



Hyväksytty 15.12.2021 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin (KdD) yhdistelmähoito kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat erittäin merkittävästä julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoidon teho on osoitettu karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon verrattuna, mutta vertailutieto muihin hoitovaihtoehtoihin on puutteellista. Tämä tuo epävarmuutta arvioon KdD:n hoidollisesta arvosta sekä asemasta nykyisessä hoitokäytännössä. Palveluvalikoimaneuvoston mukaan kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla ovat kohtuuttomat saavutettavissa olevaan hyötyyn nähden.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	7
8	Johtopäätökset.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta	9
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	9
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	9
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	11
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	11
14	Viitteet	11



Lyhenteet

DVd	Daratumumabin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
IKd	Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito
Kd	Karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito
KdD	Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)



Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Tämä suositus koskee karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin (KdD) yhdistelmähoitoa, joka on tarkoitettu sellaisten multipplia myeloomaa sairastavien aikuisten hoitoon, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Suositus perustuu pääosin Fimean arviointiraporttiin (Wikman ym. 2021a).

2 Terveysongelma

Multipple myelooma on veren ja luuytimen plasmakomponentin, jossa pahanlaatuiset plasmakomponentit (myeloomakomponentit) alkavat lisääntyä luuytimessä. Luuytimessä paikallisesti lisääntyvä solukko voi aiheuttaa luustopesäkkeitä, luustokipua ja jopa murtumia. Luustomuutosten lisäksi taudille on ominaista hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta ja anemia. Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista elpymis- eli remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Akuuttikuolleisuus on vähäinen ja elinajan odotus moneen muuhun syöpään verrattuna pitkä. Taudin riskiluokituksella (matala, keskisuuri, suuri) on suuri vaikutus potilaiden ennusteeseen. Oireettomia potilaita ei yleensä hoideta. Ensisijaishoitona on autologinen kantasolusiirto siihen soveltuville potilaille. Siinä potilaalle palautetaan häneltä kerätyt kantasolut korkea-annoksen solunsalpaajahoidon jälkeen. Kudostyypiltään sopivan luovuttajan kantasolujen siirto eli allogeeninen kantasolusiirto on hoitovaihtoehto pienelle osalle potilaista.

Potilaat ovat pääosin jo iäkkäitä ja keskimääräinen elinajan odotus taudin toteamisen jälkeen on nykyään 7–8 vuotta. Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2019 Suomessa oli elossa 2 048 multipplia myeloomaa sairastavaa henkilöä. Vuonna 2019 uusia myeloomatapauksia todettiin 365 ja myeloomaan kuolleita raportoitiin 280. Yleisin taudin ilmaantuvuusikä oli 65–75 vuotta.

3 Arvioitava menetelmä

Euroopan komissio myönsi joulukuussa 2020 käyttöaiheen laajennuksen karfiltsomibi-valmisteelle, kun sitä käytetään yhdessä deksametasonin ja daratumumabin¹ kanssa (KdD) multipplein myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa. Karfiltsomibilla on hyväksytty käytettäväksi myös yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin (KRd) tai pelkän deksametasonin (Kd) kanssa multippleia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Karfiltsomibi on proteasomin estäjä, joka heikentää syöpäsolua tai tappaa sen. Lääke annostellaan laskimoon.

Ruotsissa ei ole tehty KdD-hoidon arviointia eikä hoitoa suositella (tilanne 3/2021). Norjassa on lokakuussa 2021 päätetty tehdä arviointi. Tanskassa, Englannissa tai Kanadassa ei ole meneillään hoitoa koskevaa arviointia.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Myelooman hoidossa käytetään erilaisina yhdistelminä proteasomin estäjiä (mm. bortetsomibia), solunsalpaajia, immunomodulatorisia lääkkeitä (mm. lenalidomidia) ja monoklonaalisia vasta-aineita (mm. daratumumabia). Lisäksi hoitoon kuuluu lähes aina glukokortikoidi, yleensä deksametasoni. Uusiutuneen multipplein myelooman hoidon valintaan vaikuttavat vaste aiemmille hoidoille, saavutetut oireiden vähenemisvaiheet eli remissiot ja remissioiden kesto.

¹ Daratumumabi-valmisteen (Darzalex®) myyntiluvan mukainen käyttöaihe ei sisällä multipplein myelooman hoitoa tässä lääkeyhdistelmässä (KdD).

Koska tautiin liittyy uusiutumistaipumus, ja myeloomasolukko tulee usein hoidon myötä resistentiksi solunsalpaajille, voidaan joutua käyttämään useita eri solunsalpaajayhdistelmiä. Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2021 (Suomen myeloomaryhmä 2021). Mahdollisia hoitovaihtoehtoja toisessa ja myöhemmissä hoitolinjoissa on useita. Mahdollisia hoitovaihtoehtoja toisessa hoitolinjassa ovat Kd-yhdistelmähoidon lisäksi mm. karfiltsomidin muut yhdistelmähoidot (kuten karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni, KRd), bortetsomibi-yhdistelmähoidot (kuten bortetsomibi, lenalidomidi, deksametasoni, VRd), daratumabin yhdistelmähoidot (kuten daratumumabi + lenalidomidi + deksametasoni, DRd) sekä pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito (PVd). KdD:n lisäksi uusi hoito on isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito (IKd).

Tässä suosituksessa KdD-yhdistelmähoidon vaikuttavuutta verrataan karfiltsomibin ja deksametasonin (Kd) yhdistelmähoitoon sekä isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin (IKd) yhdistelmähoitoon.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Tutkimusnäyttö perustuu pääasiassa satunnaistettuun, avoimeen faasin III CANDOR-tutkimukseen ([NCT03158688](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03158688)), jossa vertailuhoitona oli karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito (Kd). CANDOR-tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaita, jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa uusiutuneeseen tai hoitoon reagoimattomaan multippeliin myeloomaan (KdD-ryhmä n=312, Kd-vertailuryhmä n=154). Seuranta-ajan mediaani oli KdD-ryhmässä 17,2 kuukautta ja Kd-ryhmässä 17,1 kuukautta (välianalyysi, data cut-off 14.7.2019). Aiempien hoitolinjojen määrän mediaani oli kummassakin ryhmässä kaksi. Bortetsomibi-hoitoa oli saanut aiemmin 92 % KdD- ja 87 % Kd-ryhmässä, lenalidomidia vastaavasti 39 % ja 48 % sekä (autologisen) kantasolusiirron 63 % ja 49 %.

Ensisijaisena tulosmuuttujana oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Välianalyysihetkellä PFS-tapahtumia (eli tauti oli edennyt tai potilas kuollut) oli KdD-ryhmässä 35 %:lla, kun Kd-ryhmässä niitä oli 44 %:lla. PFS-mediaani oli Kd-ryhmässä 15,8

kuukautta, mutta KdD-ryhmässä sitä ei oltu vielä saavutettu (hasardisuhde HR 0,63, 95 % luottamusväli 0,46; 0,85). Kokonaisvasteosuus oli KdD-ryhmässä 84 % ja Kd-ryhmässä 75 %. Täydellisen vasteen saavutti 29 % KdD-ryhmän ja 10 % Kd-ryhmän potilaista ja täydellisen vasteen ilman jäännöstitä vastavasti 14 % ja 3 %. Välianalyysin hetkellä 24 % KdD-ryhmän ja 46 % Kd-ryhmän potilaista sai jotakin jatkohoitoa. Tarkempia tietoja jatkohoidoista ei ole raportoitu.

Päivitettyjä tuloksia on saatavilla analyysiajankohdasta (15.6.2020), jolloin KdD-ryhmän seuranta-aika oli keskimäärin 27,8 ja Kd-ryhmän 27,0 kuukautta. Tällöin 63 % KdD-ryhmän ja 57 % Kd-ryhmän potilaista jatkoi vielä tutkimuksessa. Hoidon keston mediaaniaika oli KdD-ryhmässä 79 viikkoa ja Kd-ryhmässä 40 viikkoa. Eloaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli KdD-ryhmässä 13,4 kuukautta pidempi Kd-ryhmään verrattuna (28,6 vs. 15,2 kuukautta; HR: 0,59; 95 % luottamusväli 0,45; 0,78). PFS-tapahtumia oli ilmennyt KdD-ryhmässä 45 %:lla potilaista ja Kd-ryhmässä 55 %:lla. KdD-ryhmässä oli kuollut 29 % ja Kd-ryhmässä 33 % potilaista. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä (HR: 0,758; 95 % luottamusväli 0,54;1,07).

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin usealla mittarilla, mutta vain EORTC QLQ-C30-mittarilla saatuja tuloksia on raportoitu. Ryhmien tulokset olivat samansuuntaisia eikä merkittäviä eroja havaittu (Siegel ym. 2021). Alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi KdD-hoidosta muita enemmän tai vähemmän.

Fimean epäsuorassa vertailussa KdD-hoitoa verrattiin isatuksimabin, karfiltsomibin, deksametasonin (IKd) yhdistelmähoitoon. IKd-hoidon tulokset perustuvat IKEMA-tutkimukseen (Moreau ym. 2020), joka vastasi tutkimusasetelman, potilaiden valinnan ja seuranta-ajan suhteen CANDOR -tutkimusta. Epäsuora vertailu oli mahdollista tehdä vain PFS-tulosten osalta, koska tutkimukset ovat kesken. PFS-tuloksissa ei todettu eroja hoitojen välillä (PFS, hasardisuhde 1,19, 95 % luottamusväli 0,72; 1,95).

Myyntiluvan haltija toteutti ei-ankkuroidun kaltaistetun epäsuoran vertailun (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) daratumumabin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon (DvD). Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuoraan vertailuun liittyy huomattavaa epävarmuutta ja tuloksiin tulee suhtautua suurella varauksella.

Turvallisuus. CANDOR-tutkimuksessa KdD-ryhmässä raportoitiin Kd-ryhmää enemmän vähintään 3. asteen haittatapahtumia (82 % vs. 74 %), vakavia haittatapahtumia (SAE, 56 % vs. 46 %) sekä kuolemaan johtaneita haittatapahtumia (9,7 % vs. 5,2 %). Vähintään 3. asteen (vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava) haittatapahtumia, joita KdD-ryhmässä havaittiin enemmän kuin Kd-ryhmässä, olivat mm. trombosytopenia (24 % vs. 16 %), hypertensio (18 % vs. 13 %), anemia (17 % vs. 14 %), neutropenia (8 % vs. 6 %), keuhkokuume (13 % vs. 9 %), sepsis (4 % vs. 1 %) ja influenssa (4 % vs. 1 %). Kd-ryhmässä oli lähtötilanteessa enemmän sydän- ja verisuonitauteja ja hypertensiota.

Tutkimuslääkitykseen liittyviä haittatapahtumia oli kummassakin ryhmässä saman verran (84 %). Tutkimuslääkkeeseen liittyviä vähintään 3. asteen haittatapahtumia koki 61 % KdD-ryhmän ja 48 % Kd-ryhmän potilaista. Karfiltsomibi-hoito keskeytettiin KdD-ryhmässä 21 %:lla ja Kd-ryhmässä 22 %:lla potilaista haittatapahtuman takia. Yleisimmät syyt keskeytykseen olivat sydämen vajaatoiminta (KdD-ryhmässä 1,9 % ja Kd-ryhmässä 2,0 % potilaista), hypertensio (1,3 % ja 2,0 %) ja akuutti munuaisvaurio (0,3 % ja 2,0 %). Daratumumabi-hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin KdD-ryhmässä 9 %:lla potilaista. Yleisimmät syyt olivat sydämen vajaatoiminta (1 %), keuhkokuume (1,3 %) ja septinen sokki (1 %). Yhdellä potilaalla KdD-ryhmässä havaittiin kuolemaan johtanut tuumorilyysioireyhtymä. Lisäksi KdD-ryhmässä havaittiin useammin infuusion liittyviä reaktioita (7,8 % vs. 2,0 %) sekä perifeeristä neuropatiaa (17,2 % vs. 8,5 %) kuin Kd-ryhmässä.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin analyysihin, joissa karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin (KdD) yhdistelmähoitoa verrataan

karfiltsomibin ja deksametasonin (Kd) sekä daratumumabin, bortetsomibin ja deksametasonin (DVd) yhdistelmähoitoihin. Kustannusvaikuttavuusanalyysien kohteena olivat multipelaa myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset on kuvattu Fimean arviointiraportissa.

Kustannusvaikuttavuusanalyseissä huomioitiin kustannuksista lääke- ja annostelukustannukset, seurantaan, tukihoitoon, taudin etenemiseen ja haittatapahtumien hoitoon liittyvät kustannukset sekä palliatiivisen- ja saattohoidon kustannukset. Sairaalassa annettavista lääkkeistä analyyseissä käytettiin verottomia tukkumyyntihintoja ja avohoitolääkkeistä verottomia vähittäismyyntihintoja. Hoidon kesto mallinnettiin jokaiselle lääkevalmisteelle erikseen. KdD- ja Kd-hoitosten keston arviointi perustui CANDOR-tutkimuksen havaintoihin, jossa yhdistelmähoitojen keston mediaanit olivat KdD-ryhmässä 79 ja Kd-ryhmässä 40 viikkoa. Sekä kustannukset että vaikutukset diskontattiin 3 %:n korolla.

Myyntiluvan haltijan analyysin perusteella KdD-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) Kd-hoitoon verrattuna on noin 166 000 euroa/QALY ja DVd-hoitoon verrattuna 191 000 euroa/QALY. Kd-hoitoon vertaavan analyysin osalta Fimean arviointiryhmä toteaa, että arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Epävarmuus on seurausta myyntiluvan haltijan valitsemasta tavasta, jolla KdD-hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloaikaa mallinnetaan CANDOR-tutkimuksen seuranta-aikaa pidemmälle ajanjaksolle. Myyntiluvan haltija käyttää mallinnuksessa tietoja aiemmasta karfiltsomibin vaikutuksia kuvaavasta ENDEAVOR-tutkimuksesta sekä yhdysvaltalaisesta rekisteriaineistosta. Myöskään DVd-hoitoon vertaavan analyysin tuloksia ei Fimean arviointiin mukaan voida pitää luotettavana epäsuoraan vertailuun liittyvän epävarmuuden vuoksi.

Fimea toteutti oman perusanalyysin myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin perusteella siten, että kokonaiselossaoloaikaan liittyvät mallinnukset johdettiin suoraan CANDOR-tutkimuksen tuloksista. Fimean perusanalyysin (KdD vs. Kd) ICER on 303 000 euroa/QALY. Analyysin perusteella KdD-hoidon mallinnettu

keskimääräinen kokonaiskustannus on noin 589 000 euroa/potilas ja Kd-hoidon 338 000 euroa/potilas. Lääkekustannusten osuus on noin 85 % KdD-hoidon arvioiduista kokonaiskustannuksista (498 000 euroa / 589 000 eurosta). KdD-hoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika on 5,6 vuotta (4,3 laaturainotettua elinvuotta, QALY). Vastaavasti Kd-hoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika on 4,7 vuotta (3,4 laaturainotettua elinvuotta, QALY).

Fimean arvion mukaan KdD-hoidon potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus listahinnoin laskettuna on ensimmäisenä vuonna noin 350 000 euroa ja toisesta vuodesta eteenpäin noin 290 000 euroa vuosittain. Fimean arvion mukaan KdD-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain noin 190–380. Jos KdD-hoitoa saisi arviolta 20–40 potilasta vuodessa, listahinnoin arvioitu budjettivaikutus olisi 3,3–6,7 miljoonaa euroa kolmantena vuonna KdD-hoidon markkinoille tulosta. Budjettivaikutuksen arvion luotettavuuteen liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia. Ensinnäkin, arvio perustuu listahintoihin. Epävarmuutta aiheuttaa myös olennaisten vertailuhoidojen puuttuminen sekä arvio KdD-hoidon markkinaosuudesta.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Multippeli myelooma on krooninen, parantumaton, sairaus, jolle on tyypillistä useat uusiutumisasiheet. Multippelin myelooman hoitoon on käytössä useita yhdistelmähoitoja ja on vaikea asemoida KdD-hoidon kliinistä vaikuttavuutta suhteessa aikaisempiin yhdistelmähoitoihin. On huomioitava erityisesti lääkehoitoon liittyvät vaikeat tai henkeä uhkaavat haitat, joita KdD-hoitoa saaneilla oli enemmän kuin vertailuhoidolla. Haitat korostuvat tyypillisesti ikääntyneillä, joilla on usein muitakin sairauksia. KdD-hoitoa tulisi käyttää 75 vuotta täyttäneillä vain huolellisen hyöty-haitta harkinnan jälkeen.

8 Johtopäätökset

Uusiutuvan multippelin myelooman hoidossa käytetään yhdistelmähoitoja, joista karfiltsomibin, deksametasonin ja durvalumabin yhdistelmähoito (KdD) on uusimpia. CANDOR-tutkimuksen perusteella KdD-hoidon pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) noin 13 kuukautta karfiltsomibi ja deksametasoni (Kd)-hoitoon verrattuna. Myös hoitovaste oli parempi KdD-ryhmässä.

Kokonaiselossaoloajassa ei ollut eroa KdD- ja Kd-ryhmien välillä. Elinaikaa koskevat tulokset ovat kuitenkin keskeneräiset (pisin seuranta 28 kuukautta), eikä kokonaiselossaoloajan mediaania ole toistaiseksi saavutettu kummassakaan ryhmässä.

KdD-ryhmässä havaittiin enemmän vaikeita vähintään 3. asteen vakavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia Kd-ryhmään verrattuna. Havaitut haitat vastaavat aiemmin karfiltsomibi-hoidosta raportoituja haittatapahtumia.

Palkon näkemyksen mukaan listahintoihin perustuvat kustannukset ovat kohtuuttomat oletettuun terveyshyötyyn nähden. Palkon näkemyksen mukaan hinnan kohtuullisuuden arvioinnissa tulisi käyttää Fimean laatimaa ICER-arvioita, jonka mukaan kustannusvaikuttavuussuhde Kd-hoitoon verrattuna on noin 303 000 euroa/QALY. Sekä myyntiluvan haltijan että Fimean kustannusvaikuttavuusmalleihin liittyy epävarmuutta.

KdD-hoidon käyttöönoton jälkeen kolmantena vuonna hoitoon soveltuvista toisen tai kolmannen hoitolinjan potilaista arviolta noin 20–40 potilasta voisi saada KdD-hoitoa, kun huomioidaan muut mahdolliset hoitovaihtoehdot. Tällä potilasmäärällä budjettivaikutus olisi 3,3–6,7 miljoonaa euroa kolmantena vuonna. Palko toteaa, että arvioihin liittyy epävarmuutta, koska potilaiden määrää ja uusien lääkeyhdistelmien, kuten KdD:n, markkinaosuuksia ei pystytä varmuudella arvioimaan.

Palkon näkemyksen mukaan KdD-hoidon asema muihin hoitoihin nähden on epäselvä, koska hoitoa on verrattu tutkimuksissa vain Kd-hoitoon. Epäsuoria vertailutuloksia voidaan

pitää ainoastaan suuntaa antavina. Fimean toteuttaman epäsuoran vertailun ja skenaarioanalyysin perusteella kaksi uutta multippelin myelooman yhdistelmähoitoa eli KdD- ja IKd-hoidot eivät eroa vaikuttavuudeltaan eivätkä kustannuksistaan merkittävästi toisistaan (Wikman 2021b).

9 Yhteenveto suosituksesta

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin (KdD) yhdistelmähoito kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat erittäin merkittävästä julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoidon teho on osoitettu karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon verrattuna, mutta vertailutieto muihin hoitovaihtoehtoihin on puutteellista. Tämä tuo epävarmuutta arvioon KdD:n hoidollisesta arvosta sekä asemasta nykyisessä hoitokäytännössä. Palveluvalikoimaneuvoston mukaan kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla ovat kohtuuttomat saavutettavissa olevaan hyötyyn nähden.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

CANDOR-tutkimuksen päättymisajankohdaksi on arvioitu huhtikuuta 2022, jonka jälkeen kokonaisuolosuoloaika pystytään arvioimaan luotettavammin.

KdD-yhdistelmähoidosta on meneillään yksi kliininen tutkimus (NCT04513639), jonka tutkimusasetelma on kuitenkin erilainen, eikä suosituksen kohteena olevaan käyttöaiheeseen siten ole odotettavissa merkittävää uutta tietoa.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:



Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiyliääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Yliääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun)

Johtajayliääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri/ KaikuHealth

Arviointiyliääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiyliääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Yliääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydennetään Palkon kokouksen jälkeen

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Heinäkuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu

18.10.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

15.11.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

13.12.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa

15.12.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen viettäväksi kommenteille otakantaa.fi-palveluun

14 Viitteet

Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. [Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma \(CANDOR\): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study](#). Lancet. 2020; 396(10245): 186–97.

EMA. Assessment Report (EPAR), Kyprolis (carfilzomib). 12 November 2020

EMA/CHMP/593622/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Moreau P DM, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label,

randomised phase 3 trial. The Lancet. Published online 4 June 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4). The Lancet.

Siegel D, Weisel K, Zahiten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu X. Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2021 Jun 26;1-9. doi: 10.1080/10428194.2021.1941927.

Suomen myeloomaryhmän (FMG) hoitosuositus 2021.

Wikman E, Kotajärvi J Härkönen U. [Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2021. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2021a.

Wikman E, Härkönen U, Kotajärvi J, Kiviniemi V. [IKd- ja KdD-hoito uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 12/2021. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2021b.