

# Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 12/2016

## ELOTUTSUMABI UUSIUTUNEEN MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

## ELOTUTSUMABI UUSIUTUNEEN MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 12/2016

Julkaisuajankohta elokuu 2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2016

### Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

### Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-69-4

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Piia Rannaheimo

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

### Ulla Härkönen

LL, TtM, MPH, tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeaa  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

## KLIININEN ASIAANTUNTIJA

### Taru Kuittinen

Dos., sisätautien ja klinisen hematologian erikoislääkäri  
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4	3.3.2	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä.....	13
RESUMÉ.....	5	3.3.3	Vasteisuus .....	14
ABSTRACT.....	6	3.3.4	Potilaiden raportoimat lopputulokset .....	14
1 JOHDANTO.....	7	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	14
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS .....	8	3.5	Epäsuora vertailu.....	17
2.1 Arvioitava lääke ja sen käyttöaiheet.....	8	3.6	ERd-hoidon turvallisuus.....	18
2.2 Multippelin myelooman hoitovaihtoehdot potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.....	8	3.7	Pohdinta .....	19
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS .....	10	4 KUSTANNUKSET .....	20	
3.1 ERd-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset ..	10	4.1	Elotutsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta..	20
3.1.1 Faasin III ELOQUENT-2 -tutkimus .....	10	4.2	ERd-hoidon kokonaiskustannus hoitovaihtoehtoihin verrattuna.....	21
3.1.2 Faasin II -tutkimus.....	11	4.3	Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät.....	23
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	11	4.4	ERd-hoidon budjettivaikutus .....	24
3.3 ERd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	12	4.5	Pohdinta .....	24
3.3.1 Kokonaiselossaoloaika.....	12	LÄHTEET.....	26	
		LIITTEET.....	28	

**Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Elotutsumabi uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 12/2016. 38 s. ISBN 978-952-5624-69-4.**

Elotutsumabi on uusi syöpälääke, joka yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Taudin uusiutuessa on ennusteen kannalta tärkeää saavuttaa hyvä hoitovaste ja elämänlaatu mahdollisimman vähin haitoin.

Näyttö elotutsumabia sisältävän yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta sen nykyisessä käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin III tutkimukseen (ELOQUENT-2). Tutkimuksessa verrattiin elotutsumabin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa (ERd) lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon (Rd) potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin yhdestä kolmeen hoitoa.

ELOQUENT-2 -tutkimuksen perusteella ERd-hoito on teholtaan parempi kuin Rd-hoito. ERd-hoitoa saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, mediaani) oli 4,5 kuukautta pidempi kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla (19,4 kk vs. 14,9 kk, hasardisuhde 0,70, 95 % LV 0,57–0,85). Vastaavasti elossaoloajan (OS) mediaani oli 4,1 kuukautta pidempi ERd-hoitoa saaneilla potilailla (43,7 kk vs. 39,6 kk, hasardisuhde 0,77, 95 % LV 0,61–0,97).

Elotutsumabin lisääminen lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon lisää haittojen ilmaantumista jonkin verran. Asteen 3–4 haitoista esimerkiksi lymfopeniaa, pneumoniamia ja syviä laskimotukoksia esiintyi useammin ERd- kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla.

ERd-hoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu bortetsomibia tai karfiltsomibia sisältäviin hoitoihin. Tällaisia tutkimuksia ei myöskään ole meneillään. ERd-hoidon ja karfiltsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävän (KRd) -hoidon välisessä, epäsuoraan vertailuun perustuvassa meta-analyyssissä ei todettu eroa hoitojen välillä elossaoloajassa ennen taudin etenemistä tai vasteosuuksissa. Epäsuora vertailu ERd-hoidon ja bortetsomibia sisältävän hoidon välillä ei ollut mahdollista.

Fimean arvion mukaan ERd-hoidon kustannukset ovat 157 000 euroa potilasta kohti (hoidon kesto 10 kk) listahinnoin. Samanpituisen ERd-hoidon ja KRd-hoidon lääkekustannukset ovat lähes samansuuruiset. Lisäkustannukset Rd-hoitoon (kesto 7,6 kk) verrattuna ovat noin 110 000 euroa, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävään hoitoon (kesto 9 kk) verrattuna noin 90 000 euroa ja bortetsomibia sekä lenalidomidia sisältävään hoitoon (kesto 10 kk) verrattuna noin 28 000 euroa potilasta kohti. Geneeristen bortetsomibi valmisteiden kauppaantulo lähitulevaisuudessa tulee laskemaan bortetsomibin hintaa ja näin lisäämään ERd-hoidon lisäkustannuksia bortetsomibia sisältäviin hoitoihin verrattuna.

KRd-hoitoa voi saada arviolta 50–100 potilasta vuodessa. ERd-hoidosta aiheutuva lisäkustannus sairaaloille riippuu siitä, korvaako ERd-hoito muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä vai käytetäänkö sitä muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana.

Elotutsumabin käyttö vaikuttaa hoidollisesti järkevältä. Hoidon tämänhetkinen listahinta ilman alennuksia johtaa kuitenkin erittäin korkeisiin potilaskohtaisiin kustannuksiin. Päätöksenteossa on syytä arvioida, ovatko hoidon aiheuttamat kustannukset kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn nähden. Kustannusten näkökulmasta elotutsumabin käyttö voi olla perusteltua, mikäli sen hinnasta neuvotellaan merkittävä alennus.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# RESUMÉ

---

**Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Elotuzumab i behandling av relapserande multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 12/2016. 38 s. ISBN 978-952-5624-69-4.**

Elotuzumab är ett nytt cancerläkemedel som tillsammans med lenalidomid och dexametason är avsett för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare fått minst en behandling. Myelom är med nuvarande behandlingar en obotlig sjukdom där sjukdomen kommer tillbaka efter en eventuell remissionsfas. När sjukdomen relapserar är det med tanke på prognosen viktigt att uppnå en bra respons och en god livskvalitet med så få biverkningar som möjligt.

Bevisen på effekten och säkerheten hos kombinationsbehandlingen som innehåller elotuzumab i dess nuvarande indikation baserar sig till största delen på en fas III studie (ELOQUENT-2). I studien jämfördes kombinationsbehandling med elotuzumab, lenalidomid och dexametason (ERd) med behandling som innehåller lenalidomid och dexametason (Rd) på patienter som tidigare fått en till tre behandlingar.

På basis av studien ELOQUENT-2 har ERd-behandlingen en bättre effekt än Rd-behandlingen. Hos patienterna som fick ERd-behandling var den progressionsfria överlevnaden (PFS, median) 4,5 månader längre än hos dem som fick Rd-behandling (19,4 mån. vs. 14,9 mån., HR = 0,70, 95 CI: 0,57-0,85). På motsvarande vis var medianen för överlevnadstiden (OS) 4,1 månader längre för patienter som fått ERd-behandling (43,7 mån. vs. 39,6 mån., HR = 0,77, 95 % CI: 0,61-0,97). När elotuzumab läggs till i behandlingen som innehåller lenalidomid och dexametason ökar uppkomsten av biverkningar något. Biverkningar av grad 3-4, exempelvis lymfopeni, pneumoni och djupa ventromboser, förekom oftare hos patienter som fått ERd-behandling än hos patienter som fått Rd-behandling.

ERd-behandling har inte jämförts i kliniska studier med behandlingar som innehåller bortezomib eller carfilzomib. Dylika studier pågår inte heller. I en på indirekt jämförelse baserad metaanalys mellan ERd-behandling och behandling som inkluderar carfilzomib, lenalidomid och dexametason (CRd) konstaterades inga skillnader mellan behandlingarna beträffande progressionsfria överlevnaden eller i responsandelen. Det var inte möjligt att göra en indirekt jämförelse mellan ERd-behandling och behandling som innehåller bortezomib.

Enligt Fimeas uppskattning uppgår kostnaderna för ERd-behandling till 157 000 euro per patient (behandlingstiden 10 mån.) med listpriser. Läkemedelskostnaderna för ERd-behandling och KRd-behandling under lika lång tid är så gott som lika stora. De extra kostnaderna jämfört med Rd-behandling (behandlingstid 7,6 mån.) är ca 110 000 euro, med behandling som innehåller bortezomib och dexametason (behandlingstid 9 mån.) ca 90 000 euro och med behandling som innehåller bortezomib och lenalidomid (behandlingstid 10 mån.) ca 28 000 euro per patient. Uppskattningsvis 50-100 patienter per år får KRd-behandling. Den extra kostnaden som ERd-behandling orsakar sjukhusen är beroende av om ERd-behandlingen ersätter användningen av andra behandlingsalternativ eller om den används vid sidan av de övriga behandlingsalternativen som en ny behandlingslinje.

Användning av elotuzumab verkar rationell ur medicinsk synvinkel betraktat. Behandlingens nuvarande listpris utan rabatter leder dock till mycket höga kostnader per patient. När beslut fattas är det skäl att överväga, om kostnaderna för behandlingen är oskäliga i förhållande till hälsoytan. Med tanke på kostnaderna kan användning av elotuzumab vara motiverad, om en avsevärd sänkning av priset kan förhandlas fram.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlens behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# ABSTRACT

---

**Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Elotuzumab in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 12/2016. 38 p. ISBN 978-952-5624-69-4.**

Elotuzumab is a new cancer medicine which, in combination with lenalidomide and dexamethasone, is a treatment for relapsed multiple myeloma in adults who have received at least one prior treatment. Multiple myeloma is an incurable disease with a treatment course characterized by remission or stable disease followed by a relapse. The main aims of therapy in relapsed disease are to achieve a good treatment response with minimal adverse events.

The evidence of the safety and efficacy of a combination treatment with elotuzumab for its current therapeutic indication is based primarily on one Phase III trial (ELOQUENT-2). In the trial, elotuzumab taken in combination with lenalidomide and dexamethasone (ERd) was compared with lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients who had received one to three prior treatments.

The results of the ELOQUENT-2 -study suggest that ERd treatment is more effective than Rd treatment. The median progression-free survival (PFS) in patients who received ERd treatment was 4.5 months longer than in patients who received Rd treatment (19.4 months vs. 14.9 months, hazard ratio 0.70, 95% CI 0.57-0.85). The median overall survival (OS) was also 4.1 months longer among ERd treated patients (43.7 months vs. 39.6 months, hazard ratio 0.77, 95% CI 0.61-0.97).

The addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone treatment increases the occurrence of adverse events to some extent. Grade 3–4 adverse events such as lymphopenia, pneumonia and deep vein thrombosis occurred more frequently in myeloma patients receiving ERd than in those receiving Rd treatment.

The effects of ERd versus combination treatments with bortezomib or carfilzomib have not been compared in clinical trials. No such trials are ongoing. Meta-analysis based on indirect comparison showed no difference between ERd treatment and combination treatment with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (CRd) for progression-free survival or overall response rate. No indirect comparison could be made between ERd treatment and treatment with bortezomib.

Fimea estimates that the costs of ERd treatment are EUR 157,000 per patient (duration of treatment 10 months) excluding the discounts awarded to hospitals. The pharmaceutical costs of ERd and CRd treatments of equal duration are more or less identical. Additional costs compared to Rd treatment (duration 7.6 months) are approximately EUR 110,000, compared to bortezomib and dexamethasone treatment (duration 9 months) EUR 90,000, and compared to bortezomib and lenalidomide treatment (duration 10 months) EUR 28,000 per patient. According to estimates, some 50–100 patients per year could receive ERd treatment in Finland. The additional cost to hospitals from ERd treatment depends on whether it replaces alternative therapies or is used as a new line of therapy in addition to other treatment options.

The use of elotuzumab seems justified from a therapeutic perspective. However, the current price of the treatment without any discounts will incur extremely high costs per patient. Decision-making should be based on a careful assessment of the costs of therapy against the expected health benefits. From the economic perspective, the use of elotuzumab may be justified if a significant discount is awarded.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# 1 JOHDANTO

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

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

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Myelooman ainoa mahdollisesti parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa potilaista. Myelooman hoidot ovat kehittyneet, ja nykyisin tautia voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja pyrkiä pitämään tautia kontrollissa.

Myelooman hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkäkestoista elinaikaa, hyvää elämänlaatua ja vastetta mahdollisimman vähin haitoin. Taudin ennusteen kannalta on tärkeää saavuttaa mahdollisimman hyvä hoitovaste (Rajkumar ym. 2014). Saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan joka kuluu seuraavaan hoitotarpeeseen (Durie ym. 2012, Laubach ym. 2015).

Uusi syöpälääke elotutsumabi on tarkoitettu yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (ERd) multippeleille myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (valmisteyhteenveto). Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää ERd-hoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä käyttöaiheessa sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Multippeleitä myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, joiden syöpää on hoidettu aiemmin vähintään kerran.  Alaryhmät: <ul style="list-style-type: none"><li>• Ikä</li><li>• Del(17p)-mutaatio</li><li>• Aiempi hoito</li><li>• Hoitolinja (toisen / myöhemmän vaiheen hoito)</li></ul>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (ERd).
<b>Vertailuhoito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Rd)</li><li>• Karfiltsomibia sisältävä hoito (KRd ja Kd)</li><li>• Bortetsomibia sisältävä hoito (VRd ja Vel-Dex)</li></ul>
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuus (response rate) Hoidon haittavaikutukset Elämänlaatu (QOL) Kustannukset

**ERd:** elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Kd:** karfiltsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **KRd:** karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression Free Survival; **QoL:** Quality of Life; **Rd:** lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **VRd:** Bortetsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa.

<sup>1</sup> ICD-10 -koodi: C90; myelooma ja muut plasmaselutaudit

# 2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

## 2.1 Arvioitava lääke ja sen käyttöaiheet

Elotutsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, jonka kohde on muun muassa NK-solujen (natural killer cells) ja myeloomasolujen pinnalla ilmentyvä SLAMF7-glykoproteiini<sup>2</sup>. Elotutsumabi tuhoaa myeloomasoluja vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisen mekanismin (ADCC) kautta sekä aktivoimalla suoraan NK-soluja.

Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu multipplelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.

Elotutsumabi suositeltu hoitoannos on 10 mg/kg laskimoon infuusiona kerran viikossa ensimmäisen kahden hoitajakson (jakson pituus 28 päivää) ajan. Sen jälkeen elotutsumabi annostellaan joka toinen viikko. ERd-hoidon toteutus on kuvattu tarkemmin **taulukossa 2**. ERd-hoitoa voidaan jatkaa taudin etenemiseen tai sietämättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti.

**Taulukko 2.** Elotutsumabia, lenalidomidia ja deksametasoni sisältävän hoidon (ERd) annostus (valmisteyhteenveto).

Hoitajakson päivä	28 päivän jakso (jaksot 1–2)				28 päivän jakso (jaksot ≥ 3)			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Esilääkitys*	x	x	x	x	x		x	
Elotutsumabi (mg / kg) i.v.	10	10	10	10	10		10	
Deksametasoni (mg) p.o	28	28	28	28	28	40	28	40
Lenalidomidi (25 mg) p.o.	päivinä 1.–21.				päivinä 1.–21.			

\* Esilääkitys 45–90 minuuttia ennen elotutsumabi-infusiota: deksametasoni 8 mg (i.v.) difenhydramiini 25–50 mg (p.o tai i.v.), ranitidiini 50 mg (i.v.) tai 150 mg (p.o.), parasetamoli 650–1000 mg (p.o). p.o.: suun kautta; i.v.: laskimoon.

## 2.2 Multipplelin myelooman hoitovaihtoehdot potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa

Uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan (refraktorisen) multipplelin myelooman hoidossa käytetään useita lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä (Nooka ym. 2015). Käytössä on muun muassa immunomodulaattoreita<sup>3</sup>, proteasomin estäjiä<sup>4</sup>, histonideasetylaasin (HDAC:n) estäjiä<sup>5</sup>, kortikosteroideja, alkyloivia aineita<sup>6</sup> ja antrasykliinejä<sup>7</sup>.

Uusiutuneen myelooman hoitomenetelmän valintaan vaikuttavat edeltävän hoitovasteen laatu ja kesto sekä aiempien hoitojen aiheuttama toksisuus (esimerkiksi perifeerinen neuropatia

<sup>2</sup> signaling lymphocytic activation molecule F7 tai cell-surface glycoprotein CD2 subset 1, CS1

<sup>3</sup> talidomidi, lenalidomidi ja pomalidomidi

<sup>4</sup> bortetsomibi ja karfiltsomibi

<sup>5</sup> panobinostaatti

<sup>6</sup> melfalaani

<sup>7</sup> doksorubisiini



tai tromboemboliat) (Nooka ym. 2015). Hoidon valintaan vaikuttavat myös uusiutuneen taudin aggressiivisuus, sytogeneettiset poikkeavuudet (suuren riskin kromosomimuutokset), ekstramedullaarisen taudin ilmenemät ja mahdollinen plasmasoluleukemia. Potilaskohtaisista seikoista vaikuttavat muun muassa potilaan ikä, suorituskyky ja liitännäissairaudet (Rajkumar 2016).

Elotutsumabin lisäksi virallinen käyttöaihe uusiutuneen multippelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoitoon on seuraavilla lääkkeillä:

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

Elotutsumabi ja karfiltsonibi annostellaan infuusiona sairaalassa. Bortetsomibi annetaan injektiona laskmooon tai ihon alle (s.c.) myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa yleensä sairaalassa. Lenalidomidin lääkekuoto on tabletti, jonka potilas voi ottaa itse kotona.

Asiantuntija-arvion mukaan ERd-hoidon yleisesti käytössä olevia hoitovaihtoehtoja toisen tai myöhemmän linjan hoidossa tällä hetkellä ovat Rd<sup>8</sup>-, RVd<sup>9</sup>-, Vel-Dex<sup>10</sup> ja KRd<sup>11</sup>-hoidot. Käytännössä ERd-hoito ei todennäköisesti korvaa näiden hoitojen käyttöä vaan sitä käytetään muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana. Uusien myeloomalääkkeiden etuna onkin se, että taudin muuttuessa hoitoon reagoimattomaksi yhdelle lääkkeelle, hoitovaste voi olla mahdollista saavuttaa jollakin toisella valmisteella.

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

- **Pomalidomidi** deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidi- että bortetsomibi-hoito, ja joiden sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto).
- **Panobinostaatti** on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa uusiutunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori (valmisteyhteenveto).
- **Daratumumabi** on tarkoitettu monoterapiana relapoituneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto).

<sup>8</sup> Lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito.

<sup>9</sup> Lenalidomidia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito.

<sup>10</sup> Bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito.

<sup>11</sup> Karfiltsonibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito.

# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

## 3.1 ERd-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Elotusumabin myyntilupa multipppelin myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa, perustuu yhteen faasin III päätutkimukseen (ELOQUENT-2, Lonial ym. 2015). Kirjallisuushaun avulla selvitettiin, onko ERd-hoidon tehoa ja turvallisuutta multipppelin myelooman hoidossa tutkittu muissa faasin II tai III tutkimuksissa. Kirjallisuushaun yksityiskohdat on raportoitu **liitteessä 1**.

Haussa tunnistettiin ELOQUENT-2 -tutkimuksen lisäksi yksi faasin Ib/II avoin satunnaistettu monikeskustutkimus (1703, NCT00742560). Näiden lisäksi tunnistettiin kolme meneillään olevaa elotusumabi-tutkimusta, jotka on kuvattu **kappaleessa 3.2**.

### 3.1.1 Faasin III ELOQUENT-2 -tutkimus

ELOQUENT-2 on faasin III satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus, johon otettiin mukaan 646 uusiutunutta multippeliä myeloomaa sairastavaa potilasta (Lonial ym. 2015). Potilaat olivat saaneet yhdestä kolmeen aiempaa hoitoa ja heidän tautinsa oli edennyt viimeisimmän hoidon jälkeen. Enintään kymmenellä prosentilla potilaista sallittiin aiempi lenalidomidi-hoito<sup>12</sup>. Tutkimuksesta poissuljettiin non-sekretorista, oligosekretorista tai kevytketjumyeloomaa, aktiivista plasmaluleukemiaa tai kliinisesti merkittävää sydän sairautta sairastavat potilaat. Lisäksi potilailta edellytettiin riittävää neutrofiili-, trombosyytti- ja hemoglobiinitasoa sekä munuaisten toimintafunktiota.

Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan joko ERd- (n = 321) tai Rd-hoitoa (n = 325). Elotusumabia annosteltiin valmisteyhteenvedon mukaisesti kerran viikossa ensimmäisen kahden hoitajakson ajan (jakson pituus 28 päivää). Kolmannesta hoitajaksoista eteenpäin elotusumabia annosteltiin kahden viikon välein. ERd-hoidon annostelu on kuvattu tarkemmin **taulukossa 2**. Rd-hoidossa lenalidomidin annos oli 25 mg hoitajakson päivinä 1–21 ja deksametasonin 40 mg päivinä 1, 8, 15, 22. Potilaiden ominaispiirteet on kuvattu tarkemmin **liitteessä 2**.

ELOQUENT-2 -tutkimuksessa molempia hoitoja voitiin jatkaa taudin etenemiseen saakka tai siihen asti kunnes ilmaantui merkittäviä haittoja tai potilas kieltäytyi jatkamasta tutkimuksesta. Toteutuneiden hoitosyklien mediaani oli 19 hoitajaksoa ERd-hoitohaarassa ja 14 hoitajaksoa Rd-hoitohaarassa (Dimopoulos ym. 2015). Kolmen vuoden seurannassa 26 % ERd-hoitohaarassa potilaista sai edelleen ERd-hoitoa. Vastaavasti kontrolliryhmässä Rd-hoidossa jatkoi 14 % potilaista. Tutkimuksen seuranta on vielä kesken, eikä hoidon keston keskiarvoja ole toistaiseksi saatavilla.

Tutkimuksen ensisijaiset lopputulosmuuttujat olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaishoitoasteisuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat kokonaisselossaoloaika (OS) sekä kivun voimakkuus ja vaikutus päivittäisiin toimintoihin (Brief Pain Inventory–Short Form, BPI–SF). Lisäksi raportoitiin seuraavat eksploraatiiviset lopputulokset: aika hoitovasteen saavuttamiseen, vasteen kesto, terveyteen liittyvä elämänlaatu ja haittojen ilmaantuminen. Elämänlaadun arvioinnissa käytettiin EORTC QLQ-C30<sup>13</sup> ja EORTC QLQ-MY20 (kyselylomakkeen myeloomaspesifi osa) -mittareita.

<sup>12</sup> Aiempi lenalidomidi-hoito sallittiin, mikäli potilaat olivat saaneet vähintään osittaisen vasteen (PR) lenalidomidille, tauti ei edennyt lenalidomidi-hoidon aikana tai yhdeksän kuukauden kuluessa viimeisestä lenalidomidi-annoksesta, potilaat eivät keskeyttäneet lenalidomidi-hoitoa haittojen (aste  $\geq 3$ ) takia ja saivat enintään yhdeksän hoitajaksoa lenalidomidia.

<sup>13</sup> European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 module

### 3.1.2 Faasin II -tutkimus

1703-tutkimuksen (Richardson ym. 2015) ensimmäisessä vaiheessa (faasi Ib) määriteltiin elotutsumabin korkein siedetty annos. Tutkimuksen toisessa vaiheessa (faasi II) 73 edennyt- tä multippelia myeloomaa sairastava potilasta, jotka olivat saaneet yhdestä kolmeen aiem- paa hoitoa (ei kuitenkaan lenalidomidia), satunnaistettiin saamaan elotutsumbia annoksella 10 mg/kg tai 20 mg/kg. Elotutsumabin annostelu vastasi **taulukossa 2** raportoitua. Lisäksi kaikki potilaat saivat lenalidomidia (25 mg) ja deksametasonia (40 mg). Hoidon keston me- diaani potilailla, jotka saivat elotutsumabia annoksella 10 mg/kg, oli 21,5 hoitopaksoa (vaihte- luväli 3–49).

Tutkimuksesta pois suljettiin aiemmin muuta syöpää sairastaneet potilaat, aktiivista plas- masolulekemiaa sairastavat potilaat ja potilaat joilla oli todettu perifeerinen neuropatia (aste  $\geq 3$ ). Lisäksi pois suljettiin muun muassa sellaiset potilaat, jotka olivat saaneet talidomidia, bortetsomibia, kortikosteroideja, solunsalpaajahoidoa tai jotain tutkimuslääkettä kahden vii- kon aikana ennen elotutsumabi-hoidon aloitusta tai joille oli tehty autologinen kantasolujen siirto 12 viikon aikana ennen elotutsumabi-hoidon aloitusta.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulos oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat hoitovas- teen (objective response). Tässä arvioinnissa raportoidaan tulokset tutkimushaarasta, joka sai elotutsumabia annoksella 10 mg/kg (n = 36). Näiden potilaiden keski-ikä oli 60,6 vuotta (vaihteluväli 39–77) ja puolet (53 %) heistä oli miehiä. Potilaista suurin osa oli saanut yhden (44 % potilasta) tai kaksi (44 %) aiempaa hoitolinjaa. Autologinen kantasolusiirto oli tehty 89 prosentille potilaista ja bortetsomibia oli aiemmin saanut 61 prosenttia potilaista. t(4;14)- mutaatio ilmeni 3 prosentilla potilaista ja kenelläkään ei raportoitu del(17p)-mutaatiota. Poti- laiden ominaispiirteet on kuvattu tarkemmin **liitteessä 2**.

## 3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuuskatsauksen (**liite 1**) ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella me- neillään on yksi faasin III -tutkimus, jossa elotutsumabin vaikutuksia tutkitaan uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla:

- **CheckMate602** (NCT02726581) on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustut- kimus, jossa uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavat potilaat (noin 400 potilasta), jotka ovat saaneet vähintään kahta aiem- paa hoitoa, on satunnaistettu saamaan joko nivolumabia, pomalidomidia ja deksa- metasonia (N-Pd) tai pomalidomidia ja deksametasonia (Pd). Tutkimuksessa on mukana kolmas tutkimushaara, jossa potilaat saavat nivolumabia, elotutsumabia, pomalidomidia ja deksametasonia (EN-Pd). Taudin edetessä Pd-tutkimushaaran potilaat voivat siirtyä EN-Pd -tutkimushaaraan. Tutkimuksen ensisijaisia lopputu- losmuuttujia ovat ORR ja PFS. Tutkimus on alkanut vuonna 2016 ja aineiston ke- ruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostuuttujien osalta toukokuussa 2018.

Lisäksi meneillään on kaksi faasin III -tutkimusta, joissa elotutsumabia tutkitaan vasta diag- nosoidun multippelin myelooman hoidossa:

- **ELOQUENT-1** -tutkimuksessa (NCT01335399) vasta diagnosoitua multippelia mye- loomaa sairastavat potilaat (noin 750 potilasta) on satunnaistettu saamaan joko (1) elotutsumabia yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa tai (2) lenalidomi- dia ja deksametasonia. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on elossaolo- aika ennen taudin etenemistä (PFS). Tutkimus on alkanut vuonna 2011 ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostuuttujien osalta huhtikuussa 2018.
- **GMMG HD6** -tutkimukseen (NCT02495922) on otettu mukaan noin 516 vasta diag- nosoitua myeloomaa sairastavaa potilasta. Tutkimuksen tavoite on arvioida elotut- sumabin vaikutusta induktio- ja konsolidaatiohoitona yhdessä bortetsomibin, lenali- domidin ja deksametasonin kanssa sekä ylläpitohoitona yhdessä lenalidomidin kanssa. Tutkimuksessa verrataan neljää eri hoitostrategiaa. Ensisijainen tavoite on tunnistaa se hoitostrategia, jolla saavutetaan paras elossaoloaika ennen taudin ete- nemistä (PFS). Tutkimus on alkanut vuonna 2015 ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostuuttujan osalta kesäkuussa 2021.

**Liitteessä 3** on raportoitu myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot faasin II ja muista meneil- lään olevista tutkimuksista.

### 3.3 ERd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto ELOQUENT-2 ja 1703 -tutkimusten tuloksista on raportoitu **taulukossa 3**.

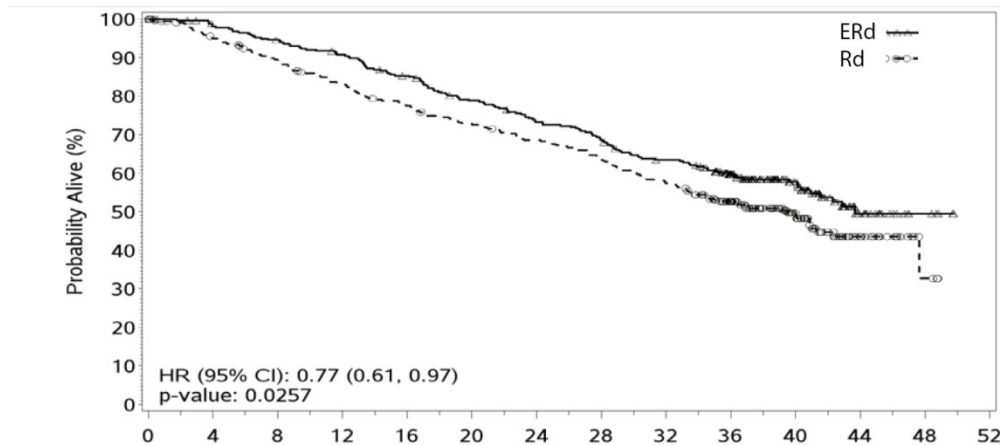
**Taulukko 3.** Yhteenveto 1703- ja ELOQUENT-2 -tutkimuksen tuloksista (EMA 2016). 1703 -tutkimuksesta on raportoitu tulokset tutkimushaarasta, joka sai elotutsumabia annoksella 10 mg/kg.

	1703	ELOQUENT-2		
	ERd	ERd	Rd	HR / RR (95 % LV)
<b>N</b>	36	321	325	
<b>Elossaoloaika (OS),</b> mediaani, kk (95 %)*	-	43,7 (40,3–NE)	39,6 (33,3–NE)	0,77 ** (0,61–0,97)
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä</b> (PFS) mediaani, kk (95 % LV)	32,5 (14,88–NE)	19,4 (16,6–22,2)	14,9 (12,1–17,2)	0,70 ** (0,57–0,85)
<b>Hoitovaste (ORR), %</b>	92	78,5	65,5	1,20 <sup>†</sup> (1,09–1,32)
<b>Täydellinen vaste (sCR + CR), %</b>	17	4,4	7,4	
<b>Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), %</b>	47	28,3	20,6	
<b>Osittainen vaste (PR), %</b>	28	45,8	37,5	
<b>Vasteen kesto, mediaani, kk (95 % LV)</b>	34,8	20,7 (18–27)	16,6 (15–19)	

\*Elossaoloaika (OS) ei ollut 1703 -tutkimuksen lopputulosmuuttuja. ELOQUENT-2 -tutkimuksen OS-tulokset ovat päivitetyn analyysin tulokset (29.10.2015). \*\* HR, <sup>†</sup> RR. **ERd:** Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **HR:** hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että ERd-hoidon vaikutus on Rd-hoidon vaikutusta suotuisampi); **LV:** luottamusväli; **NE:** ei arvioitavissa; **Rd:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa; **RR:** riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että ERd-hoidon vaikutus on Rd-hoidon vaikutusta suotuisampi).

#### 3.3.1 Kokonaiselossaoloaika

Tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 4,1 kuukautta pidempi (43,7 kk vs. 39,6 kk, hasardisuhde 0,77, 95 % LV 0,61–0,97) ERd-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna Rd-ryhmään (**taulukko 3** ja **kuvio 1**).



#### Overall Survival (Months)

Number of Subjects at Risk

ERd	321	308	296	283	264	242	224	210	191	152	84	23	5
Rd	325	298	278	255	237	222	208	193	174	134	69	22	3

#### Kuvio 1.

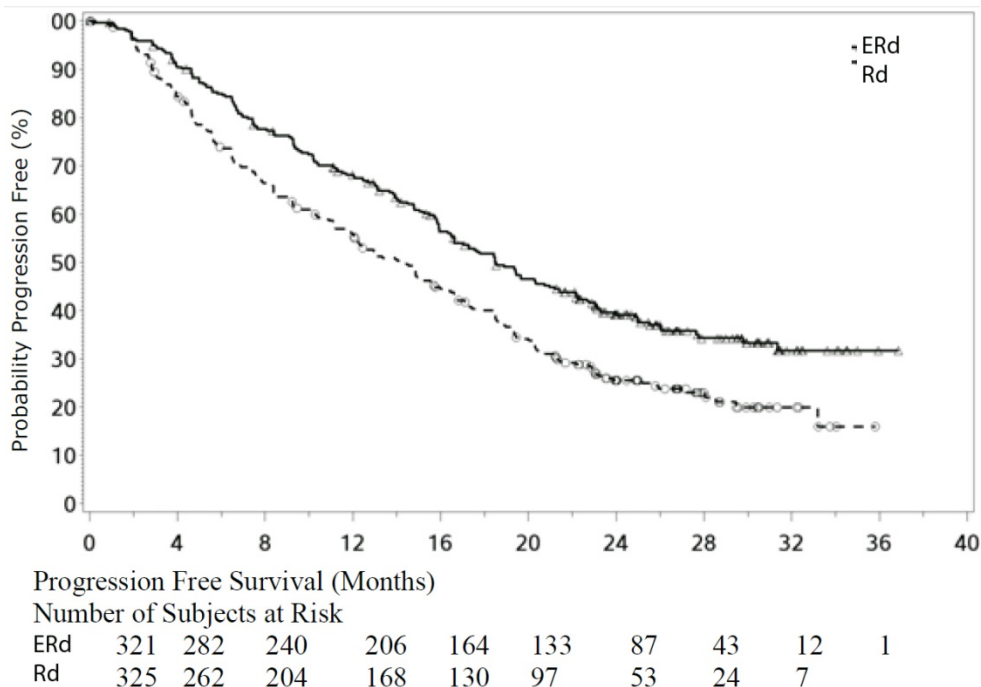
Potilaiden elossaoloaika (OS, overall survival) ELOQUENT-2 -tutkimuksessa (EMA 2016). **ERd:** Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Rd:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa.

Tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat jatkohoidot (kolmannen, neljännen ja myöhemmän linjan hoidot) voivat vaikuttaa elossaoloaikaan. ERd-hoitohaaran potilaista pienempi osuus sai jatkohoitoja kuin Rd-hoitohaaran potilaista. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan 48 prosenttia ERd-hoitohaaran potilaista ja 58,2 prosenttia Rd-hoitohaaran potilaista sai jatkohoitoa. Yleisimmin käytetyt jatkohoidot olivat deksametasoni (ERd-hoitohaaran potilaat: ■ % ja Rd-hoitohaaran potilaat: ■ %), bortetsomibi (ERd: ■ % ja Rd: ■ %), syklofosfamidi (ERd: ■ % ja Rd: ■ %), lenalidomidi (ERd: ■ % ja Rd: ■ %) ja pomalidomidi (ERd: ■ % ja Rd: ■ %) <sup>14</sup>.

### 3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

ELOQUENT-2 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli 4,5 kuukautta pidempi ERd-ryhmässä kuin Rd-ryhmässä (19,4 kk vs. 14,9 kk, hasardisuhde 0,70, 95 % LV 0,57–0,85) (kuvio 2). Yhden vuoden kuluttua satunnaistamisesta PFS-osuus oli 68 prosenttia (95 % LV: 63–73) ERd-hoitohaaran ja 57 prosenttia (95 % LV: 51–62) Rd-hoitohaaran potilailla. Kolmen vuoden kuluttua satunnaistamisesta PFS-osuus oli 26 prosenttia ERd-hoitohaarassa ja 18 % Rd-hoitohaarassa.

1703-tutkimuksessa PFS-odote on huomattavasti pidempi kuin ELOQUENT-2 -tutkimuksen väestöllä (taulukko 3). Parempi ennuste voi selittyä esimerkiksi eroilla 1703- ja ELOQUENT-2 -tutkimusten väestöissä (liite 2).



**Kuvio 2.** Potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ELOQUENT-2 -tutkimuksessa (EMA 2016). **ERd:** Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Rd:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa.

<sup>14</sup> Tiedot on peitetty, salassa pidettävänä tietona, myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

### 3.3.3 Vasteosuus

ELOQUENT-2 -tutkimuksen perusteella (**taulukko 3**) pienempi osa ERd- kuin Rd-hoitohaaran potilaista saavuttaa täydellisen vasteen (sCR tai CR). Sen sijaan erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) ja osittaisen vasteen (PR) saaneiden potilaiden osuus on suurempi ERd-ryhmässä kuin Rd-ryhmässä. Potilaan seerumissa oleva elotutsumabi voi vasta-aineena näkyä elektroforesissa, mikä voi aiheuttaa häiriötä täydellisen hoitovasteen määrittämisessä (valmisteyhteenveto).

ELOQUENT-2 -tutkimuksen kahdessa hoitohaarassa mediaaniaika parhaan hoitovasteen saavuttamiseen oli 2,8 kuukautta. Hoitovasteen keston mediaani oli 21 kuukautta ERd-ryhmässä ja 17 kuukautta Rd-ryhmässä. Mediaaniaika seuraavaan hoitoon oli 12 kuukautta pidempi ERd-ryhmässä kuin Rd-ryhmässä (33 kk vs. 21 kk, hasardisuhde 0,62, 95 % LV 0,50–0,77) (Dimopoulos ym. 2015).

### 3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

ELOQUENT-2 -tutkimuksessa potilaiden kokemaa kipua arvioitiin lyhyellä kivun arviointimittarilla (Brief Pain Inventory–Short Form, BPI–SF). BPI–SF -mittarin avulla voidaan arvioida kivun voimakkuutta ja sitä kuinka paljon kipu häiritsee päivittäisiä toimintoja. Kipua arvioitiin tutkimuksen alussa, jokaisen hoitajakson ensimmäisenä päivänä ja hoidon loputtua. BPI-SF -tulosten muutoksissa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ERd- ja Rd -ryhmien välillä.

Myös terveyteen liittyvän elämänlaadun muutosta verrattiin ryhmien välillä. Arvioinnissa käytettiin EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 module) ja EORTC QLQ-MY20 (kyselylomakkeen myeloomaspesifi osa) -mittareita. Potilaat vastasivat kyselyyn tutkimuksen alussa, jokaisen hoitajakson ensimmäisenä päivänä ja hoidon loputtua. Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa.

## 3.4 Alaryhmäanalyysit

ELOQUENT-2 -tutkimuksen perusteella ERd-hoidon suhteellinen vaikutus (hasardisuhde, HR) elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on samansuuntainen ikäryhmän, geenimuutaatioiden, hoitolinjan ja aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä (**taulukko 4**). Toisin sanoen tutkimusnäytön perusteella ei ole viitteitä siitä, että ERd-hoidon vaikutus olisi merkittävästi erilainen eri alaryhmissä.

**Taulukossa 5** on esitetty alaryhmäanalyysien tulokset elossaoloajan (OS) osalta. Kaikissa alaryhmissä kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole vielä saavutettu ja aineiston keruu on tältä osin kesken. Tällä hetkellä saatavilla olevat kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset ovat kuitenkin samansuuntaiset PFS-tulosten kanssa (**taulukko 4**).

**Taulukko 4.** ELOQUENT-2 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien tuloksia ERd-hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) Rd-hoitoon verrattuna (Lonial ym. 2016 ja myyntiluvan haltijan toimittama materiaali). Tulokset ovat kolmen vuoden jatkoseurannasta (PFS:n mediaani seuranta-aika on 32,4 kk).

	N	ERd Mediaani (kk)	Rd Mediaani (kk)	Hasardisuhde (95 %:n LV)
<b>Ikä</b>				
<65 vuotta	276	19,4 (15,9–22,8)	16,6 (12,1–19,4)	0,74 (0,55–0,99)
≥65 vuotta	370	18,5 (15,8–23,9)	13,9 (11,1–17,2)	0,72 (0,56–0,92)
<b>del(17p) mutaatio</b>				
kyllä	206	21,2 (16,6–27,5)	14,9 (10,6 – 18,5)	0,70 (0,49–0,99)
ei	431	18,5 (15,8–22,8)	14,8 (11,7–18,4)	0,73 (0,85–0,92)
<b>t(4;14) mutaatio</b>				
kyllä	61	15,8 (8,4–18,5)	5,6 (3,1–10,3)	0,52 (0,29–0,93)
ei	575	20,3 (17,3–23,3)	15,7 (13,0–18,5)	0,74 (0,60–0,91)
<b>Sytogeneettinen riski*</b>				
Korkea	126	15,2 (9,3–21,2)	7,4 (5,7–12,0)	0,63 (0,42–0,97)
Kohtalainen	452	19,4 (16,6–22,8)	16,8 (14,8–18,9)	0,84 (0,76–1,06)
Matala	36	20,3 (4,7–NE)	12,5 (7,8–24,9)	0,47 (0,19–1,15)
<b>Vaste edelliseen hoitoon</b>				
refraktaari	227	18,4 (14,8–24,0)	11,1 (7,4–14,8)	0,57 (0,41–0,78)
relapsi	417	19,4 (16,6–22,3)	17,3 (14,5–19,4)	0,82 (0,65–1,05)
<b>Aiempien hoitolinjojen määrä**</b>				
1	310	18,5 (15,8–20,7)	14,5 (10,9–17,5)	0,71 (0,54–0,94)
2–3	336	18,5 (15,9–23,9)	14,0 (11,1–15,7)	0,65 (0,50–0,85)
<b>Aiempi IMiD-hoito†</b>				
Ei	306	19,4 (15,9–23,9)	18,6 (14,4–20,3)	0,82 (0,62–1,08)
Kyllä	340	18,5 (14,8–23,1)	12,3 (9,2–14,9)	0,66 (0,51–0,85)
<b>Aiempi bortetsomibi-hoito</b>				
Kyllä	450	18,5 (15,9–21,2)	12,9 (10,2–16,6)	0,68 (0,55–0,85)
Ei	196	22,2 (16,6–30,3)	18,4 (13,9–22,9)	0,83 (0,58–1,21)
<b>Autologinen intensiivihoido</b>				
Kyllä	352	17,3 (15,2–21,0)	15,0 (11,2–18,4)	0,73 (0,57–0,94)
Ei	294	21,4(17,5–26,4)	14,4 (11,1–18,5)	0,74 (0,55–0,98)

\***Korkea riski:** ISS-aste on II tai III; t(4;14)+ tai del(17p)+; **Matala riski:** ISS-aste I tai II; t(4;14)-, del(17p)-, ja 1q21-; ikä<55 vuotta; **Kohtalainen riski:** ei vastaa korkean tai matalan riskin määritelmää.

\*\* primaarianalyysin tulokset (EMA 2016). † ELOQUENT-2 -tutkimuksen potilaista 37 (6 %) oli saanut lenalidomidia ja 310 (48 %) talidomidia. **ERd:** Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **IMiD:** immunomodulaattori **ISS:** International staging system; **LV:** luottamusväli; **Rd:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa.

**Taulukko 5.** ELOQUENT-2 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien tuloksia ERd-hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan (OS) Rd-hoitoon verrattuna (Lonial ym. 2016). Tulokset ovat kolmen vuoden välianalyysistä (OS:n mediaani seuranta-aika on 38,7 kk)

	N	ERd Mediaani (kk)	Rd Mediaani (kk)	Hasardisuhde (95 %:n LV)
<b>Ikä</b>				
<65 vuotta	276	NE (42,9–NE)	40,9 (39,6–NE)	0,77 (0,52–1,13)
≥65 vuotta	370	40,2 (30,5–NE)	32,2 (27,8–40,9)	0,78 (0,58–1,03)
<b>del(17p) mutaatio</b>				
kyllä	206	NE (35,8–NE)	36,4 (30,2–NE)	0,66 (0,43–1,00)
ei	431	42,3 (36,7–NE)	40,8 (33,2–NE)	0,86 (0,66–1,14)
<b>t(4;14) mutaatio</b>				
kyllä	61	40,9 (22,2–NE)	25,2 (8,3–NE)	0,55 (0,27–1,11)
ei	575	43,7 (40,1–NE)	40,0 (33,7–NE)	0,82 (0,64–1,05)
<b>Sytogeneettinen riski*</b>				
Korkea	126	29,8 (22,2–NE)	24,8 (11,7–31,7)	0,60 (0,37–0,97)
Kohtalainen	452	43,7 (40,1–NE)	47,6 (36,9–NE)	0,95 (0,72–1,26)
Matala	36	NE (33,1–NE)	40,8 (35,2–NE)	0,84 (0,28–2,52)
<b>Vaste edelliseen hoitoon</b>				
refraktaari	227	43,7 (31,3–NE)	25,9 (16,9–33,3)	0,59 (0,41–0,85)
relapsi	418	NE (40,9–NE)	41,3 (36,9–NE)	0,92 (0,68–1,23)
<b>Aiempi bortetsomibi-hoito</b>				
Kyllä	450	41,5 (36,2–NE)	33,6 (30,1–40,1)	0,73 (0,56–0,95)
Ei	196	NE (42,3–NE)	NE (40,1–NE)	0,98 (0,61–1,57)
<b>Aiempi lenalidomidi-hoito</b>				
Kyllä	37	36,2 (22,7–NE)	40,9 (21,7–NE)	0,93 (0,32–2,70)
Ei	609	43,7 (40,3–NE)	39,2 (32,7–42,4)	0,77 (0,61–0,98)

\***Korkea riski:** ISS-aste on II tai III; t(4;14)+ tai del(17p)+; **Matala riski:** ISS-aste I tai II; t(4;14)-, del(17p)-, ja 1q21-; ikä<55 vuotta; **Kohtalainen riski:** ei vastaa korkean tai matalan riskin määritelmää. **ERd:** Elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **IMiD:** immunomodulaattori **ISS:** International staging system; **LV:** luottamusväli; **NE:** ei arvioitavissa; **Rd:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa



### 3.5 Epäsuora vertailu

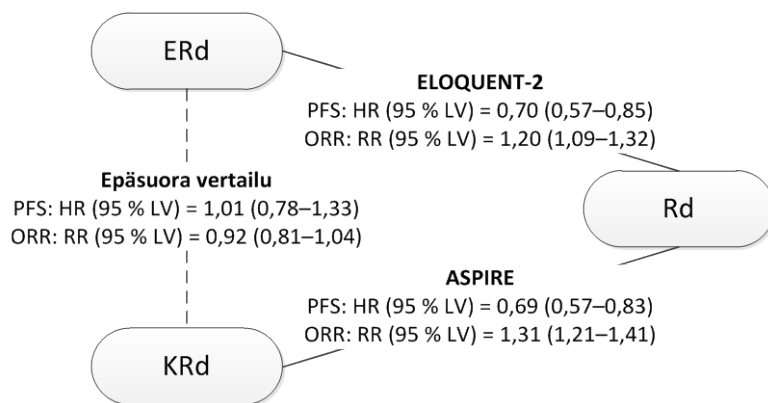
Koska ERd-hoitoa ei ole suoraan verrattu karfiltsomibia (KRd- tai Kd-hoito) tai bortetsomibia (VRd- tai Vel-Dex-hoito) sisältävään hoitoon, selvitettiin onko mahdollista arvioida ERd-hoidon tehoa näihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna epäsuorasti Rd-hoidon kautta.

Ensin tehtiin kirjallisuushaku, jonka tavoitteena oli tunnistaa ne satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset joissa karfiltsomibia tai bortetsomibia sisältäviä hoitoja on tutkittu multipppelin myelooman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Kirjallisuuskatsauksen menetelmät on kuvattu tarkemmin **liitteessä 4**.

Kirjallisuushaussa tunnistettiin kahdeksan tutkimusta (**liite 4**), joista kuitenkin vain yksi tutkimus (ASPIRE, Stewart ym. 2015) soveltui epäsuoraan vertailuun mukaan otettavaksi. ASPIRE on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa uusiutunutta multippleliä myeloomaa sairastavat potilaat satunnaistettiin saamaan joko KRd- (n = 396) tai Rd-hoitoa (n = 396). Epäsuora vertailu perustuu siis ELOQUENT-2 ja ASPIRE-tutkimusten tuloksiin. Muissa kirjallisuuskatsauksessa tunnistetussa tutkimuksessa karfiltsomibia tai bortetsomibia sisältävien hoitoja ei ole verrattu Rd-hoitoon. Sen takia niitä ei otettu mukaan epäsuoraan vertailuun. Näiden tutkimusten menetelmät ja tulokset on kuitenkin kuvattu **liitteessä 4**.

Epäsuoraan vertailu perustuu oletukseen, että meta-analysiin mukaan otettavat tutkimukset ovat riittävän samanlaisia<sup>15</sup>, jotta niiden tulokset voidaan yhdistää. ASPIRE ja ELOQUENT-2 -tutkimuksen asetelma, kelpoisuuskaiteerit ja tutkimusväestön ominaispiirteet arvioitiin riittävän samankaltaisiksi, jotta epäsuora vertailu voitiin tehdä. ASPIRE- ja ELOQUENT-2 -tutkimusten potilaat on kuvattu **liitteessä 2**.

Epäsuorat vertailut tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmällä (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2015). Vertailuissa käytettiin lopputulosmuuttujana elin-aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) ja vasteosuutta. PFS oli ensisijainen tulosmuuttuja sekä ELOQUENT-2 että ASPIRE-tutkimuksessa. Kokonaiselossaoloaika ei ollut mahdollista vertailla epäsuorasti ERd- ja KRd-hoidon välillä<sup>16</sup>. ERd- ja KRd-hoidon välisessä epäsuoras- sa vertailussa ei todettu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä tai vasteosuuksissa. Epäsuoran vertailun tulokset on raportoitu **kuviossa 3**.



**Kuvio 3.** ERd-hoidon (elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa) ja KRd-hoidon (karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa) välinen epäsuoravertailu multipppelin myelooman hoidossa potilailla, joiden syöpää on hoidettu aiemmin 1-3 kertaa. Kuviossa on esitetty hasardisuhteet (HR) elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) ja riskisuhteet (RR) vasteosuuksille (ORR) sekä niiden luottamusvälit (LV).

<sup>15</sup> Samanlaisuusoletuksella tarkoitetaan, että vaikutusta muovaavat muuttujat ovat riittävän samanlaisia epäsuoraan vertailuun mukaan otetuissa tutkimuksissa. Vaikutusta muovaavalla muuttujalla tarkoitetaan muuttujaa, joka vaikuttaa vertailuparametrin (tässä tapauksessa hasardi- tai riskisuhteen) suuruuteen. ELOQUENT-2 -tutkimuksen perusteella ERd-hoidon suhteellinen vaikutus (hasardisuhte, HR) on samansuuntainen esimerkiksi ikäryhmän, sytogenetiikan, kreatiini puhdistuman, hoitolinjan ja aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä.

<sup>16</sup> Fimean tietojen mukaan ASPIRE-tutkimuksessa ei ole vielä saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, ja aineiston keruu on tältä osin kesken.

### 3.6 ERd-hoidon turvallisuus

Yleisimmät elotutsumabihoidon aikana ilmenevät haittavaikutukset ovat infuusioreaktiot, ripuli, herpes zoster, nasofaryngiitti, yskä, pneumonia, ylähengitystieinfektio, lymfopenia ja painon lasku (valmisteyhteenveto). Nykytiedon perusteella hoidon vakavin haittavaikutus on pneumonia. Haittavaikutukset on raportoitu yksityiskohtaisemmin valmisteyhteenvedossa.

ELOQUENT-2 -tutkimuksessa vakavia haittoja<sup>17</sup> raportoitiin enemmän ERd-hoitoa saaneilla potilailla (65,4 %) kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla (56,5 %). Asteen 3–4 haitoista erityisesti lymfopeniaa, pneumoniaa ja syviä laskimotukoksia esiintyi useammin ERd- kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla (**taulukko 7**). Myös sekundaarimaligniteettien esiintyvyys oli suurempi ERd-hoitoa saaneilla potilailla (6,9 %) kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla (4,1 %) (valmisteyhteenveto). Sekundaarimaligniteeteilla tiedetään olevan yhteys lenalidomidi-altistukseen, jonka kesto oli tutkimuksessa pidempi ERd-hoitoa kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla.

ELOQUENT-2 -tutkimuksessa infektiota raportoitiin enemmän ERd-ryhmässä (81,4 %) kuin Rd-ryhmässä (74,4 %) (Lonial ym. 2015). Myös haitta-asteen 3–4 infektiota raportoitiin enemmän ERd-ryhmän potilailla (28 %) kuin Rd-ryhmän potilailla (24,3 %). Altistevakioidut infektiotapaukset (197 tapahtumaa / 100 potilasvuotta) olivat kuitenkin samansuuruiset molemmissa hoitoaaroissa. Esimerkiksi Herpes zoster -infektioiden ja pneumonian ilmaantuvuus oli suurempi ERd-ryhmässä kuin Rd-ryhmässä (**taulukko 6**). Infektioiden esiintyvyydestä autologisen intensiivihoidon mukaisissa alaryhmissä (ASCT / ei ASCT) ei ole käytettävissä julkaistua tietoa.

Tutkimusnäyttöä ERd-hoidon turvallisuudesta karfilsomibia tai bortetsomibia sisältäviin hoitoihin verrattuna ei ole saatavilla.

**Taulukko 6.** ERd-hoitoon ja Rd-hoitoon liittyvien haittojen yleisyys (esiintyvyys / 100 potilasvuotta) ELOQUENT-2 -tutkimuksessa (sisältää kaikilla hoidetuilla potilailla kaikki havaitut tapaukset) (EMA 2016).

	ERd (n = 318)		Rd (n = 317)	
	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1-5	Aste 3–4
Ripuli	59,2	3,7	49,3	3,1
Kuume	43,0	1,6	27,7	2,4
Uupumus	40,0	6,4	34,7	6,2
Yskä	33,2	0,2	20,3	-
Nasofaryngiitti	29,5	-	27,7	-
Ylähengitystieinfektio	25,2	0,4	22,7	1,0
Lymfopenia	17,6	12,7	13,6	7,4
Päänsärky	17,2	0,2	9,6	0,2
Pneumonia	15,6	10,5	12,9	8,1
Herpes zoster	10,0	1,0	5,7	0,7
Suunielun kipu	8,8	-	4,1	-
Painon lasku	8,6	0,8	4,8	-
Yöllinen hikoilu	6,1	-	2,9	-
Rintakipu	5,7	0,4	2,9	0,2
Syvä laskimotukos	5,1	3,5	2,9	1,7
Hypestesia	4,9	0,2	2,9	-
Mielialanvaihtelu	4,5	-	1,9	-
Yliherkkyys	2,0	-	1,0	-

<sup>17</sup> Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY)

### 3.7 Pohdinta

ELOQUENT-2 -tutkimuksessa ERd-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaikaa (OS) ja elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) sekä parantavan vaste-osuutta (ORR) Rd-hoitoon verrattuna. Asteen 3–4 haitoista erityisesti lymfopeniaa, pneumoniaa ja syviä laskimotukoksia esiintyi useammin ERd- kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla.

ERd-hoidon teho on osoitettu multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Suurin osa ELOQUENT-2 -tutkimuksen potilaista oli saanut joko yhtä (48 %) tai kahta (36 %) aiempaa hoitoa. Tutkimusnäytön perusteella hoidon teho on samansuuntainen aiempien hoitolinjojen lukumäärän mukaisissa alaryhmissä. Tutkimusnäyttöä potilaista, jotka ovat saaneet enemmän kuin kolme hoitoa ei ole. Lisäksi ERd-hoidon vaikutuksista potilailla, jotka ovat aiemmin käyttäneet lenalidomia, tiedetään hyvin vähän. ELOQUENT-2 -tutkimuksessa alle kuusi prosenttia potilaista oli saanut aiemman lenalidomia sisältävän hoidon.

Multippelin myelooman hoitoon on tarjolla entistä enemmän hoitovaihtoehtoja. ERd-hoidon vaikutuksista ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu bortetsomibia tai karfiltsomibia sisältäviin hoitoihin. Tällaisia tutkimuksia ei myöskään ole meneillään. ERd- ja KRd-hoidon välisessä, epäsuoraan vertailuun perustuvassa, meta-analysissä ei todettu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä tai vasteosuuksissa hoitojen välillä. Lisäksi hoitovaihtoehtojen optimaalista järjestystä ja kohdentamista ei kaikilta osin tunneta.

Uusista myelooma-tapauksista (ICD-10 -koodi: C90) 44 prosenttia diagnosoidaan 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla suomalaisilla (Suomen syöpärekisteri 2016). ELOQUENT-2 -tutkimuksen potilaista noin 20 prosenttia oli yli 75-vuotiaita. Näin ollen tutkimusväestö on hieman nuorempaa kuin käytännössä hoidettavat potilaat. Toisaalta alaryhmäanalyysin perusteella yli ja alle 65-vuotiailla hoidon vaikutus on jokseenkin samansuuruinen. Vastaavanlainen tulos vaikutusten samankaltaisuudesta havaittiin myös verrattaessa yli ja alle 75-vuotiaita potilaita (Dimopolous ym. 2015).

# 4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimeassa. Myyntiluvan haltija toimitti tietoja yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi ERd-hoidon kohderyhmän kokoa.

Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 78,3 kg<sup>18</sup> ja ihon pinta-ala 1,9 m<sup>2</sup>. Analyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sairaalan näkökulmasta. Lisäksi analyysissä huomioitiin avohuollossa käytettävien lääkkeiden kustannukset. Haittavaikutusten hoidon kustannukset oletettiin lääkekustannuksiin verrattuna pieneksi, minkä takia niitä ei huomioitu analyysissä. Budjettivaikutusanalyysissä kustannuksia tarkasteltiin yhden vuoden ajanjaksolta.

## 4.1 Elotutsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta

Vertailtavien lääkkeiden hinnat on esitetty **taulukossa 8**. Lääkekustannusten laskennassa käytetyt annostukset on raportoitu **liitteessä 5**. Lääkekustannuksia laskettaessa on oletettu, että ylijäävää osuutta injektio-pullosta ei voida hyödyntää. Myöskään mahdollisia annosmuutoksia ei ole huomioitu.

Esimerkki potilaan (78,3 kg, 1,9 m<sup>2</sup>) yhteen annokseen tarvitaan:

- elotutsumabia: kaksi 400 mg:n pulloa (10 mg/kg)
- karfiltsomibia: yksi (20–27 mg/m<sup>2</sup>) tai kaksi 60 mg:n pulloa (56 mg/m<sup>2</sup>)
- bortetsomibia: yksi 3,5 mg:n pullo (1,3 mg/m<sup>2</sup>)

**Taulukko 7.** Lääkkeiden hinnat (Lähde: IMS Health myyntitilastot 26.7.2016) ja lääkekustannukset kuukaudessa (30,4 pv). Elotutsumabin, karfiltsomibin ja bortetsomibin hinta on tukkuhinta. Lenalidomidin ja deksametasonin hinta on veroton vähittäismyyntihinta.

Lääke (vahvuus)	Myyntipakkaus	Hinta (€/pakkaus)	Lääkekustannus (€/kk)	
<b>Elotutsumabi</b> (400 mg)	1 plo	1 715,80	14 911	(ERd-hoidon jaksoissa 1–2)
			7 456	(ERd-hoidon jaksoissa ≥ 3)
<b>Karfiltsomibi</b> (60 mg)	1 plo	1 354,58	8 829	(KRd-hoidossa)
			14 715	(Kd-hoidon jaksossa 1)
			17 658	(Kd-hoidon jaksoissa ≥ 2)
<b>Bortetsomibi</b> (3,5 mg)	1 plo	1 183,72	6 858	(VRd- ja Vel-Dex -hoidoissa)
<b>Lenalidomidi</b> (25 mg)	21 kaps	5 610,80	6 095	(ERd-, KRd- ja Rd-hoidoissa)
			5 418	(VRd-hoidossa)
<b>Deksametasoni</b> (4 mg)	100 tabl	163,98	50	(ERd-hoidon jaksoissa 1–2)
			61	(ERd-hoidon jaksoissa ≥ 3)
			71	(KRd- ja Rd-hoidoissa)
			71	(Kd-hoidossa)
			95	(VRd- ja Vel-Dex -hoidossa)

**ERd:** elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Kd:** karfiltsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **KRd:** karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Rd:** lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **VRd:** Bortetsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa.

<sup>18</sup> Paino (78,3 kg) laskettiin suomalaisten miesten ja naisten keskipainoista (Finnrski 2012), painottaen niitä multippelin myelooman vallitsevuuden (ICD-10: C90, prevalenssi vuonna 2014) sukupuolijakaumalla (Suomen Syöpärekisteri 2016). Vastaavasti laskettiin ihon pinta-ala hyödyntäen miesten ja naisten keskimääräisiä paino- ja painoindeksi-tietoja (Finnrski 2012).

## 4.2 ERd-hoidon kokonaiskustannus hoitovaihtoehtoihin verrattuna

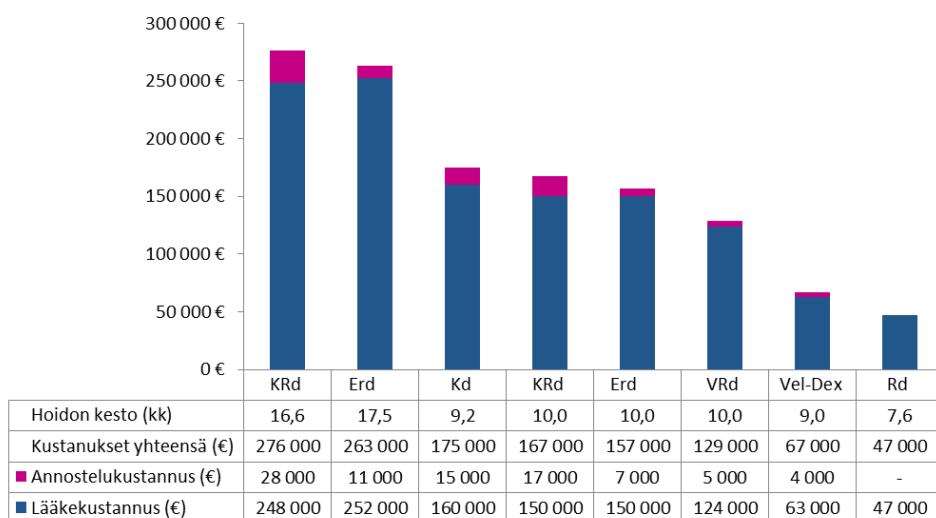
Vertailtavien hoitojen lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **kuviossa 4**. Mahdollisia alennuksia, annosmuutoksia tai haittavaikutusten hoidon ja esilääkitysten kustannuksia ei ole huomioitu.

ERd-hoito maksaa noin 157 000–263 000 euroa potilasta kohden kun hoidon kesto on 10,0–17,5 kuukautta. Samanpituisen ERd-hoidon ja KRd-hoidon lääkekustannukset ovat lähes samansuuruiset. Vastaavasti karfiltsomibia sisältävän Kd-hoidon (kesto 9,2 kk) lääkekustannus vastaa noin 10,8 kuukauden ERd-hoidon lääkekustannuksia. Annostelukustannuksissa (kts. sivu 22) sen sijaan voi olla eroja elotutsumabia ja karfiltsomibia sisältävien hoitojen välillä, koska ERd-hoitoa annostellaan neljä ja karfiltsomibia sisältäviä hoitoja kuusi kertaa hoitajaksossa (hoitajakson pituus 28 päivää). Toisaalta elotutsumabi-infuusioon kuluu pidempi aika kuin karfiltsomibi-infuusioon.

Muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna ERd-hoidon (kesto 10,0–17,5 kk) lisäkustannukset ovat noin

- 28 000–134 000 €/potilas VRd-hoitoon (kesto 10,0 kk) verrattuna,
- 90 000–196 000 €/potilas Vel-Dex (kesto 9,0 kk) hoitoon verrattuna ja
- 110 000–216 000 €/potilas Rd-hoitoon (kesto 7,6 kk) verrattuna.

Bortetsomibin kustannukset perustuvat alkuperäisvalmisteen hintoihin (Velcade). Elokuussa 2016 on voimassa myyntilupa myös kolmella geneeriselle bortetsomibi-valmisteella. Nämä eivät ole vielä kaupan Suomessa. Geneeristen valmisteiden kauppaantulo voi vaikuttaa merkittävästi bortetsomibin hintatasoon ja näin ERd-hoidon lisäkustannuksiin bortetsomibia sisältäviin hoitoihin verrattuna.



**Kuvio 4.** Eri pituisten hoito-ohjelmien kustannukset (annostelu- ja lääkekustannukset) potilasta kohden. **ERd:** elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Kd:** karfiltsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **KRd:** karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Rd:** lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **VRd:** Bortetsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa.

## Hoidon kesto

Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta.

**ERd-hoidon** kustannukset arvioitiin 10,0 kuukauden (~11 hoitajaksoa) ja 19 hoitajakson (~17,5 kuukauden) hoidoille. Valitut kestot perustuvat asiantuntija-arvioon ja hoidon keston mediaaniin ELOQUENT-2 -tutkimuksessa (Dimopolous ym. 2015).

**KRd-hoidon** kestoksi oletettiin 10,0 ja 16,6 kuukautta (~11 ja 18 hoitajaksoa). Kymmenen kuukautta vastaa Fimean aiemmin julkaisemassa arvioinnissa (Rannanheimo ym. 2016) käytettyä hoidon pituutta. Valmisteyhteenvedon mukaisesti KRd-hoitoa voidaan jatkaa enintään 18 hoitajakson (16,6 kuukauden) ajan.

**Kd-hoidon** kestoksi oletettiin 9,2 kuukautta (~10 hoitajaksoa). Se on hoidon keston mediaani ENDEAVOR-tutkimuksessa (Dimopoulos ym. 2016).

**Rd-hoidon** pituudeksi oletettiin 7,6 kuukautta (~8 hoitajaksoa), **VRd-hoidon** pituudeksi 10,0 kuukautta (~14 hoitajaksoa) ja **Vel-Dex-hoidon** pituudeksi 9,0 kuukautta. Ne vastaavat Fimean aiemmin julkaisemassa arvioinnissa (Rannanheimo ym. 2016) käytettyä hoidon pituutta.

## Annostelukustannukset

**Elotutsumabi** annetaan laskimoon infuusionopeudella 0,5–5 ml/min. Elotutsumabin annostelu pitää aloittaa nopeudella 0,5 ml/min. Jos infuusio on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain ensimmäisen kahden annoksen aikana. Kolmannesta annoksesta lähtien infuusionopeus voi olla enintään 5 ml/min.

Kahden ensimmäisen elotutsumabi-infuusion annostelukustannuksena käytettiin 425 €/annostelu. Se on hintaindeksikorjatun DRG-ryhmän 916O (hematologia, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä) keskikustannuksen ja hajonnan summa (Kansallinen DRG-keskus 2016). Seuraavien infusioiden kustannuksena käytettiin 255 €/annostelu. Se on saman DRG-koodin hintaindeksikorjattu keskikustannus.

**Karfiltsomibi** annostellaan kymmenen minuutin infuusiona laskimoon KRd-hoidossa ja 30 minuutin infuusiona Kd-hoidossa. Myös karfiltsomibin annostelukustannuksena käytettiin 255 €/annostelu. Saman annostelukustannuksen käyttö sekä elotutsumabilille että karfiltsomibilille perustuu asiantuntija-arvioon.

**Bortetsomibi** annetaan ihon alle. Sen annostelukustannuksena käytettiin 85 €/annostelu. Se on hintaindeksikorjatun DRG-ryhmän 916O (hematologia, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä) keskikustannuksen ja hajonnan erotus (Kansallinen DRG-keskus 2016).

**Lenalidomidi** on tabletti, jonka potilas voi ottaa kotona. Sille ei laskettu annostelukustannuksia.

## Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa ERd-hoidon kokonaiskustannuksiin. Mikäli esimerkiksi 10 prosenttia potilaista saa haittavaikutuksen, jonka hoidon kustannus potilasta kohti on 1 000 euroa, niin tällöin vaikutus keskimääräiseen potilaskohtaiseen kokonaiskustannukseen on 100 euroa.

Fimean aiemmin julkaisemassa arvioinnissa (Rannanheimo ym. 2016) haittavaikutusten hoidon kustannukseksi KRd-, Rd-, VRd ja Vel-Dex-hoidoissa arvioitiin keskimäärin 68–110 euroa potilasta kohti.

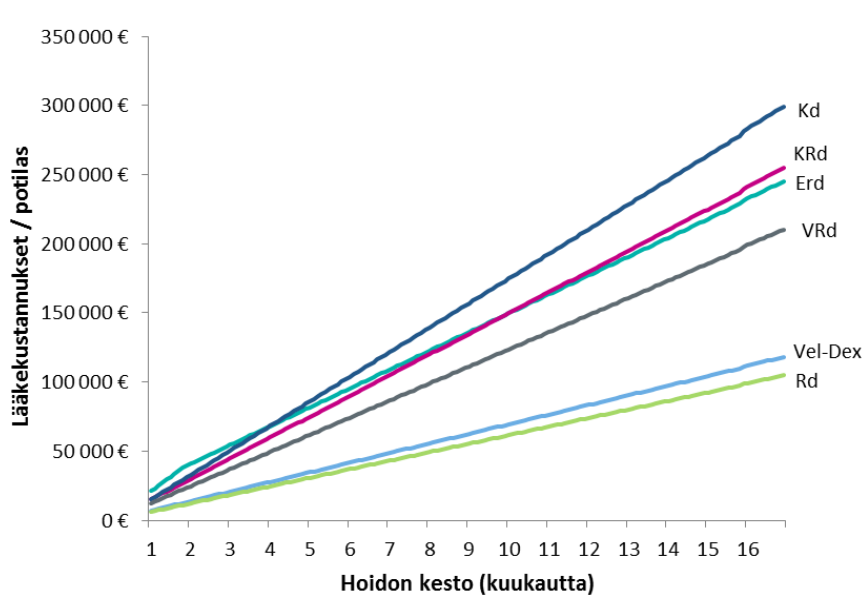
## Muut hoidon aikana annettavat lääkkeet

Ennen elotutsumabi-infusiota potilaille annetaan esilääkitys, jonka tarkoitus on vähentää riskiä infuusion liittyviin reaktioihin. Esilääkitys sisältää antihistamiinia, parasetamolia ja kortikosteroidia. Niiden potilaskohtaiset kustannukset ovat vähäiset, korkeintaan muutamia euroja infusiokertaa kohti, minkä takia niitä ei ole huomioitu tässä arvioinnissa.

### 4.3 Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

ERd-hoidon kustannuksiin voivat vaikuttaa esimerkiksi sairaaloille mahdollisesti myönnettävät alennukset, hoidon kesto, potilaan paino ja mahdolliset annosmuutokset. Lisäksi hoitojen annostelukustannuksiin liittyy merkittävää epävarmuutta: tässä arvioinnissa on esimerkiksi käytetty samaa annostelukustannusta sekä elotutsumabi- että karfiltsomibi-infuusiolle. Mikäli lyhyemmän karfiltsomibi-infuusion annostelukustannus on elotutsumabi-infuusiota pienempi, voi ERd- ja KRd-hoitojen välinen ero annostelukustannuksissa olla huomattavasti **kuviossa 4** esitettyä pienempi.

Hoidon keston vaikutusta ERd-hoidon ja sen hoitovaihtoehtojen lääkekustannuksiin on havainnollistettu **kuviossa 5**. Vastaavasti potilaan painon vaikutusta elotutsumabi-annokseen ja ERd-hoidon kustannuksiin on arvioitu **taulukossa 9**.



**Kuvio 5.** Hoidon keston vaikutus lääkekustannuksiin. **ERd:** elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Kd:** karfiltsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **KRd:** karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Rd:** lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **VRd:** Bortetsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa.

**Taulukko 8.** Potilaan painon vaikutus ERd-hoidon kustannuksiin (€/potilas). Laskelmissa on huomioitu lääkekustannukset. Elotutsumabin hinta on tukkuhinta (1 715,80 € / 400 mg ja 1 286,85 € / 300 mg).

Paino (kg)	Elotutsumabin annos (mg)	Elotutsumabin kulutus (mg/annostelukerta)	ERd-hoidon (10,0 kk) kustannus (€/potilas)	ERd-hoidon (17,5 kk) kustannus (€/potilas)
55 - 60	550 - 600	2 x 300 mg	128 000	216 000
65 - 70	650 - 700	400 mg + 300mg	134 000	234 000
75 - 80	750 - 800	2 x 400 mg	150 000	252 000
85 - 90	850 - 900	3 x 300 mg	161 000	270 000

ERd: elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa.

## 4.4 ERd-hoidon budjettivaikutus

Budjettivaikutus riippuu muun muassa hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja yksittäisten potilaiden hoidon kestosta. Myyntiluvan haltija on arvioinut, että ERd-hoitoa saisi Suomessa 12–65 multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta vuodessa<sup>19</sup>. Vastaavasti Fimean arvion mukaan elotutsumabia voisi saada noin 50–100 potilasta vuodessa.

ERd-hoidon kohderyhmän koon ennustaminen liittyy aina merkittävää epävarmuutta. Hoitoa mahdollisesti saavien potilaiden määrää voidaan haarukoida esimerkiksi sen hoitovaihtoehtojen kulutuksen perusteella. Fimean oletus (50–100 potilasta) perustuu asiantuntija-arvioon ja seuraaviin tietoihin:

- lenalidomidista sai Kela-korvausta 549 potilasta vuonna 2015 (Suomen virallinen tilasto 2016). Näistä esimerkiksi 10–20 prosenttia (noin 50–100 potilasta) voisi soveltaa ERd-hoitoon.
- Aiemmin julkaistussa arvoinnissa (Rannanheimo ym. 2016) oletettiin, että KRd-hoitoa voisi saada noin 50–100 potilasta vuodessa.
- Karfilsomibia on vuoden 2016 ensimmäisen kuuden kuukauden aikana myyty 764 pakkausta (tukkumyynnin arvo 1 035 000 euroa; lähde: IMS Health 2016). Se vastaa kuutta hoitopakkaa (6 pulloa / hoitopakko) noin kahdellekymmenelle potilaalle.

Fimean arvion mukaan 50–100 potilaan ERd-hoito maksaa noin 7,9–15,7 miljoonaa euroa (10 kk ERd-hoidon kustannus on noin 157 000 euroa per potilas). Siltä osin kuin ERd-hoito korvaa karfilsomibia sisältäviä hoitoja (KRd tai Kd-hoito) on mahdollista, ettei ERd-hoidosta synny lisäkustannuksia tai ERd-hoidon käyttö on kustannuksia säästävää. Mahdolliset lisäkustannukset tai kustannussäästöt riippuvat hoitojen keskimääräisestä kestosta kliinisessä käytössä. Esimerkiksi samanpituisten ERd- ja KRd-hoitojen lääkekustannukset ovat lähes yhtä suuret.

Toisaalta ERd-hoidon käytöstä voi syntyä jopa 5,5–11,0 miljoonan euron vuotuiset lisäkustannukset sairaaloille. Tällöin 50–100 potilasta vuodessa saisi ERd-hoitoa Rd-hoidon sijaan (10 kuukauden ERd-hoidon lisäkustannus on noin 110 000 euroa per potilas). Vaikutus budjettiin on edellä esitettyä pienempi, mikäli ERd-hoito korvaa osittain bortetsomibia sisältäviä hoitoja. Vastaavasti vaikutus budjettiin on edellä esitettyä suurempi, mikäli ERd-hoitoa käytetään muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana.

## 4.5 Pohdinta

Multippelin myelooman hoito on kallista. Fimean arvion mukaan ERd-hoidon kustannus on noin 157 000–263 000 euroa potilasta kohden lääkkeen listahinnoin laskettuna. Se vastaa samanpituisten KRd-hoidon kustannuksia. Vastaavasti lisäkustannukset Rd-hoitoon verrattuna ovat noin 110 000–216 000 euroa, Vel-Dex -hoitoon verrattuna noin 90 000–196 000 euroa ja VRd-hoitoon verrattuna noin 28 000–134 000 euroa potilasta kohti. Geneeristen bortetsomibi valmistajien kauppaantulo tulee laskemaan bortetsomibin hintaa ja näin lisäämään ERd-hoidon lisäkustannuksia bortetsomibia sisältäviin hoitoihin verrattuna.

ERd-hoitoa voisi saada arviolta noin 50–100 potilasta vuodessa. Tästä aiheutuva lisäkustannus sairaaloille riippuu siitä, korvaako ERd-hoito muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä vai käytetäänkö sitä muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana.

Uusimpien myeloomalääkkeiden kuten elotutsumabin ja karfilsomibin tämänhetkinen listahinta ilman alennuksia johtaa erittäin korkeisiin potilaskohtaisiin kustannuksiin. Uusien lääkkeiden käytöstä päättävien tahojen on syytä arvioida, ovatko hoidon aiheuttamat kustannukset kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn nähden. Tällä hetkellä Suomessa ei ole yksiselitteisiä päätöksenteon kriteereitä tilanteisiin, joissa uuden sairaalassa käytettävän lääkkeen hoidolliset vaikutukset ovat suotuisat mutta hoidon kustannukset ovat hyvin korkeat.

Fimean sairaalalääkearvioinneissa ei toistaiseksi ole arvioitu hoitojen kustannusvaikutavuutta. Myöskään kansainvälistä arviointeja ERd-hoidon kustannusvaikutavuudesta ei toistaiseksi ole saatavilla. Kansainvälisiä esimerkkejä muiden uusien myeloomalääkkeiden HTA-arviointeihin perustuvista suosituksista on kuitenkin julkaistu. Ruotsissa esimerkiksi karfilsomibin käyttöä ei ole suositeltu muun muassa kustannusvaikutavuuteen liittyvän

<sup>19</sup> Vuonna 2016 yhteensä 12 potilasta ja vuonna 2018 yhteensä 65 potilasta.



epävarmuuden perustella (Janusinfo 2016). Kanadassa taas karfilsomibin käyttöä on suositeltu ehdollisena sille, että uuden hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan hyväksyttävälle tasolle hinnanalennuksin (pCODR 2016). Tämän arvioinnin perusteella vaikuttaa siltä, että KRd- ja ERd-hoidot ovat kustannuksiltaan ja teholtaan jokseenkin samankaltaisia.

# LÄHTEET

---

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

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

Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, ym. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016;17:27-38.

Dimopoulos MA, Lonial S, White D, ym. ELOQUENT-2 Update: A phase 3, randomized, open-label study of elotuzumab in combination with lenalidomide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma—3-year safety and efficacy follow-up (esstys). American Society of Hematology, Annual Meeting: 5–8.12.2015.

Durie B, Moreau P, Sonneveld P. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *J Clin Oncol*. 2012;30:suppl; abstr 8095.

European Medicines Agency (EMA). Public assessment report, elotuzumab (Empliciti®) [julkaistu 19.5.2016]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003967/WC500206674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003967/WC500206674.pdf)

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

Janusinfo (Stocholms Läns Landsting). Karfilzomib (Kyprolis) [siteerattu 12.8.2016]. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/Karfilzomib-Kyprolis/>

Kansallinen DRG-keskus. Painokerroin-tilasto 2014 [siteerattu 21.6.2016] <http://www.soteluokitustuotteet.fi/Kehittäminen/kansallinen-drg-keskus/Tiedostot>

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

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

Lonial S, Richardson P, Mateos M, ym. ELOQUENT-2 Update: Phase 3 Study of Elotuzumab Plus Lenalidomide/Dexamethasone vs Lenalidomide/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma – Identifying Responders by Subset Analysis (poster). American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 3–7.6, 2016.

Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3085-99.

pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review). pCODR Expert Review Committee (pERC) Initial Recommendation (Carfilzomib) [julkaistu 3.6.2016]. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_carfilzomib\\_kyprolis\\_mm\\_in\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_in_rec.pdf)

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Karfilzomibi uusiutuneen multipelien myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-59-5.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-48.

Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91(1):90-100.

Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, ym. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015;2(12):e516-27.

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

Suomen Syöpärekisteri, [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi), päivitetty 05.03.2016

Suomen virallinen tilasto: Tilasto lääkekorvausten saajista ja reseptitiedoista [verkkajulkaisu]. Helsinki: Kela [viitattu 12.8.2016]. Saantitapa: [http://raportit.kela.fi/ibi\\_apps/WFServlet?IBIF\\_ex=NIT137AL](http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet?IBIF_ex=NIT137AL)

Valmisteyhteenveto, elotutsumabi (Empliciti®) [päivitetty 19.5.2016].  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160511134214/anx\\_134214\\_fi.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160511134214/anx_134214_fi.pdf)

Valmisteyhteenveto, bortetsomibi (Velcade®) [päivitetty 10.02.2016].  
[www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf)

Valmisteyhteenveto, karfiltsomibi (Kyprolis®) [päivitetty 4.8.2016].  
[www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003790/WC500197692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf)

Valmisteyhteenveto, lenalidomidi (Revlimid®) [päivitetty 11.8.2016].  
[www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf)

Valmisteyhteenveto, panobinostaatti (Farydak®) [päivitetty 11.9.2015].  
[www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003725/WC500193298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf)

Valmisteyhteenveto, pomalidomidi (Imnovid®) [päivitetty 22.8.2016].  
[www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002682/WC500147717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf)

Valmisteyhteenveto, daratumumabi (Darzalex®) [päivitetty 27.5.2016]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf)

# LIITTEET

## LIITE 1. Kirjallisuushaku 1

**Kirjallisuushaun tavoite:** tunnistaa tutkimukset, joissa elotuzumabin tehoa tai turvallisuutta on tutkittu multippelin myelooman hoidossa.

### Mukaanottokriteerit:

- 1) elotuzumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä yhdistelmähoito,
- 2) toisen tai myöhemmän linjan hoito,
- 3) vertailuhoitona lenalidomidia, karfiltsomibia tai bortetsomibia sisältävä hoito,
- 4) tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteisuus, haitat tai elämälaatu,
- 5) faasin II -tutkimus,
- 6) faasin III -tutkimus.

### Poissulkukriteerit:

- 1) smoldering myelooma,
- 2) ensimmäisen linjan hoito,
- 3) ylläpitohoito,
- 4) muu vertailuhoito kuin mukaanottokriteereissä mainittu,
- 5) yksihaarainen tutkimus, jossa ei vertailuhoitoa.

Meneillään olevien tutkimusten tunnistamisessa huomioitiin mukaanottokriteerit 4 ja 6 ja poissulkukriteeri 5.

Tutkimuksia tunnistettiin kolmesta tietokannasta (Clinical Trials -tietokanta, WHO:n ICTRP -tietokanta ja PubMed). Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Eri tietokantahakujen strategiat ja tulokset on kuvattu alla.

PubMed	
Päivä	17.5.2016
Hakusanat:	"elotuzumab"[Supplementary Concept] OR "elotuzumab"[All Fields]
Osumat	N = 75
Hylätty otsikon perusteella:	N = 70
Tarkempi tarkastelu	1: Jakubowiak A, ym. Randomized phase 2 study of elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone (Bd) versus Bd for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Apr 18. pii: blood-2016-01-694604. [Epub ahead of print]. NCT01478048 2: Richardson PG, ym. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomized, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. Lancet Haematol. 2015 Dec;2(12):e516-27. 3: Lonial S, ym. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):621-31. 4: Lonial S, ym. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1953-9. 5: van Rhee F, ym. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. Mol Cancer Ther. 2009 Sep;8(9):2616-24.
Hylätty vaiheessa 2	Jakubowiak A ym. 2016 (faasi II -tutkimus, elotuzumabi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa) Lonial S ym. 2012 (faasin I -tutkimus) van Rhee F ym. 2009 (väärä tutkimusasetelma ja lopputulokset)
Hyväksytty	Lonial S ym. 2015 Richardson PG, ym 2016

Clinicaltrials.cov	
Päivä	23.5.2016
Hakusanat:	elotuzumab
Osumat	N = 27
Hylätty otsikon perusteella:	N = 20
Tarkempi tarkastelu	NCT01239797 NCT02420860 NCT01891643 NCT02726581 NCT01335399 NCT02495922 NCT00742560
Hylätty vaiheessa 2	NCT02420860 (faasi II, ylläpitohoito) NCT01891643 (väärät lopputulokset)
Hyväksytty	NCT01239797 (ELOQUENT -2, Lonial ym. 2015) NCT00742560 (Richardson ym. 2016)  NCT02726581 (meneillään oleva tutkimus) NCT01335399 (meneillään oleva tutkimus) NCT02495922 (meneillään oleva tutkimus)

WHO:n ICTRP -tietokanta	
Päivä	23.5.2016
Hakusanat:	elotuzumab OR BMS-901608 OR HuLuc63 OR empliciti
Osumat	62 records for 27 trials
Hylätty otsikon perusteella:	22 trials
Tarkempi tarkastelu	NCT02726581 NCT02495922 NCT01335399 NCT01239797 NCT00742560
Hylätty vaiheessa 2	-
Hyväksytty	NCT01239797 (ELOQUENT -2) NCT00742560 (Richardson ym. 2016)  NCT02726581 (meneillään oleva tutkimus) NCT01335399 (meneillään oleva tutkimus) NCT02495922 (meneillään oleva tutkimus)

**LIITE 2. Tutkimusväestöjen ominaispiirteet 1703-, ELOQUENT-2 ja ASPIRE – tutkimuksissa.**

Tutkimus	1703	ELOQUENT-2		ASPIRE	
Hoito	ERd	ERd	Rd	KRd	Rd
<b>N</b>	36	321	325	396	396
<b>Miehiä, %</b>	53	60	59	54	59
<b>län mediaani (vaihteluväli), vuotta</b>	60,6 * (39–77)	67 (37–88)	66 (38–91)	64 (38–87)	65 (31–91)
<b>Aika diagnoosista mediaani (vaihteluväli), vuotta</b>	4,8 * (1,2–12,6)	3,5 (0,3–17,3)	3,5 (0,1–16,2)	3,0 (0,4–19,7)	3,2 (0,5–27,3)
<b>del (17p), %</b>	0	32	32	-	-
<b>t(4; 14), %</b>	3	9	10	-	-
<b>t(14; 16), %</b>	-	3	2	-	-
<b>Sytogeeninen riski †, %</b>					
korkea	3	19	20	12	13
kohtalainen	83	72	68	37	43
matala	6	4	7	-	-
ei tietoa	8	-	-	51	44
<b>Vaikeusaste, %</b>					
I	44	44	42	42	39
II	22	32	32	37	39
III	31	21	21	18	21
Ei tietoa	3	4	4	2	2
<b>ECOG suorituskykyluokka, %</b>					
0 – 1	-	93	90	90	91
2	-	8	11	10	9
<b>Kreatiinipuhdistuma, %</b>					
<30 ml/min	-	2	1	0	0
30–50 ml/min	-	-	-	6	8
30–60 ml/min	-	28	22	-	-
≥50 ml/min	-	-	-	93	90
≥60 ml/min	-	70	77	-	-
<b>Aiempien hoitojen lukumäärä, %</b>					
1	44	47	49	47	40
2	44	37	35	-	-
2–3	-	-	-	53	60
3	11	-	-	-	-
≥3	-	16	16	-	-
<b>Aiempi hoito, %</b>					
Kantasolusiirto	89	52	57	55	58
Bortetsomibi	61	68	71	66	66
Melphalaani	-	69	61	-	-
Talidomidi	58	48	48	-	-
Lenalidomidi	-	5	6	20	20
Imunomodulaattori (IMiD)	-	-	-	59	58
Bortetsomibi ja IMiD	-	-	-	37	35
Refraktaari (viimeisin hoito)	33	35	35	-	-
Relapsi (viimeisin hoito)	-	65	65	-	-
Refraktaari (bortetsomibi)	28	22	21	-	-
Refraktaari (lenalidomidi)	-	-	-	7	7
Refraktaari (talidomidi)	25	9	11	-	-
Refraktaari (IMiD)	-	-	-	22	22
Ei vastetta (bortetsomibi)	-	-	-	15	15
Refraktaari (IMiD) ja ei vastetta (bortetsomibi)	-	-	-	6	7

\* Keskiarvo; †1703 ja ELOQUENT-2 -tutkimuksessa käytetyt riskimääritelmät: Korkea riski (ISS II/III ja t(4;14) tai del(17p)), matala riski (ISS I/II ja ei seuraavia: t(4;14), del(17p) tai 1q21 ja ikä<55), kohtalainen riski (muut). ASPIRE-tutkimuksessa käytetyt riskimääritelmät: Korkea riski (t(4;14), t(4;16) tai del(17p) yli 60 % plasmassoluista) kohtalainen riski (t(4;14), t(4;16) tai del(17p) alle 60 % plasmassoluista).

### **LIITE 3. Käynnissä olevat tutkimukset (myyntiluvan haltijan toimittama tieto)**

CA204-112: A phase 2 single arm study of safety of elotuzumab administered over approximately 60 minutes in combination with lenalidomide and dexamethasone for newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma patients.

CA204-116: Phase II study of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab for newly diagnosed multiple myeloma patients in Japan.

CA204-142: A phase 2 single arm study of elotuzumab in combination with pomalidomide and low dose dexamethasone (EPd) in patient with multiple myeloma relapsed or refractory to prior treatment with lenalidomide.

CA204-125: An open label randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma.

CA204-006: A phase 3, randomized, open label trial of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in subjects with previously untreated multiple myeloma.

NCT02719613: Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab

NCT01632150: Safety Study of Elotuzumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma

NCT02726581: Study of Combinations of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma (CheckMate 602)

NCT01441973: Biomarker Study of Elotuzumab in High Risk Smoldering Myeloma

#### LIITE 4. Kirjallisuuhaku (epäsuora vertailu)

**Kirjallisuushaun tavoite:** Tunnistaa ne satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, joissa seuraavien hoitojen tehoa on tutkittu multippelein myelooman hoidossa potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa:

- bortetsomibi-monoterapia,
- bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä yhdistelmähoito,
- bortetsomibia ja doksorubisiinia sisältävän yhdistelmähoito,
- karfiltsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä yhdistelmähoito tai
- karfiltsomibia ja deksametasonia sisältävä yhdistelmähoito.

#### Mukaanottokriteerit:

- edennyt tai hoitoon huonosti reagoiva tauti
- mikä tahansa vertailuhoito
- tutkimuksen lopputuloksena PFS, TTP, ORR

#### Poissulkukriteerit:

- faasin I tutkimus
- vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito
- yksihaarainen tutkimus, jossa ei vertailuhoitoa.

#### Tutkimukset tunnistettiin seuraavista lähteistä:

- Cochrane-katsaus (Scott ym. 2016), jonka tavoitteena oli arvioida bortetsomibin vaikutusta multippelein myelooman hoidossa.
- Fimean julkaisema arviointi karfiltsomibin hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista (Rannanheimo ym. 2016).
- Seuraavien lääkkeiden valmisteyhteenvedot: bortetsomibi, lenalidomidi, pomalidomidi ja panobinostaatti.

Lähde	Tutkimukset
<b>Cochrane-katsaus (tummennetut tutkimukset otettiin mukaan tähän arviointiin)</b>	All India Institute Study (hoitolinjaa ei määritelty) <b>APEX Study</b> <b>CREST Study</b> GEM05MENOS65 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) GEM2010MAS65 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) GIMEMA-MM-03-05 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) GIMEMA-MMY-3006 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) HOVON-65/GMMG-HD4 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) IFM 2005-01 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) IFM 2007-02 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) MD Anderson Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito)) MMVAR/IFM2005-04 Study (aiempi autologinen kantasolujen siirto) <b>MMY-3021 Study</b> NMSG 15/05 Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito) <b>NMSG 17/07 Study</b> VISTA Study (vasta diagnosoidun taudin / ensilinjan hoito)
<b>Fimean karfiltsomibi arviointi</b>	<b>ASPIRE</b> (Stewart ym. 2015) <b>ENDEAVOR</b> (Dimopoulos ym. 2016)
<b>Valmisteyhteenveto (bortetsomibi)</b>	Kliininen teho uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa multippeelissa myeloomassa <b>APEX-tutkimus</b> Vaiheen II yksi haarainen tutkimus (n = 202) <b>DOXIL-MMY-3001</b> MMY-2045 (yksi haarainen tutkimus) MMY-2036 (RETRIEVE) (yksi haarainen tutkimus)
<b>Valmisteyhteenveto (karfiltsomibi)</b>	<b>ASPIRE</b> PX-171-011 (karfiltsomibi monoterapia)
<b>Valmisteyhteenveto (lenalidomidi)</b>	<u>Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa</u> MM-009 (vertailuhoidot eivät sisällä bortetsomibia tai karfiltsomibia) MM-010 (vertailuhoidot eivät sisällä bortetsomibia tai karfiltsomibia)
<b>Valmisteyhteenveto (pomalidomidi)</b>	CC-4047-MM-003 (vertailuhoidot eivät sisällä bortetsomibia tai karfiltsomibia)
<b>Valmisteyhteenveto (panobinostaatti)</b>	<b>D2308 – Panorama 1</b> <b>DUS71 – Panorama 2 (kaksivaiheinen, yksiryhmäinen tutkimus)</b>



## Kirjallisuushaun tulokset:

Kirjallisuushaussa tunnistettiin ELOQUENT-2 -tutkimuksen lisäksi kahdeksan tutkimusta (**liitetaulukko 1**), joista kuitenkin vain yksi tutkimus (ASPIRE, Stewart ym. 2015) soveltui epäsuoraan vertailuun mukaan otettavaksi.

**Liitetaulukko 1.** Tutkimukset, joissa on tutkittu elotutsumabia, karfiltsomibia tai bortetsomibia sisältävän hoidon vaikutuksia edenneen tai hoitoon huonosti reagoivan multipppelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoitona.

Tutkimus (viite)	Tutkimushaarat	N	Faasi	Aiemmat hoidot	Ensisijainen lopputulos
<b>ELOQUENT-2</b> (Lonial 2015)	<ul style="list-style-type: none"><li>ERd</li><li>Rd</li></ul>	646	III	1–3	PFS, (ORR)
<b>ASPIRE</b> (Stewart 2015)	<ul style="list-style-type: none"><li>KRd</li><li>Rd</li></ul>	792	III	1–3	PFS
<b>ENDEAVOR</b> (Dimopoulos 2016)	<ul style="list-style-type: none"><li>Kd</li><li>Vel-Dex</li></ul>	929	III	1–3	PFS
<b>APEX</b> (Richardson 2005)	<ul style="list-style-type: none"><li>Bor 1,3 mg/kg (iv)</li><li>Dex</li></ul>	669	III	1–3	TTP
<b>MMY-3021</b> (Moreau 2011)	<ul style="list-style-type: none"><li>Bor 1,3 mg/kg (sc)</li><li>Bor 1,3 mg/kg (iv)</li></ul>	222	III	1–3	ORR
<b>DOXIL-MMY-3001</b> (Orlowski 2007)	<ul style="list-style-type: none"><li>Bor 1,3 mg/kg (iv) + PLD</li><li>Bor 1,3 mg/kg (iv)</li></ul>	646	III	≥ 1	TTP
<b>CREST</b> (Jagannath 2004)	<ul style="list-style-type: none"><li>Bor 1,3 mg/kg (iv)</li><li>Bor 1,0 mg/kg (iv)</li></ul>	54	II	1	ORR
<b>NMSG 17/07</b> (Hjorth 2012)	<ul style="list-style-type: none"><li>Vel-Dex</li><li>Thal-Dex</li></ul>	131	III	aiempi melfalaanihoito	PFS
<b>D2308 – Panorama 1</b> (San-Miguel 2014)	<ul style="list-style-type: none"><li>Pan-Vel-Dex</li><li>Vel-Dex + lume</li></ul>	768	III	1–3	PFS

**Bor:** bortetsomibi monoterapia; **Dex:** deksametasoni; **ERd:** elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Kd:** karfiltsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **KRd:** karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **ORR** (objective response rate): vasteosuus; **PFS** (Progression Free Survival): elinaika ennen taudin etenemistä; **Pan-Vel-Dex:** panopinostaatti yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa; **QoL:** Quality of Life; **Rd:** lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **TTP** (time to progression): aika taudin etenemiseen.

Tutkimusnäytön perusteella (**liitetaulukko 2**) elotutsumabia tai karfiltsomibia sisältävissä hoidoissa elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on oleellisesti pidempi kuin bortetsomibia tai muita yhdistelmiä sisältävissä hoidoissa. Pääsääntöisesti myös vasteosuudet (ORR) ja vasteen kesto ovat merkittävästi suurempia elotutsumabia tai karfiltsomibia sisältävissä hoidoissa.

Eri tutkimusten tulosten vertailua rajoittavat kuitenkin useat tekijät: Kaikissa tutkimuksissa ei esimerkiksi ole käytetty samoja vertailuhoitoja. Lisäksi tutkimusten toteutuksen ajankohtat poikkeavat oleellisesti toisistaan ja muu multipppelin myelooman hoito on kehittynyt merkittävästi viimeisen kymmenen vuoden aikana. Myös tutkimusväestöissä on joitakin eroavaisuuksia esimerkiksi aiemmissä hoitolinjoissa.

## Lähdeluettelo

Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, ym. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016;17:27-38.

Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, Gulbrandsen N, ym. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *European Journal of Haematology* 2012;88(6):485–96.

Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, ym. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *British Journal of Haematology* 2004;127(2):165–72.

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

Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, ym. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):431-40.

Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, ym. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3892-901.

Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, ym. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;160(5):649-59.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, ym. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-98.

San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, ym. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195-206.

Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 20;4:CD010816. doi: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.

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

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Karfilzomibi uusiutuneen multipplein myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2016

**Liitetaulukko 2.** Elotutsumabia, karfiltsomibia tai bortetsomibia sisältävien hoitojen vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) tai hoitovasteeseen edenneen tai hoitoon huonosti reagoivan multipplelin myelooman hoidossa.

Tutkimus	ERd	Rd	KRd	Kd	Vel-Dex	Bor 1,3 mg/kg (sc)	Bor 1,3 mg/kg (iv)	Bor 1,0 mg/kg (iv)	Bor-PLD	Dex	Thal-Dex	Pan-Vel-Dex
<b>PFS-mediaani (kk)</b>												
ELOQUENT-2	19,4	14,9										
ASPIRE		17,6	26,3									
ENDEAVOR				18,7	9,4							
MMY-3021						10,2	8,0					
DOXIL-MMY-3001							6,5		9,0			
NMSG 17/07					7,2						9,0	
PANORAMA-1					8,1							12,0
<b>TTP-mediaani, kk</b>												
APEX							6,2			3,5		
MMY-3021						10,4	9,4					
DOXIL-MMY-3001							6,5		9,3			
CREST							11	7				
<b>Kokonaishoitovaste (ORR), %</b>												
ELOQUENT-2	79	66										
ASPIRE		66,7	87,1									
ENDEAVOR				77	63							
APEX							38			18		
MMY-3021 <sup>1</sup>						42 / 52	42 / 52					
DOXIL-MMY-3001							41		44			
CREST (CR + PR + MR)							38	30				
NMSG 17/07					63						55	
PANORAMA-1					54,6							60,7

Jatkuu seuraavalla sivulla

Tutkimus	ERd	Rd	KRd	Kd	Vel-Dex	Bor 1,3 mg/kg (sc)	Bor 1,3 mg/kg (iv)	Bor 1,0 mg/kg (iv)	Bor-PLD	Dex	Thal-Dex	Pan-Vel-Dex
<b>Vasteen keston mediaani, kk</b>												
<b>ELOQUENT-2</b>	21	17										
<b>ASPIRE</b>		21,2	28,6									
<b>ENDEAVOR</b>				21,3	10,4							
<b>APEX</b>							8			5,6		
<b>MMY-3021</b>						9,7	8,7					
<b>DOXIL-MMY-3001</b>							7,0		10,2			
<b>CREST (CR + PR + MR)</b>							13,7		9,5			
<b>NMSG 17/07</b>					12,7						9,9	
<b>PANORAMA-1</b>					10,9							13,1

<sup>1</sup> tulos neljän / kahdeksan hoitosyklin jälkeen. **Bor**: bortetso-mibi monoterapia; **Dex**: deksametasoni; **ERd**: elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **Kd**: karfiltsomibi yhdessä deksametasonin kanssa; **KRd**: karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **ORR** (objective response rate): vasteisuus; **PFS** (Progression Free Survival): elin-aika ennen taudin etenemistä; **Pan-Vel-Dex**: panopinostaatti yhdessä bortetso-mibin ja deksametasonin kanssa; **QoL**: Quality of Life; **Rd**: lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa; **Vel-Dex**: bortetso-mibi yhdessä deksametasonin kanssa; **TTP** (time to progression): aika taudin etenemiseen.

## LIITE 5. Lääkekustannusten laskennassa käytetyt annokset

- **Elotutsumabi** annostellaan 28 päivän pituisissa hoitjaksoissa. ERd-hoidossa infuusio (10 mg/kg) annetaan kerran viikossa ensimmäisen kahden hoitjakson ajan. Sen jälkeen elotutsumabi (10 mg/kg) annostellaan joka toinen viikko. (valmisteyhteenveto)
  - ERd, jaksot 1–2 : 4 x 10 mg/kg (28 pv)
  - ERd, jaksot  $\geq$  3: 2 x 10 mg/kg (28 pv)
- **Karfiltisomibi** annostellaan 28 päivän pituisissa hoitjaksoissa. KRd-hoidossa infuusio (20 / 27 mg/m<sup>2</sup>) annetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16 (valmisteyhteenveto). Myös Kd-hoidossa infuusio (20 / 56 mg) annetaan hoitjakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16. Sekä KRd- että Kd-hoito aloitetaan annoksella 20 mg/m<sup>2</sup>, joka annetaan ensimmäisen hoitjakson päivinä 1. ja 2. Jos potilas sietää tämän, annos nostetaan ensimmäisen hoitjakson 8. päivänä tasolle 27 mg/m<sup>2</sup> (KRd-hoidossa) tai 56 mg/m<sup>2</sup> (Kd-hoidossa). (valmisteyhteenveto)
  - KRd: 6 x 20 / 27 mg/kg (28 pv)
  - Kd, jakso 1: 6 x 20 / 56 mg/kg (28 pv)
  - Kd, jakso  $\geq$  2: 6 x 56 mg /kg (28 pv)
- **Bortetsomibi** annostellaan 21 päivän pituisissa hoitjaksoissa. VRd- ja Vel-Dex – hoidoissa injektio (1,3 mg/m<sup>2</sup>) annetaan kunkin jakson päivinä 1, 4, 8 ja 11.
  - VRd ja Vel-Dex: 4 x 1,3 mg/m<sup>2</sup> (21 pv)
- **Lenalidomidin** annostus on 25 mg päivässä hoitjakson 1.–21. päivänä KRd- ja Rd -hoidoissa (28 päivän hoitjakso). VRd-hoidossa (21 päivän hoitjakso) lenalidomidia otetaan 25 mg päivässä hoitjakson 1.–14. päivänä.
  - ERd, KRd ja Rd: 21 x 25 mg (28 pv)
  - VRd: 14 x 25 mg (21 pv)
- **Deksametasonia** annostellaan 28 päivän pituisissa hoitjaksoissa ERd-, KRd, Kd ja Rd-hoidoissa. ERd hoidossa deksametasoni tabletit (28–40 mg) otetaan hoitjakson päivinä 1, 8, 15 ja 22 (**taulukko 2, sivu 8**). KRd- ja Rd- hoidossa deksametasoni (40 mg) annetaan suun kautta tai laskimoon päivinä 1, 8, 15 ja 22. Kd-hoidossa deksametasoni (20 mg) annetaan suun kautta tai laskimoon päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23. Vastaavasti deksametasonia annostellaan 21 päivän pituisissa hoitjaksoissa Vel-Dex ja VRd -hoidoissa. Tällöin tabletit (20 mg) otetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 ja12.
  - ERd, jaksot 1 -2: 4 x 28 mg (28 pv)
  - ERd, jaksot  $\geq$  3: 4 x 28–40 mg (28 pv)
  - KRd ja Rd: 4 x 40 mg (28 pv)
  - Kd: 8 x 20 mg (28 pv)
  - VRd ja Vel-Dex: 8 x 20 mg (21 pv)



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio