehdä johtopäätöstä, että D-VMP-hoito kannattaisi nimenomaan antaa ensilinjassa eikä vasta toisessa tai myöhemmässä linjassa. Ensinnäkin tutkimusasetelmasta johtuen tulosta sekoittaa se, että daratumumabi-haarassa hoito jatkuu ylläpitohoitona monoterapiana ja vertailuhoidossa siirrytään seurantaan. Toiseksi, molemmissa tutkimuksen hoitohaarassa valittu jatkohoito (2. linjan hoito) voi vaikuttaa toisen taudin etenemisen ilmaantumistodennäköisyyteen.

Hoidot, joita MMY3007-tutkimuksessa on käytetty ensimmäisen taudin etenemisen jälkeen tai näiden valintaperusteet, eivät ole tiedossa. Vaikka toisen linjan hoitoa koskevat tiedot olisi raportoitu, ei selkeiden johtopäätösten tekeminen ole tutkimusasetelmasta johtuen mahdollista.

## Sytogeneettinen riski

Sitä onko daratumumabi lisäämisestä VMP-hoitoon hyötyä karyotyypiltään huonon ennusteen (del17p, t4;14 tai t14;16) potilailla, ei MMY3007-tutkimuksessa ole yksiselitteisesti osoitettu. Sytogeneettisen riskin mukaisissa alaryhmäanalyyseissä on viitteitä jonkinasteisesta interaktiosta, minkä seurauksena vaikuttaisi siltä, että hoidosta saatava hyöty ei ole välttämättä yhtä hyvä korkean riskin potilailla kuin muilla. Toisaalta korkean riskin potilaita on tutkimuksessa melko vähän, eikä edellä esitetty havainto mahdollista hoidon rajaamista sytogeneettiseen riskiin perustuen.

## MRD-negatiivisuus

Merkittävästi suurempi osa D-VMP-hoitoa saaneista potilaista saavutti jäännöstauti negatiivisuuden kuin VMP-hoidolla. Havainto on sinänsä tärkeä, koska multipplei myeloomassa jäännöstaudin negatiivisuus saattaa toimia biomarkerina tai surrogaattina kokonaisuolosuhteille. Toisaalta arvioinnin perusteella ei tiedetä kuinka suurella osalla esimerkiksi korkean riskin potilaista jäännöstautinegatiivisuus saavutetaan. Lisäksi jäännöstaudin suhteen negatiivisen tilan kesto on osin epäselvä tässä vaiheessa seuranta.

## Tutkimustulosten sovellettavuus ja hoidon kohdentaminen

MMY3007-tutkimuksen osallistuneet potilaat olivat nuorempia ja parempikuntoisia kuin ne äskettäin diagnosoidut potilaat, jotka eivät sovellu saamaan autologista kantasolusiirtoa, käytännössä ovat. Tutkimuksessa autologiseen siirtoon soveltumisen kriteerinä oli  $\leq 65$ -vuoden ikä, ja potilaista 70,3 % oli  $\leq 74$  -vuotiaita. Lisäksi tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden munuaisten toiminta oli merkittävästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $< 40$  ml/min).

# 4 KUSTANNUS- VAIKUTTAVUS

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin. Myyntiluvan haltija on analyysissään verrannut D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuutta VMP ja Rd-hoitoon äskettäin diagnosoitua multipplela myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

## 4.1 Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 9**.

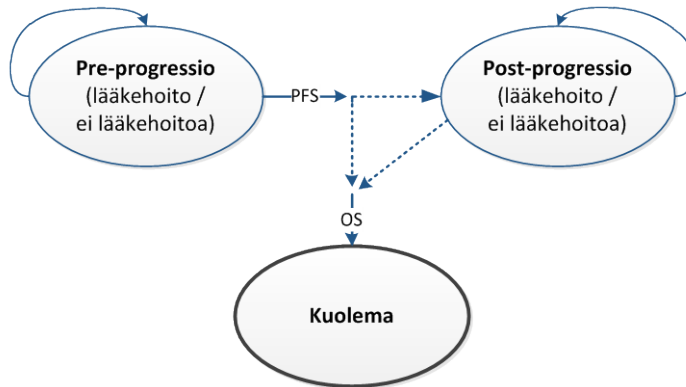
**Taulukko 9.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
<b>Väestö</b>	Aikuispotilaat, joilla on äskettäin diagnosoitu multipplela myelooma ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. <ul style="list-style-type: none"><li>• Iän mediaani hoidon alussa 71,0 vuotta (MMY3007-tutkimuksen perusteella)</li><li>• Painon keskiarvo 71,36 kg (MMY3007)</li><li>• BSA keskiarvo: 1,79 m<sup>2</sup> (MMY3007)</li></ul>
<b>Lääkehoito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• D-VMP (1. linjan hoito) → Rd (2. linjan hoito) → KRd (3. linjan hoito)<sup>a</sup></li></ul>
<b>Vertailuhoito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VMP (1. linjan hoito) → Rd (2. linjan hoito) → Krd (3. linjan hoito)<sup>a</sup></li><li>• Rd (1. linjan hoito) → Rd (2. linjan hoito) → Krd (3. linjan hoito)<sup>a</sup></li></ul>
<b>Lopputulokset</b>	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) <ul style="list-style-type: none"><li>• €/ elinvuosi (LY)</li><li>• €/ laatupainotettu elinvuosi (QALY)</li></ul>
Menetelmät	
<b>Taloudellisen arvioinnin menetelmä</b>	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG) Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
<b>Näkökulma</b>	Terveystalouden maksaja
<b>Mallin rakenne</b>	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
<b>Diskonttokorko</b>	Sekä kustannusten että terveysvaikutusten diskonttokorkona käytettiin 3 %. Tulokset raportoitiin myös 0 % diskonttokorolla.
<b>Kustannukset</b>	Suorat terveydenhuollon kustannukset <ul style="list-style-type: none"><li>• hoitoon liittyvä sairaalahoido ja seurantakäynnit</li><li>• lääke- ja annostelukustannukset</li><li>• lääkehukka (ylijäävää osuutta annoksesta ei hyödynnetä)</li><li>• haittojen hoito</li><li>• terminaalivaiheen hoidon kustannukset</li></ul> <p>Kustannukset on muutettu vuoden 2017 rahaksi terveydenhuollon hintaindeksin avulla (Suomen virallinen tilasto 2018). Lääkkeiden hinnat ja osa muista terveydenhuollon yksikkökustannuksista on 1/2019 hinnaston mukaisia.</p>
<b>Terveysvaikutukset</b>	QALY (QAPFLY, QAPPLY, AE) ja LY (PFLY, PPLY)
<b>Aikahorisontti</b>	30 vuotta (Herkkyyssanalyysissä käytettiin lyhyempiä ajanjaksoja)
<b>Herkkyyssanalyysi</b>	Yksisuuntaisia herkkyyssanalyysijä ja skenaarioanalyysijä.
<b>Alaryhmäanalyysit</b>	Ei raportoitu

<sup>a</sup> Hoitoketjut perustuvat oletukseen, jota myyntiluvan haltija ei ole perustellut historiallisella aineistolla tai asiantuntija-arviolla. **BSA** = kehon pinta-ala; **D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalania ja prednisonia sisältävä hoito; **LYG** = lisäelinvuosi (life year gained); **PFLY** = elinvuodet ennen taudin etenemistä, **PPLY** = elinvuodet taudin etenemisen jälkeen; **QALY** = laatupainotettu elinvuosi; **QAPFLY** = laatupainotetut elinvuodet ennen taudin etenemistä; **QAPPLY** = laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen, **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalania ja prednisonia sisältävä hoito.

## Mallin rakenne

Lääkehoitojen vaikutusta multipelin myeloomaan etenemiseen ja odotettuihin hoidon kokonaiskustannuksiin arvioitiin ositetun elinaikamallin (survival partition model) avulla (**kuvio 12**). Mallissa on kolme eri tilaa: pre-progressio, post-progressio ja kuolema. Lisäksi malli huomioi sen, onko potilaan lääkehoito keskeytynyt ennen taudin etenemistä (lääkehoito / ei lääkehoitoa). Analyysissä yhden syklin pituus on yksi viikko.

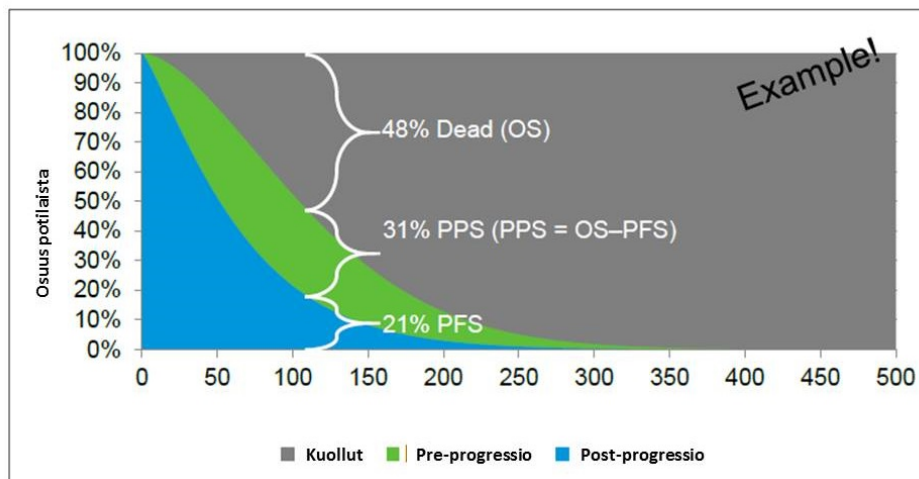


**Kuvio 12.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne.

**OS** = kokonaiselossaoloaika; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

Muokattu lähteestä: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Mallissa hypoteettisen kohortin potilaat aloittavat ensimmäisen hoitolinjan (D-VMP, VMP tai Rd-hoito) mallin pre-progressiotilassa. Eri ajanhetkinä mallin eri tiloissa olevien potilaiden osuus arvioitiin MMY3007-tutkimuksen OS- ja PFS -tuloksien ekstrapolointiin perustuen **kuvioiden 13** esimerkin mukaisesti. Potilaat siirtyvät mallin post-progressiotilaan PFS-käyrän mukaisesti ja kuolema tilaan OS-käyrän mukaisesti.



**Kuvio 13.** Esimerkki ositetun elinaikamallin lähestymistavasta.

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

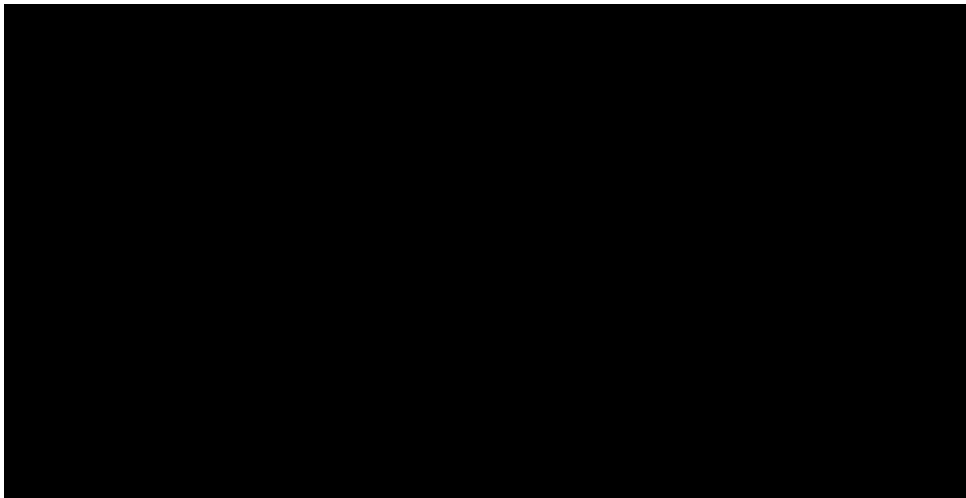
### 4.1.1 Terveysvaikutukset

#### 1. hoitolinja

D-VMP ja VMP-hoitojen osalta terveysvaikutusten mallinnus (ekstrapolointi) perustuu elossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaaviin Kaplan-Maier -tuloksiin. Tulokset ovat MMY3007-tutkimuksen päivitetystä analyysistä (seuranta-ajan mediaani 27,8 kk). Myyntiluvan haltija ekstrapoloi MMY3007-tutkimuksen tulokset 30 vuoden ajalle käyttäen erilaisia funktioita. Rd-hoidon osalta ekstrapolointi perustuu VMP-hoidon vaiku-

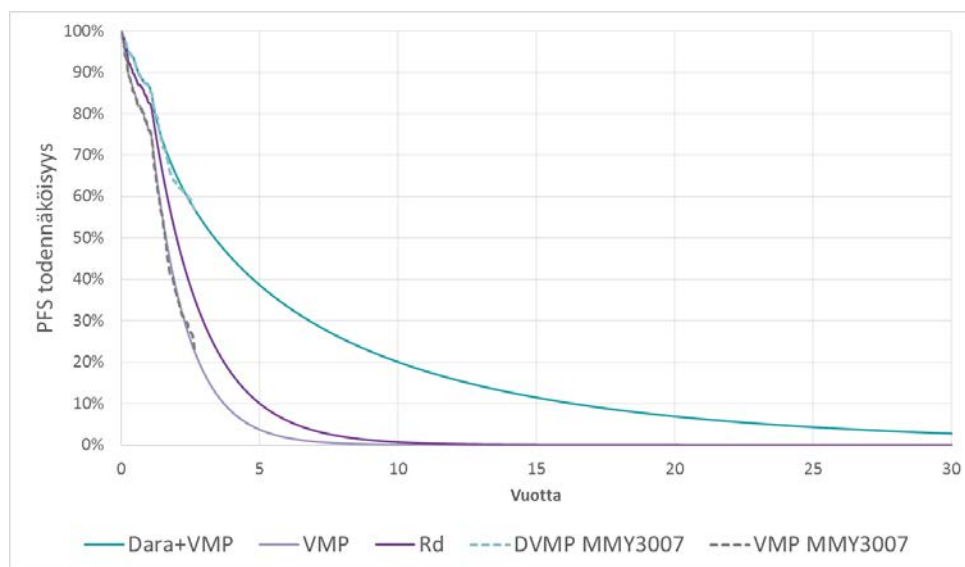


tusten ekstrapolointiin, jota on skaalattu epäsuoranvertailun hasardisuhteella (Rd vs. VMP, HR (95 % LV) = 0,81 (0,60–1,10)). Perusanalyysissä käytettyjen ekstrapolaatioiden tulokset on raportoitu **kuviossa 14 ja 15**.



**Kuvio 14.** Myyntiluvan haltijan lähestymistapa elossaoloajan (OS) ekstrapolointiin. Ekstrapolointi perustuu D-VMP ja VMP-hoitojen osalta MMY3007-tutkimukseen (seuranta-ajan mediaani 27,8 kk). Ekstrapoloinnissa käytettiin D-VMP-hoidolle eksponenttijakaumaa ja VMP-hoidolle Gompertz-jakaumaa. Rd-hoidon ekstrapolointi perustuu VMP-hoidon OS-käyrään, jota on skaalattu epäsuoranvertailun hasardisuhteella.

Muokattu lähteestä: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.



**Kuvio 15.** Myyntiluvan haltijan lähestymistapa elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) koskevien tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapoloinnissa käytettiin D-VMP-hoidolle Weibull-jakaumaa ja VMP-hoidolle eksponenttijakaumaa. Rd-hoidon ekstrapolointi perustuu VMP-hoidon PFS-käyrään, jota on skaalattu epäsuoranvertailun hasardisuhteella.

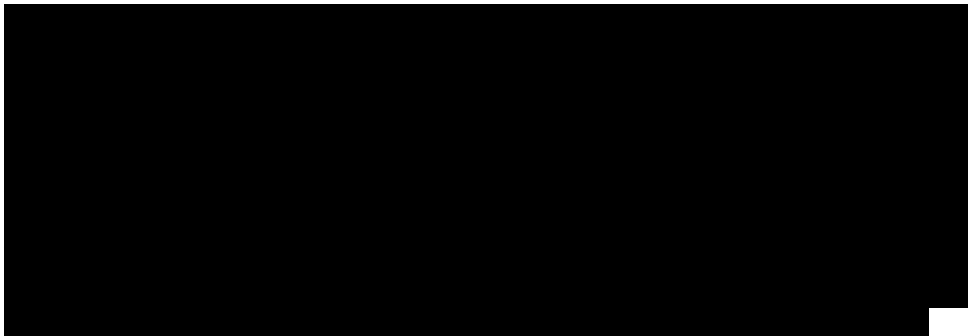
Muokattu lähteestä: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Myyntiluvan haltija valitsi ekstrapoloinnissa käytetyt funktiot sovittamalla MMY3007-tutkimuksen Kaplan-Meier -dataan useita erilaisia funktioita (**kuvio 16 ja 17**). Eri funktiomuotojen käyttöä D-VMP ja VMP-hoidoille myyntiluvan haltija perusteli sillä, että MMY3007-tutkimuksessa kuoleman suhteellinen riskitehys (HR) D-VMP ja VMP-hoitojen välillä muuttuu seuranta-ajan pidentessä.

VMP-hoidon osalta OS-tulokset ekstrapoloitiin perusanalyysissä Gompertz-jakaumalla ja D-VMP-hoidon osalta eksponenttijakaumalla. Lisäksi mallissa on varmistettu, että elossa olevien potilaiden osuus ei seurannan aikana ole koskaan suurempi kuin vastaavan ikäisen suomalaisen väestön elossaolo-osuus (Suomen virallinen tilasto 2018b).

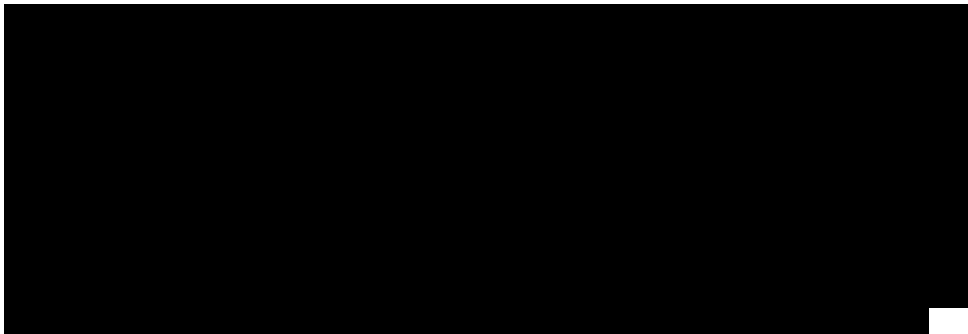
**Kuviosta 16 ja 17** nähdään, että ekstrapoloinnissa käytettävän funktion valinnalla on merkittävä vaikutus mallinnettuun elinaikaan. D-VMP-hoidon osalta myyntiluvan haltija valitsi perusanalyysin sen funktion, jonka Akaiken informaatiokriteeri (AIC-arvo) oli pienin. Se normaali käytäntö, kun valitaan tilastollisessa mielessä osuvinta funktiota. Toisaalta kaikkien funktioiden AIC-arvot olivat samaa suuruusluokkaa.

VMP-hoidon osalta funktiomuodon valinta ei perustunut yksinomaan tilastollisen sovituksen osuvuuteen. Myyntiluvan haltija on verrannut OS-ekstrapolaation tuloksia GIMEMA MM-03-05 -tutkimuksen tuloksiin 5 vuoden seuranta-ajalta (Palumbo ym. 2010). Tämä vertailu historialliseen aineistoon tuki myyntiluvan haltijan mukaan joko Gompertzin tai gammafunktion käyttöä. Gompertzin funktion valintaa perustui, myyntiluvan haltijan mukaan graafiseen tarkasteluun, vertailuun historialliseen aineistoon ja AIC-arvoon.



**Kuvio 16.** *Myyntiluvan haltijan lähestymistapa D-VMP-hoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan (OS) mallintamiseen: MMY3007-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan sovitettiin useita erilaisia funktioita. Näistä myyntiluvan haltija valitsi perusanalyysiin eksponenttifunktion AIC-arvon perusteella.*

*Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.*



**Kuvio 17.** *Myyntiluvan haltijan lähestymistapa VMP-hoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan (OS) mallintamiseen: MMY3007-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan sovitettiin useita erilaisia funktioita. Näistä myyntiluvan haltija valitsi perusanalyysiin Gompertzin funktion, jonka valinta perustui graafiseen tarkasteluun, vertailuun historialliseen aineistoon ja AIC-arvoon.*

*Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.*

OS-ekstrapolaatiosta poiketen D-VMP ja VMP-hoitojen PFS-ekstrapolointi toteutettiin kahdessa vaiheessa: Viikkoon 58 asti mallinnus perustui MMY3007-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan. Sen jälkeen myyntiluvan haltija sovitti KM-käyrään parametrisia funktiota kuten **kuviossa 16 ja 17** on esitetty OS-tulosten osalta. PFS-ekstrapolaatiossa käytettiin D-VMP-hoidolle Weibull-jakaumaa ja VMP:lle valittiin eksponenttijakauma.

PFS:n mallinnus vaikuttaa mallissa siihen, kuinka suuren osan kokonaiselossaoloajasta potilaat ovat mallin pre-progressio tilassa. Mallin pre- ja postprogressiotiloissa potilaiden tervey-

teen liittyvää elämänlaatua kuvaavat utiliteetti-arvot ovat erilaiset, minkä seurauksena PFS-mallinnus vaikuttaa ensisijaisesti QALY-tuloksiin.

## Toinen ja kolmas hoitolinja

Toisen ja kolmannen linjan hoitojen terveysvaikutuksia ei erikseen mallinnettu vaan elinajan (LY) ja laatupainotetun elinajan (QALY) arviointi perustuu edellä kuvattuun lähestymistapaan.

### 4.1.2 Hoidon kesto

#### 1. linja

Perusanalyysissä ensilinjan hoitojen kesto mallinnettiin D-VMP ja VMP-hoitojen osalta MMY3007-tutkimuksen TTTD (time to treatment discontinuation) Kaplan-Meier-datan avulla. Koska VMP-hoidon kesto on enintään 9 hoitosykliä eli 12 kuukautta, ei ekstrapolointiin ollut tarvetta ja hoidon keston arvioinnissa käytettiin vain MMY3007-tutkimuksen TTTD-dataan. D-VMP-hoidolle kesto arvioitiin kahdessa osassa: Viikkojen 0–58 osalta hoidon keston arviointi perustui MMY3007-tutkimuksen Kaplan-Meier -dataan. Viikosta 59 eteenpäin ekstrapolointi tehtiin sovittamalla KM-dataan funktioita, joista perusanalyysiin valittiin Weibull-funktio. Rd-hoidon oletettiin jatkuvan taudin etenemiseen asti.

Edellä kuvatun perusteella D-VMP-hoidon keston mediaanina käytettiin [REDACTED], VMP-hoidon 12,0 kuukautta ja Rd-hoidon 18,4 kuukautta. D-VMP ja VMP-hoidon kesto mallinnettiin erillään terveysvaikutuksista, mikä mahdollisti hoidon loppumisen ennen taudin etenemistä. Lisäksi mallissa on varmistettu, ettei hoidon kesto ole suurempi kuin elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Toiseen hoitolinjaan potilaat siirtyivät vasta kun tauti eteni PFS-ekstrapolaation perusteella. Taudin edetessä kaikkien elossaolevien potilaiden oletettiin saavan toisen ja kolmannen linjan hoitoa.

#### 2. linjan hoito

Perusanalyysissä kaikkien potilaiden oletettiin saavan toisessa hoitolinjassa Rd-hoitoa. Rd-hoidon oletettiin jatkuvan taudin etenemiseen saakka. Hoidon kesto mallinnettiin MMY3003 (POLLUX) -tutkimukseen (Dimopoulos ym. 2016) perustuen. Tutkimuksessa PFS-mediaani oli 16,6 kuukautta Rd-haaran hoitoaie (ITT) -populaatiolla.

#### 3. linjan hoito

Kolmannessa hoitolinjassa kaikkien potilaiden oletettiin saavan KRd-hoitoa. Kolmannessa hoitolinjassa hoidon keston mediaaniksi oletettiin yhdeksän kuukautta perustuen Kumarin ja kumppaneiden (2012) tutkimukseen. Hoidon keston mallintamisessa käytettiin eksponenttifunktiota. Kolmannen hoitolinjan jälkeen syntyviä kustannuksia ei mallissa huomioitu.

### 4.1.3 Haitat

Analyysissä huomioitiin ne asteen  $\geq 3$  haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli  $\geq 5$  % MMY3007-tutkimuksen D-VMP tai VMP-hoitohaarassa. Käytännössä kaikkien ensilinjan hoitovaihtoehtojen osalta huomioitiin seuraavat haitat: anemia, leukosytopenia, lymfopenia, neutropenia, keuhkokuume ja trombosytopenia. Haittojen oletettiin ilmaantuvan ensimmäisen hoitovuoden aikana. Toisen ja kolmannen linjan hoitojen osalta haittoja ei huomioitu. Mallissa haitat vaikuttivat potilaiden elämänlaatuun ja hoidon kustannuksiin.

### 4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käyttämät utiliteettiarvot perustuvat MMY3007 ja FIRST-tutkimusten tuloksiin. Mallin pre-progressio -tilassa keskimääräinen utiliteetti on 0,72 MMY3007-tutkimukseen EQ-5D-5L -tuloksiin perustuen. Vastaavasti post-progressio tilassa utiliteetti on 0,59 FIRST-tutkimukseen perustuen (Usmani ym. 2016). Myyntiluvan haltija perusteli FIRST-tutkimuksen tulosten käyttöä post-progressio tilassa sillä, että MMY3007-tutkimuksessa oli päivitetyn analyysin aikana vasta rajallinen määrä potilaita, joiden tauti oli edennyt.

Lisäksi myyntiluvan haltija oletti **luvussa 4.1.3** listattujen haittojen vaikuttavan potilaiden elämänlaatuun. Asteen  $\geq 3$  haitoista seurasi 0,07–0,31 utiliteettipisteen menetys, jonka kesto

oli keuhkokuumeessa 7 päivää ja muissa haitoissa 28 päivää. Arviot haittoihin liittyvistä elämänlaatumenetyksistä perustuvat NICE:n menetelmäarvioon (TA510).

#### 4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin suorat terveydenhuollon kustannukset. Matka- ja omaishoitokustannuksia, tuotannonmenetyksiä, aikakustannuksia ja veroja ei huomioitu.

##### Myeloomalääkkeet

Ensilinjan hoidossa käytettyjen lääkkeiden annostelu ja yksikköhinnat on raportoitu **liitteessä 8**. Ensilinjan hoidon lisäksi mallissa on huomioitu toisen ja kolmannen linjan lääkehoitojen kustannukset.

Lääkkeiden hinnat ovat sairaalassa annettavien lääkkeiden osalta tukkumyyntihintoja. Kapselien ja tablettien hinnat ovat verottomia vähittäismyyntihintoja.

##### Lääkkeen anto

Sekä infuusiona (i.v.) että ihon alle (s.c.) annettavan lääkkeen annostelukustannuksena käytettiin 268 € (Mankinen ym. 2019). Mikäli oletettiin, että kaksi lääkettä (esim. daratumumabi ja bortetsomibi) annetaan saman päivänä, huomioitiin annostelukustannus vain kerran.

##### Muu lääkehoito

Varsinaisten myeloomalääkkeiden lisäksi myeloomapotilaat tarvitsevat yleensä myös muita lääkkeitä. Mallissa huomioitiin seuraavat lääkkeet: parasetamoli (jota sai 33–39 % potilaista riippuen myeloomahoidosta), tsoledronihappo (35–40 % potilaista), asykloviiri (64–65 % potilaista), omepratsoli (37–41 % potilaista) ja allopurinoli (42–45 % potilaista). Näiden kustannukset ovat vähäiset myeloomahoitoihin nähden.

##### Rutiininomainen seuranta

Hoidon seurannan toteutus oletettiin samanlaiseksi kaikille hoitovaihtoehdoille. Seurantakustannuksissa huomioitiin käynnit hematologin luona sekä laboratoriotutkimukset. Näiden käytön lukumäärä on oletettu erilaiseksi ennen taudin etenemistä (mallin pre-progressio -tila) ja taudin etenemisen jälkeen (mallin post-progressio -tila).

Hematologikäyntien ja laboratoriotutkimusten lukumäärään liittyvät oletukset perustuvat NICE:n arviointiraportissa käytettyihin oletuksiin (Picot ym. 2011). Myyntiluvan haltijan mukaan NICE:n raportoimia tietoja käytettiin, koska julkaistua tietoa suomalaisesta hoitokäytännöstä ei ollut saatavilla. Seurannan kustannusten laskenta perustui suomalaisiin terveydenhuollon yksikkökustannuksiin (Kapiainen ym. 2018 ja EPSHO Kliinisen kemian laboratoriohinnasto 2019).

##### Haittojen hoidon kustannukset

Kustannusten arvioinnissa huomioitiin ne asteen  $\geq 3$  haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli  $\geq 5$  % MMY3007-tutkimuksen D-VMP tai VMP-hoitohaarassa. Haittojen ilmaantuvuusosuudet perustuvat D-VMP ja VMP-hoittojen osalta MMY3007-tutkimukseen ja Rd-hoidon osalta FIRST-tutkimukseen. Haittojen hoidon yksikkökustannukset perustuivat suomalaisiin lähteisiin (esim. Soini ym. 2016).

#### 4.1.6 Herkkyysanalyysit

Myyntiluvan haltija testasi erilaisten parametri-, menetelmä- ja mallinnusvalintojen vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin yksisuuntaisten herkkyys- ja skenaarioanalyysien avulla. Analyysissä myyntiluvan haltija tarkasteli

- parametripävarmuutta muuttamalla muun muassa potilaiden ikää, painoa, kehon pinta-alaa, terveydenhuollon kustannuksia ja utiliteetti-arvoja.
- menetelmäpävarmuutta muuttamalla esimerkiksi aikahorisonttia ja analyysissä huomioituja kustannuksia.

- malliepävarmuutta muuttamalla esimerkiksi terveysvaikutusten ekstrapoloinnissa käytettyjä funktioita, hoidon keston arvioinnissa käytettyä lähestymistapaa ja jatko-hoitoihin liittyviä oletuksia.

Myyntiluvan haltija ei raportoinut probabilistisen herkkyyksianalyysin tuloksia.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

Myyntiluvan haltijan esittämän perusanalyysin tulokset on koottu **taulukkoon 10**. Perusanalyysi on tehty diskonttaamalla sekä kustannukset että terveysvaikutukset 3 % korolla.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan D-VMP-hoidon lisäkustannukset VMP-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin 411 000 € ja Rd-hoitoon verrattuna 281 000 € potilasta kohden. Mallinnuksen perusteella D-VMP-hoidolla saavutetaan keskimäärin 3,1 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY) VMP-hoitoon ja 2,8 QALY:a Rd-hoitoon verrattuna. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 131 000 €/QALY VMP-hoitoon verrattuna ja 100 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna. Diskonttaamaton ICER on 116 000 €/QALY VMP-hoitoon ja 91 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna.

### 4.2.1 Myyntiluvan haltijan herkkyyksianalyysit

Myyntiluvan haltijan raportoiminen herkkyyksianalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset olivat herkkiä muutoksille mallinnusajassa (aikahorisontti), OS- ja PFS-tulosten ekstrapoloinnissa, utiliteettiarvoissa, hoitoketjuissa (ts. mitä hoitoa käytettiin sairauden etenemisen jälkeen), hoidon kestoissa ja potilaan painossa. Sen sijaan tulokset eivät olleet kovin herkkiä muutoksille terveydenhuollon kustannuksissa, potilaiden kehon pinta-alassa, iässä, terminaali- ja haittojen hoidon kustannuksissa tai lääkehukan huomioimisessa.

**Liitteessä 9** on raportoitu myyntiluvan haltijan herkkyyksianalyysien tuloksia. Analyyseistä on raportoitu ne, joissa ICER poikkeaa  $\pm 20$  % perusanalyysistä.

**Taulukko 10.** Myyntiiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset hoitovaihtoehtojen lopputuloksista ja kustannuksista. Diskontatut tulokset (3 % vuotuinen diskonttokorko).

	D-VMP	VMP	Rd
<b>Laatupainotetut elinvuodet, QALYt (diskonttokorko 3 %)</b>			
• QAPFLY	3,71	1,32	1,71
• QAPPLY	2,08	1,34	1,28
• Haittavaikutukset	-0,02	-0,02	-0,01
<b>QALYt yhteensä</b>	<b>5,78</b>	<b>2,66</b>	<b>2,98</b>
<b>Elinvuodet (diskonttokorko 3 %)</b>			
• PFLY	5,13	1,83	2,36
• PPLY	3,52	2,26	2,16
<b>Elinvuodet yhteensä</b>	<b>8,65</b>	<b>4,09</b>	<b>4,52</b>
<b>Kustannukset (€ / potilas (diskonttokorko 3 %))</b>			
<b>Ennen taudin progressiota (1. linja)</b>			
• Myeloomalääkkeet	468 119	39 044	174 501
• Lääkkeen anto	24 388	8 645	-
• Muu lääkehoito	1 575	765	14 126
• Rutiininomainen seuranta	23 886	8 512	10 988
• Haittojen hoito	1 491	1 350	878
<b>Taudin progression jälkeen (2. linjan hoito)</b>			
• lääke- ja annostelu kustannukset sekä lääkehoidon rutiininomainen seuranta	75 802	104 084	98 131
• Rutiininomainen seuranta (ei lääkehoidossa)	5 978	8 274	7 707
<b>Taudin progression jälkeen (3. linjan hoito)</b>			
• lääke- ja annostelu kustannukset sekä lääkehoidon rutiininomainen seuranta	74 375	102 409	96 553
• Rutiininomainen seuranta (ei lääkehoidossa)	12 584	3 660	3 704
• Terminaalihoito	2 561	3 058	3 014
<b>Kustannukset yhteensä</b>	<b>690 760</b>	<b>279 800</b>	<b>409 601</b>
<b>Inkrementaaliset tulokset: D-VMP vs.</b>		<b>VMP</b>	<b>Rd</b>
• laatupainotetut lisäelinvuodet (QALYt)		3,13	2,80
• lisäelinvuodet		4,56	4,12
• lisäkustannukset		410 960	281 159
• €/QALY		<b>131 393</b>	<b>100 349</b>
• €/lisäelinvuosi		<b>90 178</b>	<b>68 161</b>

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **PFLY** = elinvuodet ennen taudin etenemistä, **PPLY** = elinvuodet taudin etenemisen jälkeen; **QALY** = laatupainotettu elinvuosi; **QAPFLY** = laatupainotetut elinvuodet ennen taudin etenemistä; **QAPPLY** = laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen, **Rd** = lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito.

### 4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin tekninen toteutus on asianmukainen ja sen menetelmät ja tulokset on raportoitu riittävällä tarkkuudella. Fimean näkemyksen mukaan mallinnukseen perustuva arvio D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuudesta on kuitenkin liian optimistinen johtuen ensisijaisesti OS-ekstrapolaatioon liittyvistä menetelmä valinnoista.

Seuraavassa on yhteenveto Fimea näkemyksen mukaan keskeisistä tekijöistä, jotka aiheuttavat epävarmuutta myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin ja heikentävät analyysiin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

#### OS-ekstrapolaatio ei ole uskottava

Lähestymistapa, jota myyntiluvan haltija on käyttänyt MMY3007-tutkimuksen OS-tulosten ekstrapoloinnissa, johtaa Fimean näkemyksen mukaan liian positiivisen tulokseen D-VMP-hoidon osalta. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella daratumumabin lisääminen ensilinjan hoitoon pidentäisi arvioinnin kohteena olevan potilasjoukon elinaikaa keskimäärin yli neljä vuotta nykyhoitoon (VMP tai Rd) verrattuna. Tulos nojaa pitkälti siihen, että vielä 10–20 vuoden kuluttua D-VMP-hoidon aloituksen jälkeen potilaiden elossaolo-osuudet ovat huomattavan suuria.

Vertailu historialliseen aineistoon (esim. Thorsteinsdottir ym. 2018) ei tue mallinnuksen perustuvaa tulosta, jonka perusteella yksittäisen valmisteen käyttöönotto voisi johtaa näin huomattavan elinaikahyötyyn iäkkäillä potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon. Lisäksi OS-ekstrapolaation perusteella daratumumabia saaneet potilaat näyttävät saavuttavan toisen ja kolmannen linjan hoidoista keskimäärin huomattavasti enemmän elossaolohyötyä kuin vertailuhoitoja (Rd tai VMP) ensilinjassa saaneet potilaat. Se näkyy tuloksissa, jotka koskevat elinvuosia taudin etenemisen jälkeen (PPLY, **taulukko 10**). Myyntiluvan haltija on kuitenkin pyytänyt salassa pidettäväksi OS-ekstrapolaatiota koskevat tulokset (esimerkiksi **kuvio 14, 16 ja 18**), mikä osaltaan hankaloittaa sen osoittamista että ekstrapolaatio ei ole uskottava.

Lisäksi Wahl (2016) on tutkinut multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden elossaolokäyrien ekstrapolointia käyttäen aineistonaan Ruotsin myeloomarekisteriä. Hänen analyysinsä keskittyy kantasolusiirtoon kelpaamattomien potilaiden ryhmään. Yhtenä keskeisenä tutkimustuloksenaan hän esittää, että elossaolokäyrien ekstrapolaatioiden tulokset ovat hyvin herkkiä mallin spesifikaatioon suhteen erityisesti ekstrapolaation perustuessa lyhyen seuranta-ajan tuloksiin. Tuloksiinsa perustuen Wahl ehdottaa nyrkkisäännöksi sitä, että seuranta-ajan tulisi ulottua aineiston mediaanin saavuttamiseen saakka, jotta AIC arvoihin perustuvan ekstrapolaation harhattomuuteen voisi luottaa. MMY3007 tutkimuksessa seuranta-aika jää toistaiseksi tätä lyhyemmäksi.

#### Rd-hoidon suhteellisen vaikutuksen estimaatti voi olla täysin harhainen

Myyntiluvan haltija on mallintanut Rd-hoidon OS- ja PFS-tulokset epäsuoran vertailun harsidisuhteen (**luku 3.4**) avulla. Myyntiluvan haltijan käyttämä lähestymistapa on, vertailevan tutkimusnäytön puuttuessa, teknisesti ja menetelmällisesti asianmukainen. Usean hoitoparin kautta tehdyt, epäsuoraan vertailuun perustuvat, arviot Rd-hoidon vaikutuksen suuruudesta ovat kuitenkin hyvin epävarmoja.

#### PFS-tulosten ekstrapolointi ei vaikuta tuloksiin yhtä paljon kuin OS-ekstrapolointi

Myyntiluvan haltijan raportoimien herkkyysoanalyysien perusteella näyttää siltä, ettei PFS-tulosten ekstrapoloinnissa käytetyllä funktiomuodolla ole kovin merkittävää vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin. Erityisesti vertailuhoitona toimivan VMP-hoidon PFS-tulosten eri funktiomuotoihin perustuvat sovitteet ovat verrattain lähellä toisiaan. D-VMP hoidon PFS mallinnuksen osalta eri funktiomuotojen välillä on enemmän eroa. Vaikutus mallin lopputulokseen ei kuitenkaan ole yksiselitteinen, sillä PFS-ajan pidentyessä myös lääkekustannukset kasvavat mallissa.

#### Toisen ja kolmannen linjan lääkehoidot vaikuttavat kokonaiskustannuksiin

Oletukset, jotka liittyvät toisessa ja kolmannessa linjassa annettaviin lääkehoitoihin, voivat vaikuttaa merkittävästi hoidon kokonaiskustannuksiin. Esimerkiksi oletus, etteivät ensilinjassa Rd- tai VMP-hoitoa saaneet potilaat saa daratumumabia sisältävää hoitoa myöhemmissä

hoitolinjoissa, laskee näiden potilaiden kokonaiskustannuksia huomattavasti. Sen seurauksena myyntiluvan haltijan arvio D-VMP-hoidon lisäkustannuksista VMP ja Rd-hoitoihin verrattuna voi olla ylimitoitettu. Oletus siitä, että kantasolusiirtoon soveltumattomat potilaat eivät saa daratumumabia toisessa tai myöhemmässä linjassa vastaa kuitenkin Suomen myeloomaryhmän suositusta (2017) uusien myeloomalääkkeiden käytöstä. Suosituksen mukaan daratumumabin käyttöä voidaan harkita autologisen kantasolusiirron jälkeen.

Lisäksi myyntiluvan haltijan oletus siitä, että kaikki potilaat saavat Rd-hoitoa toisessa hoitolinjassa ei ole uskottava. On todennäköistä, että etenkin Rd-hoitoa ensilinjassa saaneet potilaat tulevat saamaan bortetsomibia sisältävää hoitoa toisessa linjassa. Koska bortetsomibia sisältävä hoito on lenalidomidia sisältävää hoitoa edullisempaa, johtaa myyntiluvan haltijan oletus aliarvioon sekä D-VMP että VMP-hoidon lisäkustannuksista Rd-hoitoon verrattuna.

Myyntiluvan haltijan on perustellut toisen linjan hoitoa koskevaa oletustaan sillä, ettei hoidon toteutumisesta myöhemmissä hoitolinjoissa ole tutkimustietoa. Fimean näkemyksen mukaan olisi perustellumpaa olettaa, että puolet potilaista saa toisessa linjassa Rd-hoitoa ja puolet bortetsomibia sisältävää hoitoa (Vd). Fimean näkemyksen mukaan tämä oletus olisi paremmin linjassa myeloomaryhmän hoitosuosituksen kanssa, jonka mukaan nopeasti ensilinjan hoidon lopetuksen jälkeen (< 6 kk) relapsoineen taudin hoitoon valitaan kahdesta ensilinjan hoitovaihtoehdosta se, jota ei ole käytetty (eli VMP → Rd tai Rd → VMP). Jos hyvä hoitovaste on jatkunut pidempään (> 6 kk), voidaan hoitaa uudelleen alkuperäisellä hoitokombinaatiolla.

Kolmannen linjan hoidon osalta, myyntiluvan haltija on olettanut kaikkien potilaiden saavan KRd-hoitoa. Fimean näkemyksen mukaan potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet lenalidomidia sisältävää Rd-hoitoa, ei todennäköisesti anneta lenalidomidia sisältävää KRd-hoitoa. Sen takia muut hoitokombinaatiot ovat mahdollisia ja todennäköisiäkin. Muutoksilla hoitokombinaatioissa ei kuitenkaan ole suurta vaikutusta analyysin tuloksiin, jos oletetaan, etteivät hoidot eroa ryhmien välillä.

#### 4.4 Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 11**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

**Taulukko 11.** Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
<b>OS-ekstrapolointi</b>	<b>D-VMP:</b> Yksi parametrinen funktio (eksponentti) <b>VMP:</b> Yksi parametrinen funktio (Gompertz).  Rajoitteena normaaliväestön kuolleisuus, jota ekstrapoloitu elossaolo-osuus ei voinut ylittää.	Käytettiin samoja parametrisia funktioita ekstrapolaatiossa kuin myyntiluvan haltija. OS ekstrapolaatioon liitettiin luonnolliseen kuolleisuuteen liittyvä rajoite, jonka mukaan multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden kuolleisuus oli kolminkertainen (HR=3,0) vastaavan ikäiseen normaaliväestöön verraten. Ekstrapoloitujen OS käyrien elossaolo-osuudet eivät voineet ylittää tätä.
<b>Utiliteettiarvot</b>	Pre-progressiotilan utiliteettina käytettiin MMY3007 tutkimuksesta arvoa 0,723. Post-progressiotilan utiliteetti määritettiin vanhemman tutkimuksen (Usmani 2016) mukaan ja käytettiin arvoa 0,590.	Kummankin tilan utiliteettiarvot otettiin samasta tutkimuksesta (Usmani 2016) näiden sisäisen johdonmukaisuuden varmistamiseksi. Tällöin pre-progressiotilan utiliteettiarvoksi tuli 0,670 ja post-progressiotilan 0,590.
<b>Toisen linjan hoito</b>	Rd-hoito kaikilla potilailla riippumatta ensimmäisen linjan hoidosta.	50 % potilaista sai Rd-hoitoa toisessa linjassa ja loput 50 % saivat Vd-hoitoa (VMP-hoito ei ollut mallissa valittavien vaihtoehtojen joukossa)

Merkittävin ero myyntiluvan haltijan ja Fimean perusanalyysien välillä on OS tulosten ekstrapoloinnissa. Myyntiluvan haltijan mallissa ekstrapoloitu kokonaiselossaolo-osuus ei voi olla suurempi kuin vastaavan ikäisessä normaaliväestössä. Fimean näkemyksen mukaan tämä oletus on epärealistinen multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden kuolleisuuden ollessa huomattavasti suurempaa normaaliväestöön verraten. Fimean perusanalyysissä näiden potilaiden kuolleisuus on oletettu kolminkertaiseksi keskivertoväestöön verrattuna (hasardisuhde = 3,0), eikä ekstrapoloitu elossaolo-osuus voi ylittää tätä sairaudesta johtuvalla riskillä sopeutettua kuolleisuutta. Sovellettu hasardisuhde on saatu suhteuttamalla havaittu

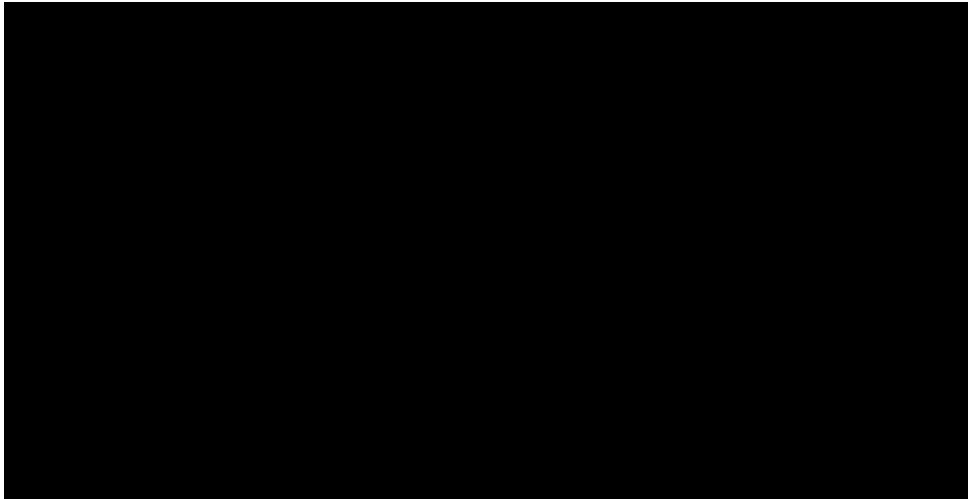


D-VMP -haaran kuolleisuus MMY3007 tutkimuksessa normaaliväestön kuolleisuuden odotusarvoon.

**Kuviosta 18** nähdään rajoitteen vaikutus OS-käyriin, kun potilaat aloittavat mallissa 71-vuotiaina.

. Fimean mallissa OS-käyrä alkaa seurata sopeutettua normaalikuolleisuutta potilaiden ollessa hieman yli 80-vuotiaita. Tässä vaiheessa tauti on mallinnuksessa jo edennyt suurimmalla osalla potilaista (noin 80 %) ja he ovat siirtyneet saamaan myöhempien hoitolinjojen hoitoa.

Huomattavaa on, että Fimean analyysissäkin oletetaan D-VMP-hoidolla saavutettava huomattava etu kokonaiselinajassa verrattuna VMP tai Rd-hoitoihin. Tätä etua ei toistaiseksi ole vahvistettu tutkimuksissa.



**Kuvio 18.** *Ero D-VMP-hoidon OS-käyrien ekstrapolaatiossa myyntiluvan haltijan (sininen) ja Fimean perusanalyysin välillä (punainen).*

Myyntiluvan haltija soveltaa utiliteettiarvoina pre-progressiotilan potilaille MMY3007-tutkimuksesta johdettua arvoa 0,723 ja post-progressiotilan potilaille aiemmasta tutkimuksesta (FIRST) johdettua arvoa 0,590. MMY3007 tutkimuksesta johdettu post-progressiotilan utiliteettiarvo olisi 0,700, mutta myyntiluvan haltija perustelee tämän käyttämättä jättämistä vastaajien alhaisella määrällä. Fimean näkemysten mukaan on parempi käyttää samasta tutkimuksesta johdettuja utiliteettiarvoja kummallekin tilalle, koska näin saadut arvot ovat paremmin vertailukelpoisia keskenään. Tämän vuoksi Fimean perusanalyysissä sovelletaan pre-progressiotilassa utiliteettiarvoa 0,670, joka on saatu FIRST -tutkimuksesta samoin kuin post-progressiotilan utiliteettiarvo.

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 12**. Fimean arvion mukaan D-VMP-hoidon ICER on noin 194 000 €/QALY VMP-hoitoon ja 155 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna. Diskonttaamaton ICER on 185 000 €/QALY VMP-hoitoon ja 152 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna.

**Taulukko 12.** Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset hoitovaihtoehtojen loppu-tuloksista ja kustannuksista. Diskontatut tulokset (3 % vuotuinen diskontto-korko).

	D-VMP	VMP	Rd
<b>Laatupainotetut elinvuodet, QALYt (diskonttokorko 3 %)</b>			
• QAPFLY	3,26	1,22	1,58
• QAPPLY	1,45	1,34	1,28
• haittavaikutukset	-0,02	-0,02	-0,01
<b>QALYt yhteensä</b>	<b>4,71</b>	<b>2,56</b>	<b>2,86</b>
<b>Elinvuodet (diskonttokorko 3 %)</b>			
• PFLY	4,87	1,83	2,36
• PPLY	2,46	2,26	2,16
<b>Elinvuodet yhteensä</b>	<b>7,33</b>	<b>4,09</b>	<b>4,52</b>
<b>Kustannukset (€ / potilas (diskonttokorko 3 %))</b>			
<b>Ennen taudin progressiota (1. linja)</b>			
• myeloomalääkkeet	468 119	39 044	174 501
• lääkkeen anto	24 388	8 645	0
• muu lääkehoito	1 575	765	14 126
• rutiininomainen seuranta	22 680	8 512	10 988
• haittojen hoito	1 491	1 350	878
<b>Taudin progression jälkeen (2. linjan hoito)</b>			
• lääke- ja annostelu kustannukset sekä lääke-hoidon rutiininomainen seuranta	51 618	67 617	63 749
• rutiininomainen seuranta (ei lääkehoitoa)	4 020	5 869	5 496
<b>Taudin progression jälkeen (3. linjan hoito)</b>			
• lääke- ja annostelu kustannukset sekä lääke-hoidon rutiininomainen seuranta	84 094	110 152	103 854
• rutiininomainen seuranta (ei lääkehoidossa)	8 945	6 064	5 914
• terminaalihoito	2 725	3 058	3 014
<b>Kustannukset yhteensä</b>	<b>669 655</b>	<b>251 077</b>	<b>382 519</b>
<b>Inkrementaaliset tulokset: D-VMP vs.</b>			
		<b>VMP</b>	<b>Rd</b>
• laatupainotetut lisäelinvuodet (QALYt)		2,15	1,86
• lisäelinvuodet		3,24	2,80
• lisäkustannukset		418 578	287 136
• €/QALY		194 397	154 749
• €/lisäelinvuosi		129 307	102 372

**D-VMP** = daratumumabia, bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito; **PFLY** = elinvuodet ennen taudin etenemistä, **PPLY** = elinvuodet taudin etenemisen jälkeen; **QALY** = laatupainotettu elinvuosi; **QAPFLY** = laatupainotetut elinvuodet ennen taudin etenemistä; **QAPPLY** = laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen, **Rd** = lenalidomida ja deksametasonia sisältävä hoito; **VMP** = bortetsomibia (Velcade®), melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito.

#### 4.4.1 Fimean herkkyyssanalyysit

Mallin tuottamien herkkyyssanalyysien tulokset Fimean perusanalyysistä ovat samansuuntaisia kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysin herkkyyssanalyysissä, joten niitä ei erikseen raportoida.

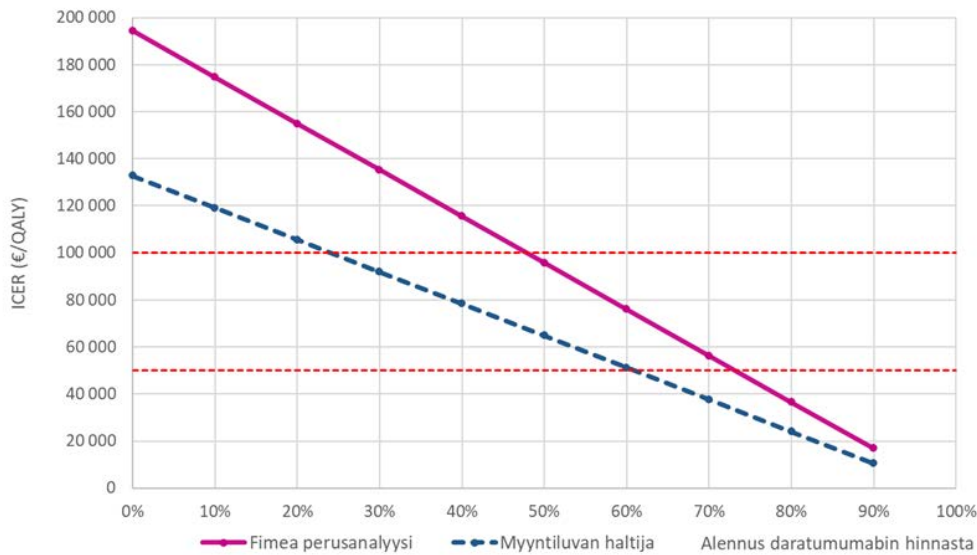
Keskeisin mallin tuloksiin vaikuttava tekijä on kokonaiselossaajan mallinnuksessa käytetty lähestymistapa. Esimerkiksi VMP-hoidon osalta OS-tulosten vertailu historialliseen aineistoon tuki myyntiluvan haltijan mukaan joko Gompertz- tai gammafunktion käyttöä ekstrapolaatiossa. Näistä myyntiluvan haltija valitsi Gompertz-funktion perusanalyysiin. Vaihdettaessa VMP-haaran perusanalyysissä käytetty Gompertz-funktio gammafunktioon nousee ICER 230 000 €/QALY VMP-hoitoon verrattuna ja 194 000 €/ QALY Rd-hoitoon verrattuna. Ero tuloksissa johtuu siitä, että gammafunktion arvo ei laske nollan tuntumaan yhtä nopeasti kuin Gompertz funktiolla. Toisin sanoen suurempi osa potilaista on elossa esimerkiksi 10 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta, kun mallinnuksessa käytetään gammafunktiota Gompertzin funktion sijaan.

Fimean tekemä muutos OS-käyrän rajoittamisessa myeloomapotilaiden sopeutetulla kuolleisuudella tekee mallin tuloksen melko herkäksi sille, minkä ikäisinä potilaiden ajatellaan aloittavan hoidon. Muutettaessa aloitusikä perusanalyysin 71 vuodesta 74 vuoteen kasvaa ICER

263 000 €/QALY VMP-hoitoon verrattuna ja 222 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna. Tämä on seurausta siitä, että kuolleisuuden rajoitteeseen törmätään aiemmin. Tällöin D-VMP-hoidolla saavutettujen lisäelinvuosien määrä pienenee ja on kuvatussa tapauksessa enää 2,3 vuotta VMP-hoitoon verrattuna ja 1,9 vuotta Rd-hoitoon verrattuna.

Myyntiluvan haltijan sekä Fimean perusanalyysit on tehty sairaalalääkkeiden osalta verottomin tukkumyyntihinnoin (hinta maaliskuussa 2019) ja avohoidossa käytettävien lääkkeiden osalta verottomin vähittäismyyntihinnoin. Daratumumabi-hoidon mahdollisten alennusten vaikutusta D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuuteen on havainnollistettu **kuviossa 19**. Kuviosta nähdään esimerkiksi, että D-VMP-hoito on Fimean arvion mukaan kustannusvaikuttavaa, jos daratumumabia hankitaan 70 %:n alennuksella tukkuhinnasta ja kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000 €/QALY. Vastaavasti, jos kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 100 000 €/QALY, alennuksen tulisi olla noin 50 %.

Yksinkertaisen alennuksen sijaan hankinta voitaisiin toteuttaa myös ns. hallitun käyttöönnoton sopimuksena. Sopimuksen tulisi kuitenkin johtaa merkittävän suureen alenemiseen daratumumabi-hoidon kustannuksissa. Esimerkiksi sopimus, jossa vain hoidon aloitusta tai alkuvaiheen yhdistelmähoitoa tarjotaan merkittävällä alennuksella, ei johda hoidon kokonaiskustannusten tai kustannusvaikuttavuuden kannalta oleellisiin muutoksiin tässä käyttöaiheessa. Suuri osa kustannuksista syntyy pitkäkestoisen ylläpito-hoidon aikana, jonka lisähyöty on osittain epäselvä.



**Kuvio 19.** Daratumumabin hinnasta annettavan alennuksen vaikutus D-VMP-hoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (€/QALY) VMP-hoitoon verrattuna. Arvio perustuu Fimean perusanalyysiin ja myyntiluvan haltijan perusanalyysiin.

## 4.5 Pohdinta

D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuus riippuu daratumumabin hinnan lisäksi ensisijaisesti vertailtavien hoitojen lopputuloksista pitkällä aikavälillä. Koska pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä, joudutaan mallinnuksessa tekemään voimakkaita ja kauaskantoisia oletuksia. Esimerkiksi D-VMP-hoidon OS-tulosten ekstrapolaatio 30 vuoden aikajanelle perustuu MMY3007 tutkimuksen 27,8 kuukauden mediaaniseuranta-aikana havaittuihin tuloksiin. Eloassaoloajan ekstrapolaatioon liittyvien oletusten ja menetelmäratkaisujen on herkkyyssanalyysissä osoitettu aiheuttavan merkittävää epävarmuutta analyysin tuloksiin, mikä heikentää sekä myyntiluvan haltijan että Fimean analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

Fimean arvion mukaan yksi D-VMP-hoidon avulla saavutettu QALY maksaa 194 000 € VMP-hoitoon verrattuna. Vertailu Rd-hoitoon perustuu epäsuoraan vertailuun, jonka tulokset Fimean näkemyksen mukaan ovat näytön asteeltaan erittäin matalia. Arvio D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuudesta perustuu lääkkeiden listahintaan ja oletukseen, että noin 45 % potilaista on elossa 10 vuoden kuluttua D-VMP-hoidon aloituksesta. Mikäli potilaiden ennuste on tätä huonompi, myös hoidon lisäkustannusten suhde lisähyötyyn (ICER) on suurempi.

Sekä myyntiluvan haltijan että Fimean perusanalyysit osoittavat, että D-VMP-hoidon käyttöönoton ehtona tulee olla daratumumabin merkittävä hinnan alennus. Fimean perusanalyysin perusteella D-VMP-hoito on kustannusvaikuttavaa, jos daratumumabia hankitaan noin 50–70 %:n alennuksella tukkuhinnasta (hinta maaliskuussa 2019) ja kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000–100 000 €/QALY. Yksinkertaisen alennuksen sijaan hankinta voitaisiin toteuttaa myös ns. hallitun käyttöönoton sopimuksena, jonka tulisi johtaa merkittävän suureen alenemiseen daratumumabi-hoidon kustannuksissa.

# 5 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS

---

D-VMP-hoidon kustannuksia verrattiin VMP ja Rd-hoitoon. Kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi on tehty Fimean toimesta. Arviossa on huomioitu myeloomalääkkeiden lääke- ja annostelukustannukset. Oheislääkitystä (esi- ja tukilääkitys), haittojen hoitoa tai muita terveydenhuollon kustannuksia ei ole huomioitu.

Vertailtavien lääkehoitojen hinnat ja kustannusten arvioinnissa käytetty annostelu on esitetty **liitteessä 8**.

- VMP-hoidossa bortetsomibin annostelun suhteen käytettiin valmisteyhteenvedon annosteluohjetta potilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon: Hoitosykli on kuuden viikon pituinen jakso. Hoitosyklar 1–4 aikana bortetsomibi annetaan kahdeksan kertaa syklin aikana ja hoitosyklar 5–9 aikana neljä kertaa syklin aikana. (valmisteyhteenveto Velcade®)

Tämä poikkeaa daratumumabin kanssa annettavasta VMP-hoidon annostelusta, jossa noudatetaan **liitteen 8** mukaista annostelua.

Sairaalassa laskimoon tai ihon alle annosteltaville lääkkeille käytettiin tukkumyyntihintaa. Tablettien ja kapselien hinnat ovat verottomia vähittäismyyntihintoja. Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 71,4 kg ja kehon pinta-ala 1,79 m<sup>2</sup>. Se vastaa MMY3007-tutkimuksen potilaita. Lääkekustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävää lääkeainetta ei voida hyödyntää.

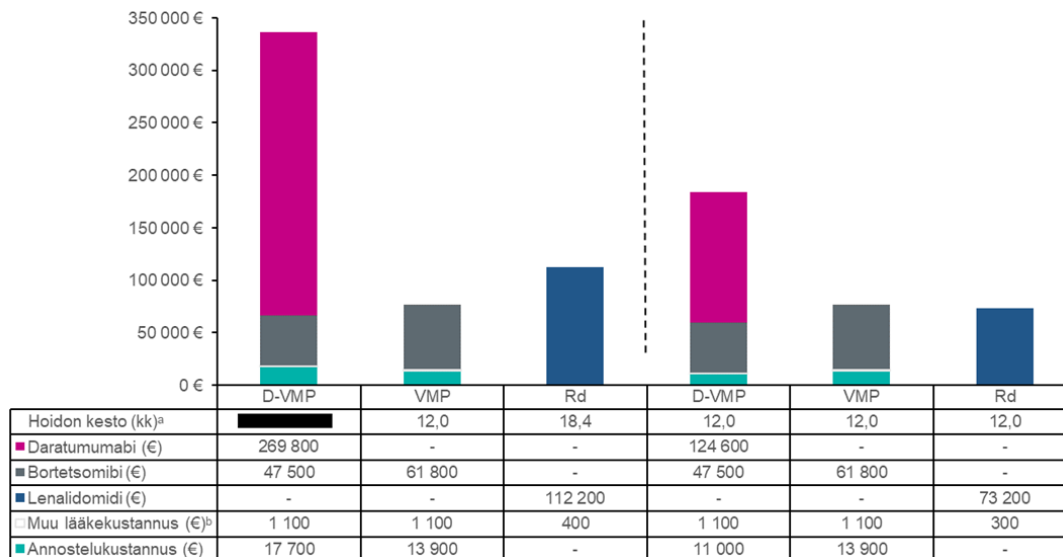
Sekä infuusiona (i.v) että ihon alle (s.c) annettavan lääkkeen annostelukustannuksena käytettiin 268 € (Mankinen ym. 2019). Mikäli daratumumabi ja bortetsomibi annettiin samana päivänä, annostelukustannus huomioitiin vain kerran.

## 5.1 D-VMP-hoidon kustannukset sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Arviot yhden potilaan lääkeshoidon kustannuksista on esitetty **kuviassa 20**. Esimerkkipotilaan (71,4 kg) kerta-annos daratumumabia on 1 142 mg annoksella 16 mg/kg. Annokseen tarvitaan kolme 400 mg injektio-pulloa, joiden veroton tukkumyyntihinta on 1 947,24 €/pullo.

D-VMP-hoito maksaa 336 000 €/potilas, kun hoidon kesto on [REDACTED]. Kustannuksia on 259 000 € enemmän kuin VMP-hoidolla, jonka kesto on 12 kuukautta (9 hoitosykliä, 54 viikkoa) ja 224 000 € enemmän kuin 18,4 kuukautta kestäväällä Rd-hoidolla.

Tässä esitetyt kustannukset eroavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista (**luku 4**), koska näissä arviossa on käytetty hoidon keston mediaania ja kustannusvaikuttavuusanalyysissä mallinukseen perustuvaa keskiarvoa.



**Kuvio 20.** Äskettäin diagnosoidun multipelin myelooman lääkehoidon kustannukset (lääke- ja annostelukustannukset). Kustannukset on laskettu sekä MMY3007- ja FIRST-tutkimuksiin perustuvilla hoidon kestoilla (D-VMP: ██████████, VMP: 12,0 kk ja Rd: 18,4 kk) että yhden vuoden kestäväälle hoidolle.

<sup>a</sup> VMP-hoidon osalta kustannuksissa on huomioitu 54 viikon hoito.

<sup>b</sup> melfalaani, deksametasoni tai prednisoni.

### 5.1.1 Kustannusten arvioitiin liittyvät epävarmuustekijät

D-VMP-hoidon kustannuksiin vaikuttavat erityisesti mahdolliset sairaaloille myönnettävät alennukset, hoidon kesto sekä potilaan paino.

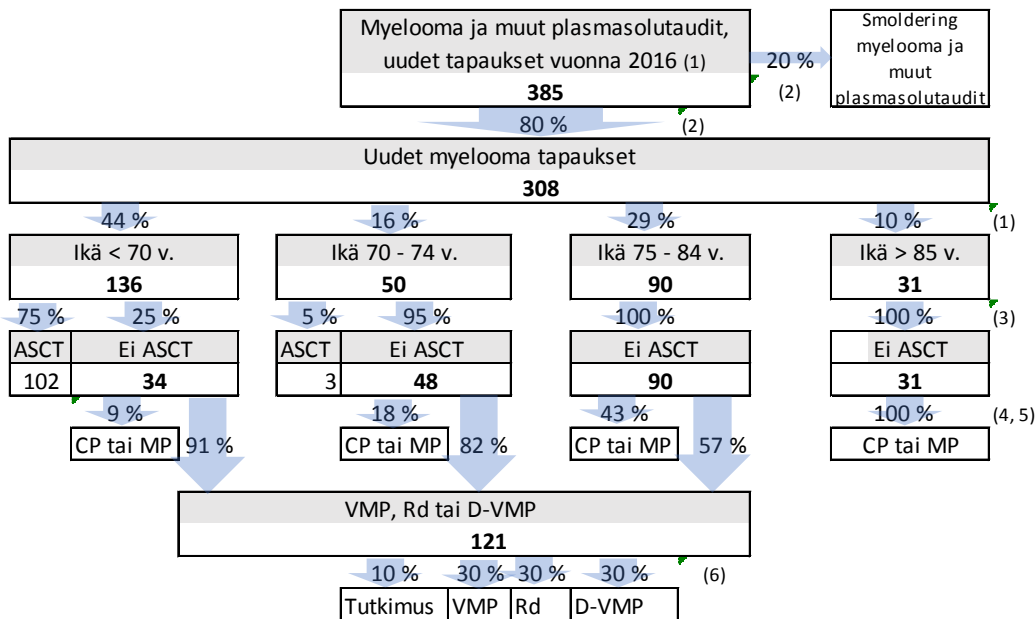
Lisäksi Rd-hoidon kustannuksiin vaikuttaa lenalidomidin annos. Kustannusten arvioinnissa on oletettu, että potilaat käyttävät 25 mg annosta koko hoidon ajan. Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksen (2017) mukaan ≤ 75-vuotiaille suositeltu annos on 25 mg ja > 75-vuotiaille 15 mg. Annosta voidaan myös tarvittaessa pienentää (valmisteyhteenveto, Revlimid<sup>®</sup>).

## 5.2 Budjettivaikutusanalyysi

### 5.2.1 Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 120 äskettäin diagnosoitua multipelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon, mutta voisivat soveltua D-VMP-hoitoon. Lähestymistapa, jota Fimea on käyttänyt hoidon kohderyhmän koon arvioinnissa, on **kuviossa 21**.

Koska osa näistä potilaista osallistuu tutkimukseen tai saa bortetsomibi-pohjaista (esim. VMP) tai lenalidomi-pohjaista (esim. Rd) -hoitoa, D-VMP-hoidon aloittavia potilaita voisi olla Fimean arvion mukaan 30–50 vuodessa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan D-VMP-hoidon voisi aloittaa 19 potilasta vuodessa.



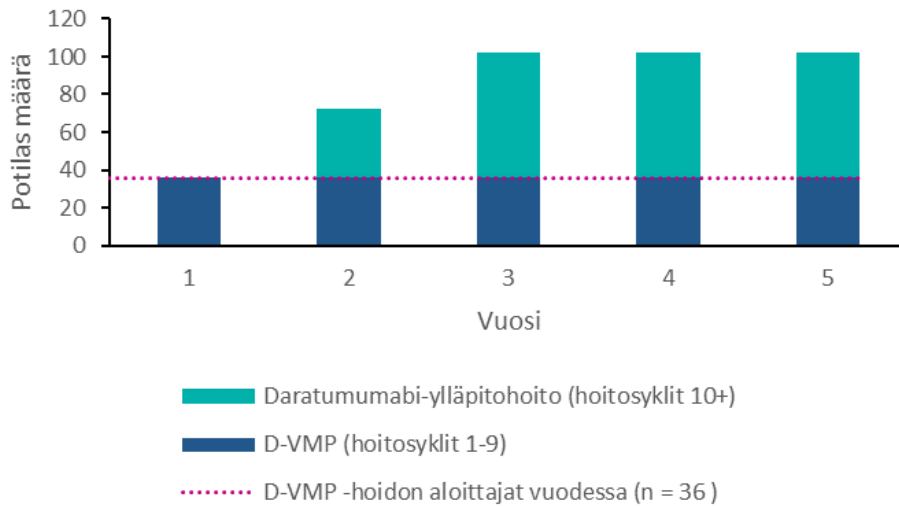
**Kuvio 21.** Fimean lähestymistapa D-VMP-hoidon kohderyhmän koon määrittämiseen.

- (1) Suomen syöpärekisteri 2018, myelooma ja muut plasmaselutaudit (ICD-10 koodi: C90). Uudet syöpätapaukset (vuonna 2016). Ikäryhmäluokittelu (todetut syövät vuosina 2012–2016).
- (2) Ruotsin myelooma rekisteri (Blimark ym. 2018): Vuosina 2008–2015 diagnosoiduista potilaista (n = 4 904) 81,3 %:lla oli multippeli myelooma ja 18,6 % smoldering myeloma.
- (3) Perustuu kliinisten asiantuntijoiden arvioon sekä Ruotsin myeloomarekisteristä ja Suomen myeloomarekisteristä raportoituihin tietoihin.
- Ruotsin myeloomarekisteri (Blimark ym. 2018): vuosina 2008–2015 diagnosoiduista myeloomapotilaista (n = 4 904) autologisen kantasolusiirron sai ensilinjan hoitona 77 % ≤65-vuotiaista potilaita ja 22 % 66–70-vuotiaista potilaita.
- Suomen hematologinen rekisteri (Remes ym. 2018): vuosina 2009–2013 diagnosoiduista myeloomapotilaista (n = 321) autologisen kantasolusiirron sai ensilinjan hoitona 62 % < 65-vuotiaista potilaita ja 42 % 65–69-vuotiaista potilaita. ≥ 70-vuotiaille oli tehty vain yksi autologinen kantasolusiirto. Suomen myeloomarekisterin tietojen (vuodet 2015 - 2017) perusteella kantasolusiirron saaneiden potilaiden osuus < 70-vuotiaalla on kasvanut (Perttu Koskenvesa, tiedonanto 8.1.2019). Vuosien 2015–2017 tuloksissa on kuitenkin vuosittaista vaihtelua.
- (4) Remes ym. 2018.
- (5) Suomen myeloomaryhmän hoitosuositus 11/2017: huonokuntoisten tai yli 85-vuotiaiden potilaiden hoidossa käytetään MP- tai CP-hoitoa.
- (6) Oletus

### 5.2.2 Fimean arvio D-VMP-hoidon budjettivaikutuksesta

Budjettivaikutusanalyysissä on oletettu, että 36 potilasta aloittaisi D-VMP-hoidon vuodessa ja hoidon kesto olisi [REDACTED] MMY3007-tutkimukseen perustuen. Arvio potilasmäärästä perustuu **kuvioon 21**. Lisäksi on oletettu, että hoidon aloitukset jakaantuvat tasaisesti koko vuodelle (3 aloittajaa/kuukausi).

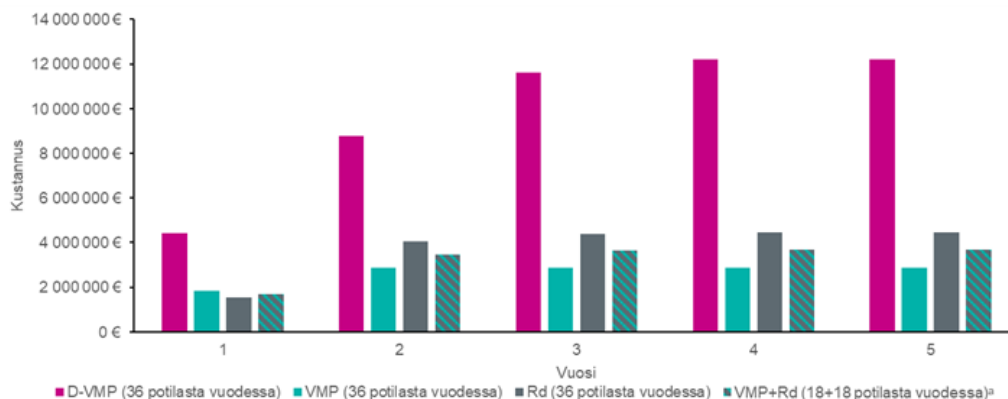
Arvio D-VMP-hoidossa olevien potilaiden lukumäärästä, mahdollista käyttöönottoa seuraavan viiden vuoden ajalta, on esitetty **kuviossa 22**. Kuviosta nähdään, että hoidossa olevien potilaiden määrä kumuloiituu kolmanteen seurantaavuoteen saakka. Sen jälkeen hoidon aloittaa ja lopettaa yhtä monta potilasta vuodessa ja hoidossa olevien potilaiden määrää tasoittuu noin sataan potilaaseen vuodessa.



**Kuvio 22.** Arvio D-VMP-hoitoa saavien potilaiden määrästä. Arviossa on oletettu, että 36 potilasta aloittaa D-VMP-hoidon vuodessa. Hoidon kestoksi on oletettu [REDACTED], joista ensimmäiset 54 (hoitosykli 1–9) viikkoa potilaat saavat D-VMP-hoitoa, jonka jälkeen hoito jatkuu daratumumabi-ylläpitohoitona (hoitosykli 10+).

Fimean arvio 36 potilaan hoidosta aiheutuvista kustannuksista (lääke- ja annostelukustannukset) eri hoitovaihtoehdoilla on esitetty **kuviossa 23**. Fimean arvion mukaan

- Mikäli 36 potilasta vuodessa saisi D-VMP-hoitoa VMP-hoidon sijaan, tästä aiheutuisi viiden ensimmäisen seurantavuoden aikana 3–9 miljoonan euron vuosittainen lisäkustannus. D-VMP-hoidon kestoksi on oletettu [REDACTED] ja VMP hoidon kestoksi 12 kuukautta.
- Mikäli 36 potilasta vuodessa saisi D-VMP-hoitoa Rd -hoidon sijaan, tästä aiheutuisi viiden ensimmäisen seurantavuoden aikana 3–8 miljoonan euron vuosittainen lisäkustannus. Rd-hoidon kestoksi on oletettu 18,4 kuukautta.
- Mikäli 36 potilasta vuodessa saisi D-VMP-hoitoa sen sijaan, että 18 potilasta saisi Rd-hoitoa ja 18 potilasta VMP-hoitoa, tästä aiheutuisi viiden ensimmäisen seurantavuoden aikana 3–9 miljoonan euron vuosittainen lisäkustannus.



**Kuvio 23.** Eri hoitovaihtoehtojen budjettivaikutukset viiden vuoden seuranta-aikana.

<sup>a</sup> 36 potilaasta puolet saa VMP- ja puolet Rd-hoitoa.



### 5.2.3 Budjettivaikutusten arvioitiin liittyvät epävarmuustekijät

Budjettivaikutusten arviointiin liittyy lukuisia epävarmuustekijöitä. Kustannuksiin vaikuttaa erityisesti epävarmuus hoidon kestosta ja potilasmäärästä sekä mahdolliset lääkevalmisteiden alennukset. Budjettivaikutuksen laskemisessa on jouduttu tekemään useita olettamuksia.

# 6 JOHTOPÄÄTÖKSET

---

D-VMP-hoidon on osoitettu olevan VMP-hoitoa tehokkaampi sen ajan pidentämisessä, jonka potilaat elävät ilman sairauden etenemistä (PFS). Tutkimuksessa D-VMP-hoitoa saaneista potilaista 63 % oli elossa ja heidän tautinsa ei ollut edennyt kahden vuoden kuluttua tutkimukseen satunnaistamisesta. Vastaava osuus VMP-hoitoa saaneilla potilailla oli 36 %. Lisäksi daratumumabia sisältävällä hoidolla on osoitettu saavutettavan syvempiä ja pidempi-kestoisia hoitovasteita kuin VMP-hoidolla. Vertailevaa tutkimusnäyttöä Rd-hoitoon ei ole, ja epäsuoran vertailun tulokset ovat Fimean näkemyksen mukaan epäluotettavia.

Alustavien tuloksien perusteella on viitteitä siitä, että D-VMP-hoitoa saaneet potilaat voisivat elää pidempään kuin VMP-hoitoa saaneet potilaat. Kun potilaita oli seurattu keskimäärin 27,8 kuukautta, D-VMP -hoitoa saaneista potilaista oli kuollut 17 % ja VMP-hoitoa saaneista potilaista 23 %. Tutkimuslääkkeen jälkeiset jatkohoidot vaikuttavat kuitenkin potilaiden ennusteeseen. Sen vuoksi ensilinjassa annetun D-VMP-hoidon itsenäistä vaikutusta elossaoloaikaan ei voida jatkossakaan harhattomasti arvioida.

D-VMP-hoidon kesto MMY3007-tutkimuksessa on 54 viikkoa. Sen jälkeen jatketaan monoterapiana daratumumabi-ylläpitohoitoa taudin etenemiseen tai toksisuuteen asti. Tutkimuksen perusteella ei voida yksiselitteisesti määrittää 54 viikon jälkeen jatkuvan daratumumabi-ylläpitoehdosta aiheutuu huomattavan suuria kustannuksia.

Daratumumabin yleinen haittavaikutus on infuusioon liittyvä reaktio. MMY3007-tutkimuksessa D-VMP-hoitohaaran potilailla raportoitiin jonkin verran enemmän vakavia haittoja kuin vertailuhoidossa. Lisäksi daratumumabia sisältävää hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin enemmän ylähengitystieinfektioita, keuhkokuumetta, keuhkoputkentulehdusta, yskää, hengenahdistusta ja kohonnutta verenpainetta kuin VMP-hoitohaaran potilailla.

Daratumumabin lisääminen VMP-hoitoon lisää kustannuksia merkittävästi. Yhden potilaan D-VMP-hoidon lääke- ja annostelukustannukset tukkumyyntihinnoin laskettuna ovat keskimäärin 336 000 €, jos hoidon kesto on [REDACTED]. Fimean arvion mukaan 30–50 potilasta voisi aloittaa D-VMP-hoidon vuosittain. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan hoidon aloittavia potilaita voisi olla 19.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella yksi D-VMP-hoidolla saavutettu QALY maksaa 131 000 € VMP-hoitoon verrattuna ja 100 000 € Rd-hoitoon verrattuna. Vastaavasti Fimean arvion mukaan D-VMP-hoidon ICER on 194 000 €/QALY VMP-hoitoon ja 155 000 €/QALY Rd-hoitoon verrattuna. Fimean arvion mukaan D-VMP-hoito voidaan pitää kustannusvaikuttavan hoitovaihtoehtona, jos daratumumabia hankitaan 50–70 %:n alennuksella tukkuhinnasta (hinta maaliskuussa 2019) ja kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000–100 000 €/QALY. Merkittävää alennusta tukevat myös seuraavat perustelut:

1. sekä Fimean että myyntiluvan haltijan tukkumyyntihintaan perustuva arvio D-VMP-hoidon ICER:sta ylittää yleisesti hyväksytyt kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvot.
2. ensilinjassa annettavan D-VMP-hoidon elinaikahyötyjen suuruuteen liittyy huomattavaa epävarmuutta.
3. daratumumabi ylläpitoehdosta, joka jatkuu 54. viikosta eteenpäin, lisäarvoa ei ole voitu osoittaa.

Päätöksenteossa on kuitenkin huomioitava, että Suomessa ja monissa muissa maissa ei ole julkisesti määritelty kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvoa. Usein viitataan Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen NICE:n (National Institute for Health and Clinical Excellence) kynnyksarvoon, joka on noin 20 000–30 000 £/QALY (noin 25 000–40 000 €/QALY) (NHS England 2019). Niin sanotuille end of life -hoidoille NICE soveltaa korkeampaa kynnyksarvoa 50 000 £/QALY.

Lisäksi hinnan kohtuullisuuden arvioinnissa tulee huomioida, että daratumumabi on jo käytössä multippelin myelooman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa. Valmisteen hoidollinen ja taloudellinen arvo on erilainen eri käyttöaiheissa. Sen takia tämän arvioinnin johtopäätöksiä ei voi yleistää daratumumabin muihin käyttöaiheisiin.

Mikäli D-VMP-hoidon käyttöä harkitaan niin sanotun hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa, sopimuksen tulisi johtaa merkittävän suureen alenemiseen daratumumabi-hoidon kustannuksissa. Esimerkiksi sopimus, jossa vain hoidon aloitusta tai alkuvaiheen yhdistelmähoitoa tarjotaan merkittäväällä alennuksella, ei johda hoidon kokonaiskustannusten tai kustannusvaikuttavuuden kannalta oleellisiin muutoksiin tässä käyttöaiheessa. Suuri osa kustannuksista syntyy pitkäkestoisen ylläpito-hoidon aikana, jonka lisähyöty on osittain epäselvä.

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, ym. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906–17.

Blimark CH, Turesson I, Genell A, ym. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica* 2018;103(3):506–513.

Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, ym. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Apr. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/)

Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, ym. One-Year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Alcyone. *ASH-congress 2018, San Diego, CA, USA (suullinen esitys)*.

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

Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, ym. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467–1473. *Corrigenda/Erratum in: Leukemia* 2007;21:1134–1135.

EPAR-arviointiraportti (EMA/CHMP/599644/2018), daratumumabi (Darzalex<sup>®</sup>) julkaistu 21.09.2018. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex).

Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, ym. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018;131(3):301–310.

Gries K, Fastenau J, Chen Y, ym. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem cell transplantation: Results from the ALCYONE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:15\_suppl:8042.

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

Hulin C, Belch A, Shustik C, ym. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3609–3617.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveiden- ja hyvinvoinnin laitos 2014. [www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL\\_RAPO3\\_2014\\_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, ym. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57.

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

Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ* 2019;22(4):328–335.

Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, ym. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2259–66.

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, ym. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Ineligible for Transplant (ALCYONE). *Blood* 2017;130(Suppl 1), LBA-4.

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, ym. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–528.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, ym. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv52–iv61.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [julkaistu 14.3.2018]. [www.nice.org.uk/guidance/TA510](http://www.nice.org.uk/guidance/TA510)

NHS England. Cancer Drug Fund [haettu 3.4.201]. [www.england.nhs.uk/cancer/cdf/](http://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/)

Palumbo A, Brinthen S, Rossi D, ym. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5101–9.

Palumbo A, Brinthen S, Mateos MV, ym. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125(13):2068–7.

Picot J, Cooper K, Bryant J, ym. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(41):1–204.

Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, ym. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691–4695.

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumabi uusiutuneen multipelin myelooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2016. Kuopio: Fimea 2016. [www.fimea.fi/kehittaminen/hoidollinen\\_ja\\_taloudellinen\\_arvo/arviointit](http://www.fimea.fi/kehittaminen/hoidollinen_ja_taloudellinen_arvo/arviointit)

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumabi-yhdistelmähoito multipelin myelooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2017. Kuopio: Fimea 2017. [www.fimea.fi/kehittaminen/hoidollinen\\_ja\\_taloudellinen\\_arvo/arviointit](http://www.fimea.fi/kehittaminen/hoidollinen_ja_taloudellinen_arvo/arviointit)

Remes K, Anttila P, Silvennoinen R, ym. Real-world treatment outcomes in multiple myeloma: Multicenter registry results from Finland 2009-2013. *PLoS One* 2018;13(12).

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, ym. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906–917.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, ym. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):448–455.

San-Miguel J, Facon T, Dimopoulos M, ym. Treatment Regimens for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem Cell Transplantation: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Blood* 2018a;132(Suppl 1):4741.

San Miguel J, Iida S, Blade J, ym. Daratumumab plus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in elderly (≥75 years of age) patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplantation (ALCYONE). Oral presentation S107, EHA-congress 2018b, Stockholm, Sweden (suullinen esitys).

Soini E, Hautala A, Poikonen E, ym. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuited. *Clin Ther* 2016;38(4):889–904.

Suomen hematologiyhdistys. Myelooman hoito yli 70–75 vuotiailla [päivitetty 1.11.2017]. [www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/plasmasolutaudit/myelooma/hoito/myelooman-hoito-yli-70-75-vuotiailla](http://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/plasmasolutaudit/myelooma/hoito/myelooman-hoito-yli-70-75-vuotiailla)

Suomen myeloomaryhmän hoitosuositus 11/2017 [haettu 15.1.2019]. [www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/fmg\\_suositus\\_2017\\_1.pdf](http://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/fmg_suositus_2017_1.pdf)

Suomen syöpärekisteri [haettu 11.1.2019]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>

Suomen virallinen tilasto (SVT). Julkisten menojen hintaindeksi. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 3.10.2018a]. [www.stat.fi/til/jmhi/index.html](http://www.stat.fi/til/jmhi/index.html).

Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolleet. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 3.10.2018b]. [www.stat.fi/til/kuol/index.html](http://www.stat.fi/til/kuol/index.html)

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.

Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ* 2016;19(3):243–58.

Valmisteyhteenveto, bortezomibi (Velcade®) [päivitetty 28.03.2019]. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information\\_fi.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_fi.pdf)

Valmisteyhteenveto, daratumumabi (Darzalex®) [päivitetty 14.01.2019]. [www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_fi.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fi.pdf)

Valmisteyhteenveto, lenalidomidi (Revlimid®) [päivitetty 22.01.2019]. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_fi.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_fi.pdf)

Wahl F. Extrapolation of Survival Curves with an Application to Multiple Myeloma. Masteruppsats 2016:2. Matematisk statistik. Mathematical Statistics. Stockholm : Stockholm University 2016.

# LIITTEET

---

## Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila
Englanti ja Wales (NICE)	Arvioinnin aikataulua on muutettu myyntiluvan haltijan pyynnöstä. Arvioitua julkaisuajankohtaa ei ole ilmoitettu.
Kanada (CADTH)	Arviointi käynnissä.
Ruotsi (Janusinfo)	Ei tietoa.
Norja (Nye Metoder)	NoMa on tehnyt nopean arvioinnin. (Kokonaisvaltaisempaa HTA-arviointia ei ole aloitettu. Se on todettu tarpeelliseksi, mikäli päivitetään hoitosuosituksia tai daratumumabin hinnasta neuvotellaan).
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi käynnissä.

## Lähteet

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable ID1492 [siteerattu: 19.3.2019]. [www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10441](http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10441)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Darzalex in combo with Bortezomib, Melphalan and Prednisone for Multiple Myeloma [siteerattu: 19.3.2019]. [www.cadth.ca/darzalex-combo-bortezomib-melphalan-and-prednisone-multiple-myeloma-details](http://www.cadth.ca/darzalex-combo-bortezomib-melphalan-and-prednisone-multiple-myeloma-details)

Janusinfo. Darzalex (daratumumab) [siteerattu: 19.3.2019]. [www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/darzalex/daratumumab.4.1dfa69ad1630328ad7c417ba.html?let=ter=D](http://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/darzalex/daratumumab.4.1dfa69ad1630328ad7c417ba.html?let=ter=D)

Nye Metoder. Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison [siteerattu: 19.3.2019]. <https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-darzalex-bortezomib-melfalan-og-prednison>

Medicinrådet . Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison [siteerattu: 19.3.2019]. <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/daratumumab-i-kombination-med-bortezomib-melphalan-og-prednison-darzalex>

## Liite 2. Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa daratumumabia, bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia (D-VMP) sisältävän yhdistelmähoidon tehoa tai turvallisuutta on tutkittu multipelin myelooman hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

- 1) äskettäin diagnosoidun multipelin myelooman hoito potilailla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon.
- 2) tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteosuus, haitat tai elämälaatu
- 3) faasin II tai III tutkimus

Poissulkukriteerit:

- 1) toisen tai myöhemmän linjan hoito
- 2) smoldering myeloma

Tutkimukset tunnistettiin PubMed-tietokannasta. Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Tietokantahaun strategia ja tulokset on kuvattu alla.

PubMed	
Päivä	20.3.2019
Hakusanat	("daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]
Osumat	20
Hylätty otsikon perusteella	19
Hyväksytty	Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, ym. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018 Feb 8;378(6):518-528.

Lisäksi tehtiin haku ClinicalTrials-tietokantaan (20.3.2019). Haun tavoite oli tarkistaa myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot meneillään olevista tutkimuksista.

### Liite 3. MMY3007-tutkimuksen keskeiset kelpoisuuskriteerit

#### Inclusion Criteria

Key eligibility criteria for inclusion in the study were as follows:

- 3) Subject had to be at least 18 years of age.
- 4) Subject had to have documented multiple myeloma as defined by the criteria below:
- 5) Diagnostic criteria of calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities (CRAB)
- 6) Monoclonal plasma cells in the bone marrow  $\geq 10\%$  at some point in their disease history or presence of a biopsy proven plasmacytoma.
- 7) Measurable disease at Screening as defined by any of the following:
  - IgG multiple myeloma: Serum monoclonal paraprotein (M-protein) level  $\geq 1.0$  g/dL or urine M-protein level  $\geq 200$  mg/24 hours; or
  - IgA, IgD, IgE, IgM multiple myeloma: serum M-protein level  $\geq 0.5$  g/dL or urine M-protein level  $\geq 200$  mg/24 hours; or
  - Light chain multiple myeloma without measurable disease in the serum or the urine: Serum immunoglobulin free light chain  $\geq 10$  mg/dL and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda free light chain ratio.
- 8) Newly diagnosed and not considered candidate for high-dose chemotherapy with ASCT due to:
  - Being age  $\geq 65$  years, or
  - In subjects  $< 65$  years: presence of important comorbid condition(s) likely to have a negative impact on tolerability of high dose chemotherapy with stem cell transplantation. Sponsor review of these comorbid conditions and approval is required before randomization.
- 9) Subject must have had an ECOG Performance Status score of 0, 1, or 2.
- 10) Subject must have pretreatment clinical laboratory values (e.g. creatinine clearance  $\geq 40$  mL/min, may be calculated or measured according to local practice)

#### Exclusion Criteria

Subjects were not to be enrolled into the study if it was determined upon pre-study examination that:

- 11) Subject had a diagnosis of primary amyloidosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance, or smoldering multiple myeloma.
- 12) Subject had a diagnosis of Waldenström's disease, or other conditions in which IgM M protein is present in the absence of a clonal plasma cell infiltration with lytic bone lesions.
- 13) Subject had prior or current systemic therapy or ASCT for multiple myeloma, with the exception of an emergency use of a short course (equivalent of dexamethasone 40 mg/day for a maximum 4 days) of corticosteroids before treatment.
- 14) Subject had peripheral neuropathy or neuropathic pain Grade 2 or higher, as defined by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.
- 15) Subject had plasma cell leukemia (according to WHO criterion:  $\geq 20\%$  of cells in the peripheral blood with an absolute plasma cell count of  $\geq 2 \times 10^9/L$ ) or POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes)

#### Lähteet

EPAR-arviointiraportti (EMA/CHMP/599644/2018), daratumumabi (Darzalex) julkaistu 21.09.2018.  
[www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, ym. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518-528 .



Liite 4. Yhteenveto MMY3007-, FIRST ja VISTA-tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä.

	MMY3007		FIRST			VISTA	
	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)	Continuous Rd (n = 535)	Rd for 18 cycles (n = 541)	MPT (n = 547)	VMP (n = 344)	MP (n = 338)
<b>Age</b>							
Median (range) – yr	71,0 (40–93)	71,0 (50–91)	73 (44–91)	73 (40–89)	79 (51–92)	71 (57–90)	71 (48–91)
Distribution – no. (%)							
< 65 yr	36 (10,3)	24 (6,7)				14 (4)	9 (3)
≥ 65 yr			504 (94)	507 (94)	520 (95)		
65-74 yr	210 (60,0)	225 (63,2)					
> 75 yr			186 (35)	193 (36)	188 (34)		
≥ 75 yr	104 (29,7)	107 (30,1)				107 (31)	101 (30)
<b>ECOG performance status - no. (%)</b>							
0	78 (22,3)	99 (27,8)	155 (29)	163 (30)	156 (29)		
1	182 (52,0)	173 (48,6)	257 (48)	263 (49)	275 (50)		
2	90 (25,7)	84 (23,6)	119 (22)	113 (21)	111 (20)		
3			2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)		
Karnofsky performance status ≤ 70 – no. (%)						122 (35)	111 (33)
<b>Type of measurable disease - no. (%)</b>							
IgG	143 (40,9)	140 (39,3)	334 (62)	331 (61)	350 (64)	64 %	62 %
IgA	49 (14,0)	53 (14,9)	138 (26)	142 (26)	123 (22)	24 %	26 %
<b>ISS disease staging - no. (%)</b>							
I	69 (19,7)	67 (18,8)				19 %	19 %
II	139 (39,7)	160 (44,9)				47 %	47 %
I or II			319 (60)	322 (60)	323 (59)		
III	142 (40,6)	129 (36,2)	216 (40)	219 (40)	224 (41)	35 %	34 %
<b>Cytogenetic profile - no. (%)</b>							
Standard-risk cytogenetic abnormality	261/314 (83,1)	257/302 (85,1)					
High-risk cytogenetic abnormality	53/314 (16,9)	45/302 (14,9)	43/248 (17)	52/261 (20)	47/253 (19)		
<b>Median time since initial diagnosis of multiple myeloma (range) - mo</b>	0,8 (0,1–11,4)	0,8 (0,1–25,3)					

## Lähteet

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, ym, Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.

EPAR-arviointiraportti (EMA/CHMP/599644/2018), daratumumabi (Darzalex) [julkaistu 21.09.2018]. [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, ym. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518–528.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, yml. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359:906–917.

## Liite 5. Lopputulosten määritelmät MMY3007-tutkimuksessa

Endpoint	Defintion
PFS	Duration from the date of randomization to either progressive disease, according to the IMWG response criteria, or death, whichever occurs first. PFS is based on a computerized algorithm.
ORR	Proportion of subjects who achieve PR or better (ie, PR VGBR, CR or sCR) based on the computerized algorithm, according to IMWG response criteria, during or after the study treatment but before the strat of subsequent anti-myeloma therapy.
Rate of VGPR or better	Proportion of subjects with a response of VGPR or better (ie, VGPR, CR, or sCR) based on the computerized algorithm, according to IMWG response criteria, during or after the study treatment but before the start of subsequent anti-myeloma therapy.
Rate of CR or better	Proportion of subjects with response of CR or better (ie, CR or sCR) based on the computerized algorithm, according to IMWG response criteria, during or after the study treatment but before the start of subsequent anti-myeloma therapy.
MRD negativity rate	Proportion of subjects who had a negative MRD assessment (at the 10 <sup>-5</sup> threshold) at any time point after randomization (and before disease progression the start of subsequent anti-myeloma therapy) by bone marrow aspirate. MRD was evaluated using a validated NGS assay (clono-SEQ <sup>®</sup> , Version 2.0). A 510(K) application is currently under review by the US, Food and Drug Administration and calibration rates over 90 % have been obtained using the assay on NDMM samples from Study MY3007.
OS	Time from the date of randomization to the date of death due to any cause.
PFS2	Duration from randomization to progression on the next line of subsequent anti-myeloma therapy or death due to any cause (before the start of the second subsequent anti-myeloma treatment), whichever comes first.
TTP	Time between the date of randomization and the date of firs documented evidence of confirmed PD, according to the IMWG response criteria, or death due to progressive disease, whichever occurs first.
TTR	For subjects with PR or better as their best response, time to response (ie, time to first response) was defined as time between the date of randomization and the first efficacy evaluation at which the subjects met all criteria for PR or better based on the computerized algorithm.
Time to subsequent anti-myeloma treatment	Time from randomization to the start of subsequent anti-myeloma treatment
Functional status and well-being	Change in functioning, symptoms, and health-related quality of life assessed using the EORTC-QLQ-C30 and the EQ-5D-5L.

**CR** = complete response; **DOR** = duration of response; **EORTC-QLQ-C30** = European Organization for research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; **EQ-5D-5L** = EuroQol 5-dimension Questionnaire; **IMWG** = International Myeloma Working Group; **MRD** = minimal residual disease; **NDMM** = newly diagnosed multiple myeloma; **NGS** = next generation sequencing; **ORR** = overall response rate; **OS** = overall survival; **PD** = progressive disease; **PFS** = progression free survival; **PFS2** = progression free survival on the next line of therapy; **PR** = partial response; **PRO** = patient reported outcome; **sCR** = stringent complete response; **TTP** = time to disease progression; **TTR** = time to response; **US** = United States; **VGPR** = very good partial response.

## Lähde

EPAR-arviointiraportti (EMA/CHMP/599644/2018), daratumumabi (Darzalex) [julkaistu 21.09.2018].  
[www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## Liite 6. Verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset

**Liitetaulukko.** Verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ja tutkimusväestöjen keskeiset ominaispiirteet. Tiedot on poimittu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamasta verkostometa-analyysiraportista.

Tutkimus	Hoitohaarat	n	Ikä, mediaani (vuotta)	Naisia (%)	MM-tyyppi IgG (%)	ISS-aste (%)	Korkean riskin sytogenetiikka (%)	Lähde
MMY3007	D-VMP	350	71	54	41	41	17	Mateos ym. 2018 Dimopoulos ym. 2018
	VMP	356	71	53	39	36	15	
FIRST	Rd jatkuva	535	73	45	62	40	17	Benboubker ym. 2014
	Rd18	541	73	50	61	40	20	
	MPT	547	73	48	64	41	19	
VISTA	VMP	344	71	49	64	35		San Miguel ym. 2008
	MP	338	71	51	62	34		
GEM05 (PETHEMA)	VMP	130	73	47	62	30	14	Mateos ym. 2010
	VTP	130	73	53	55	37	7	
	(VT ylläpito)	91	71	47	62	29	17	
	(VP ylläpito)	87	72	53	55	30	15	
MM-015	MPR-R	152	71	53		49		Palumbo ym. 2012
	MPR	153	71	46		48		
	MP	154	72	51		51		
Sacchi 2011	MP	54	79	52	63	30		Sacchi ym. 2011
	MPT	64	76	55	73	22		
MRC Myeloma IX	MP	423	73	45	61	39	42	Morgan ym. 2011
	CTD	426	73	43	58	39	43	
IFM 01/01	MP	116		47		30		Hulin ym. 2009
	MPT	113	78,5	62		35		
Hungria 2016	MPT	32	72	53	52	47		Hungria ym. 2016
	CTD	32	70	66	55	42		
	(TD)	18	72	44	56	28		
IFM 99-06	MP	196		44		30		Facon ym. 2007
	MPT	125		50		29		

**Liitetaulukko.** Verkostometa-analyysiin mukaan otettujen tutkimusten tuloksia: OS- ja PFS-mediaani sekä kokonaisvasteisuus (ORR). Tiedot on poimittu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamasta verkostometa-analyysiraportista.

Tutkimus	D-VMP	VMP	MP	MPT	Jatkuva Rd	Rd 18	MPR-R	VTP	CTD
<b>Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani, kk</b>									
MMY3007	■	■							
FIRST				49,1	59,1	62,3			
VISTA		NR	NR						
GEM05 (PETHEMA)		NR						NR	
MM-015			NR				45,2		
Sacchi 2011			32	52					
MRC Myeloma IX			30,6						33,2
IFM 01/01			31	44					
Hungria 2016				42					32,4
IFM 99-06			33,2	51,6					
<b>PFS-mediaani, kk</b>									
MMY3007	NA	19,1							
FIRST				21,9	26,0	21,0			
VISTA		21,7	15,2						
GEM05 (PETHEMA)		NR						NR	
MM-015			13,0				31,0		
Sacchi 2011			22,0	33,0					
MRC Myeloma IX			12,4						13
IFM 01/01			18,5	24,1					
Hungria 2016				24,1					25,9
IFM 99-06			17,8	27,5					
<b>ORR, %</b>									
MMY3007	90,9	73,9							
FIRST				67,0	81,0	79,0			
VISTA		74,0	39,0						
GEM05 (PETHEMA)		80,0						81,0	
MM-015			50,0				77,0		
Sacchi 2011			50,0	79,0					
MRC Myeloma IX			32,6						63,8
IFM 01/01			31,0	62,0					
Hungria 2016				67,9					89,7
IFM 99-06			35,0	76,0					

**Liitetaulukko.** Verkostometa-analyysiin mukaan otettujen tutkimusten tuloksia: OS- ja PFS hasardisuhteet (HR). Tiedot on poimittu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamasta verkostometa-analyysiraportista.

Tutkimus	Vertailu	OS HR (95 % LV)	PFS HR (95 % LV)	Seuranta-ajan mediaani (kk)
MMY3007	D-VMP vs. VMP	██████████	0,43 (0,35–0,54)	27,8
FIRST	Rd18 vs. jatkuva Rd MPT vs. jatkuva Rd		1,43 (1,23–1,67) 1,45 (1,27–1,69)	67,0
VISTA	VMP vs. MP	0,61 (0,42–0,88)	0,56 (0,39–0,79)	16,3
GEM05 (PETHEMA)	VMP vs. VTD	NR	NR	
MM-015	MP vs. MPR-R	1,05 (0,71–1,56)	2,50 (1,45–4,31)	30,0
Sacchi 2011	MPT vs. MP	0,58 (0,31–1,10)	1,73 (1,06–2,80) <sup>a</sup>	30,0
MRC Myeloma IX	CTD vs. MP	0,89 (0,74–1,08)	0,82 (0,70–0,96)	44,0
IFM 01/01	MPT vs. MP	0,68 (0,47–0,82)	1,61 (1,21–2,14) <sup>a</sup>	47,5
Hungria 2016	CTD vs. MPT	1,08 (0,54–2,19)	0,89 (0,48–1,64)	37,5
IFM 99-06	MPT vs. MP	0,59 (0,46–0,81)	1,96 (1,52–2,56) <sup>a</sup>	51,5

<sup>a</sup> MP vs. MPT

## Lähteet

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, ym. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014 Sep 4;371(10):906–17. 25184863.

Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, ym. One-Year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Alcyone. ASH-congress 2018, San Diego, CA, USA (suullinen esitys).

Facon T, Mary JY, Hulin C, ym. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209–18.

Hulin C, Facon T, Rodon P, ym. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3664–70.

Hungria VT, Crusó EQ, Maiolino A, ym. Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. *Ann Hematol* 2016;95(2):271–8.

Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, ym. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):934–41.

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, ym. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–528.

Palumbo A, Hajek R, Delforge M, ym. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1759–69.

Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, ym. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2011;52(10):1942–8.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, ym. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906–17.

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, ym. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118(5):1231–8.

**Liite 7. Meneillään olevat faasin II ja III -tutkimukset, jossa daratumumabia sisältävää hoitoa tutkitaan äskettäin diagnosoidun multipelin myelooman hoidossa.**

Study code	Start Date	End Date <sup>a</sup>	Study design	Interventions	Enrollment	Primary Outcome
<b>Potilaat, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon (Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy)</b>						
<b>MMY3011</b> (NCT03217812)	11/2017	10/2010	Phase 3, randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-VMP</li> <li>• VMP</li> </ul>	210	VGPR-rate
<b>Maia</b> <b>MMY3008</b> (NCT02252172)	02/2015	08/2018	Phase 3, randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-Rd</li> <li>• Rd</li> </ul>	737	PFS
<b>Cepheus</b> <b>MMY3019</b> (NCT03652064)	11/2018	03/2024	Phase 3, randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-RVd</li> <li>• RVd</li> </ul>	360	MRD rate
<b>Potilaat, jotka soveltuvat intensiivihoidoon (eligible for high dose-therapy)</b>						
<b>Lyra</b> <b>MMY2012</b> (NCT02951819)	12/2016	3/2018	Phase 2, single group, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-VCd → Dd</li> </ul>	101	CR+VGPR
<b>Cassiopeia</b> <b>MMY3006</b> (NCT02541383)	09/2015	8/2022	Phase 3, randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-VTD → D</li> <li>• VTD → observation</li> </ul>	1085	sCR after consolidation therapy; PFS after maintenance therapy
<b>Griffin</b> <b>MMY2004</b> (NCT02874742)	08/2016	01/2019	Phase 2, randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-RVd</li> <li>• RVd</li> </ul>	222	sCR Rate
<b>Perseus</b> <b>MMY3014</b> (NCT03710603)	12/2018	05/2029	Phase 3, randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-RVd</li> <li>• RVd</li> </ul> (s.c. formulation of daratumumab)	690	PFS
<b>MMY2040</b> (NCT03412565)	04/2018	04/2020	Phase 2, non-randomized, parallel assignment, open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-VMP</li> <li>• D-VRD</li> <li>• D-Kd</li> <li>• D-Rd</li> </ul> (s.c. formulation of daratumumab)	199	ORR

<sup>a</sup> The date on which the last participant in a clinical study was examined or received an intervention to collect final data for the primary outcome measure.

**Liite 8. Yhteenveto myeloomalääkkeiden annostuksesta ja yksikköhinnoista, joita käytettiin kustannusvaikuttavuus- ja budjettivaikutusanalyseissä**

**Liitetaulukko.** Yhteenveto 1. linjan lääkehoitojen annostuksesta.

	Hoitosykli	Annos	Annosta / hoitosykli	Hoitosyklin pituus	Suhteellinen annos intensiteetti, %	Lähde
<b>D-VMP</b>						
Daratumumabi	Sykli 1	16 mg/kg	6	6 vk	90,45	MMY3007
	Syklit 2–9	16 mg/kg	2	6 vk	97,49	
	Syklit 10+	16 mg/kg	1	4 vk	99,59	
Bortetsomibi	Sykli 1	1,3 mg/m <sup>2</sup>	8	6 vk	91,52	
	Syklit 2–9	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	6 vk	87,83	
Melfalaani	Syklit 1–9	9 mg/m <sup>2</sup>	4	6 vk	92,96	
Prednisoni	Syklit 1–9	60 mg/m <sup>2</sup>	4	6 vk	97,40	
<b>VMP<sup>a</sup></b>						
Bortetsomibi	Sykli 1	1,3 mg/m <sup>2</sup>	8	6 vk	93,50	MMY3007
	Syklit 2–9	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	6 vk	86,35	
Melfalaani	Syklit 1–9	9 mg/m <sup>2</sup>	4	6 vk	92,88	
Prednisoni	Syklit 1–9	60 mg/m <sup>2</sup>	4	6 vk	97,05	
<b>Rd</b>						
Lenalidomidi	Kaikki syklit	25 mg	21	4 vk	91,40	Usmani ym. 2016
Deksametasoni	Kaikki syklit	40 mg	4	4 vk	94,00	

<sup>a</sup>Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettiin taulukossa raportoitua annostusta. Budjettivaikutusanalyysissä VMP-hoidon annostus vastasi valmisteyhteenvetoa (valmisteyhteenveto Velcade®)  
Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

**Liitetaulukko.** Lääkkeiden hinnat.

Lääkeaine	Valmiste	Annosmuoto	Pakkauskoko	Hinta €/ pakkaus <sup>a</sup>
Daratumumabi	Darzalex®	i.v.	400 mg	1 947,24
Daratumumabi	Darzalex®	i.v.	100 mg	486,81
Bortetsomibi	Velcade®	s.c.	3.5 mg	1 188,72
Melfalaani	Alkeran® Paranova	tabl.	25 x 2 mg	92,35
Prednisoni	Prednison Orion	tabl.	30 x 40 mg	11,92
Prednisoni	Prednison Orion	tabl.	100 X 5 mg	5,16
Lenalidomidi	Revlimid®	kaps.	21 x 25 mg	5610,80
Deksametasoni	Dexametason Orion	tabl	100 x 1,5 mg	14,68

<sup>a</sup> Infuusiona (i.v.) ja ihon alle (s.c) annettavien lääkkeiden hinta on tukkumyyntihinta. Tablettien ja kapselien hinta on veroton vähittäismyyntihinta.

Lähde: Kelan lääkehaku, haettu 13.3.2019.



## Liite 9. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia

**Liitetaulukko.** Myyntiluvan haltijan raportoimien herkkyyssanalyysien tuloksia D-VMP ja VMP vertailulle. Herkkyyssanalyysien tuloksista on raportoitu ne, joissa inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) poikkeaa  $\pm 20\%$  perusanalyysistä

	$\Delta$ kustannukset	$\Delta$ QALY	ICER
Perusanalyysi (diskonttokorko 3 %)	410 960	3,13	131 393
Aikahorisontti: 10 vuotta	295 395	1,49	198 652
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
Utiliteetit -20%	410 960	2,50	164 241
2. linjan hoito: VMP → DRd → Krd	89 223	3,13	28 527

<sup>a</sup> sekä D-VMP:lle että VMP:lle käytetään samaa funktiomuotoa ekstrapoloinnissa.

**Liitetaulukko.** Myyntiluvan haltijan raportoimien herkkyyssanalyysien tuloksia D-VMP ja Rd vertailulle. Herkkyyssanalyysien tuloksista on raportoitu ne, joissa inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde poikkeaa  $\pm 20\%$  perusanalyysistä.

	$\Delta$ kustannukset	$\Delta$ QALY	ICER
Perusanalyysi (diskonttokorko 3 %)	281 159	2,80	100 349
Aikahorisontti: 10 vuotta	170 101	1,17	145 466
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
████████████████████	██████	████	██████
Ekstrapolointi: PFS Eksponentti	198 301	2,61	76 003
Ekstrapolointi: PFS Gompertz	121 694	3,08	39 503
Ekstrapolointi: PFS Log-normal	141 556	2,94	48 147
Ekstrapolointi: PFS Log-logistic	158 848	2,88	55 221
Paino: +20 %	352 445	2,80	125 791
Paino: -20 %	203 065	2,80	72 476
Utiliteetit -20%	281 159	2,24	125 437
2. linjan hoito: Rd (1. linja) → DVd (2.linja) → Krd (3.linja)	192 371	2,80	68 659
2. ja 3. linjan hoito: D-VMP/Rd (1.linja) → KRd (50 % potilaista) ja Rd (50%) (2. linja) → pomalidomidi + d (3. linja)	217 487	2,80	77 623



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