

Hyväksytty 24.3.2021 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

### Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Belantamabi-mafodotiini ei kuulu julkiseen palveluvalikoimaan uusiutuneen ja aiemmille hoidoille resistentin multippelin myelooman hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan belantamabi-mafodotiinin vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävästi, haittavaikutusten riskit ovat suuret ja kustannukset korkeat, kun huomioidaan kliinisen näyttöön liittyvä epävarmuus.

## Sisällys

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

## Lyhenteet

LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)

## 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

Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu useampaan kertaan uusiutunutta ja aiemmille hoidoille vastaamatonta multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon. Suositus perustuu Fimean joulukuussa 2020 julkaisemaan arviointiraporttiin<sup>1</sup>.

## 2 Terveysongelma

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut (myeloomaselut) 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 elpymä- eli remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Useamman hoitolinjan eli hoitovaihtoehdon jälkeen mahdollisuudet hyötyä lisähoidoista ovat rajalliset.

Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2018 Suomessa oli elossa 1 992 multippelia myeloomaa sairastavaa henkilöä. Vuonna 2018 uusia myeloomatapauksia todettiin 359 ja myeloomaan kuolleita raportoitiin 263. Yleisin taudin ilmaantuvuusikä oli 65–75 vuotta.

## 3 Arvioitava menetelmä

Belantamabi-mafodotiini koostuu monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka on yhdistetty sytotoksiseen aineeseen (maleimidokaproylimonometyyliauristiini F). Vasta-aine on suunniteltu sitoutumaan B-solujen kypsymisantigeeniin (BCMA), jota on epänormaalien, epäkypsien plasmaselujen pinnalla. Lääkkeen vasta-aineosa vie solun sisälle sytotoksisen molekyylin, joka tappaa solun estämällä sen jakautumisen ja kasvun.

Belantamabi-mafodotiini (Blenrep<sup>®</sup>) on saanut Euroopan lääkevirastolta ehdollisen myyntiluvan elokuussa 2020. Se on tarkoitettu käytettäväksi yksittäisenä valmisteena (monoterapiana) multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immunomodulaattorille ja antiCD38-vasta-aineelle, ja joiden sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana.

Belantamabi-mafodotiinin suositeltu annostus on 2,5 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä. Mahdollisten sarveiskalvon haittavaikutusten takia potilaalle tulee tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista ja ennen seuraavaa kolmea hoitosykliä.

---

<sup>1</sup> Wikman E, Kotajärvi J. Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2020

#### 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. Ensilinjan hoitona alle 70-vuotiailla käytetään intensiivihoidoa autologisen kantasolusiirteen tuella, jossa hyödynnetään potilaalta itseltään kerättyjä kantasoluja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Suomen myeloomaryhmä (FMG) on päivittänyt myelooman hoito-ohjeen vuonna 2021. Hoito-ohjeessa on ohjeistettu yksityiskohtaisesti ensilinjan hoidosta ja ensimmäisen relapsin eli uusiutumisen hoidosta. Myöhemmissä ja kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden uusiutumissa ohjeistetaan harkitsemaan samoja kolmen lääkkeen yhdistelmiä, joita suositellaan käytettäväksi aiemmissa hoitolinjoissa. Hoito-ohjeen mukaan ainakin yhden käytettävän yhdistelmän lääkkeitä tulisi olla sellainen, jota potilas ei ole saanut aiemmin. Hoito-ohjeen mukaan sairauden edetessä hoidon palliatiivisen luonteen merkitys korostuu. Hoito-ohje mainitsee belantamabi-mafodotiinin uutena lääkehoitona, mutta ei toistaiseksi ole ottanut kantaa sen käyttöön.

Tässä suosituksessa arvioitavassa DREAMM-2 –tutkimuksessa vertailtiin keskenään kahdella eri annoksella belantamabi-mafodotiinia saaneita potilaita. Tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia ei verrattu aktiivihoidon, eikä lumeeseen.

#### 5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta koskeva näyttö perustuu pääosin yhteen avoimeen, faasin II tutkimukseen (DREAMM-2, [NCT03525678](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03525678)), jossa tutkimuspopulaatio (n=196) satunnaistettiin saamaan belantamabi-mafodotiinia 2,5 mg/kg (n=97) tai 3,4 mg/kg (n=99) kolmen viikon välein. Tutkimukseen osallistuneet sairastivat uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa, ja olivat saaneet aiemmin vähintään kolmea hoitoa. Lisäksi heidän tuli olla hoitoresistenttejä aiemmin saadulle proteasomin estäjälle, immunomodulaattorille sekä hoitoresistenttejä tai soveltumattomia anti-CD38-vasta-ainehoidon. Vaikuttavuuden osalta käsitellään valmisteyhteenvedon mukaisen suositusannoksen 2,5 mg/kg tuloksia.

Tutkimukseen osallistuneiden mediaani ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 34-85 vuotta) ja aiempien hoitolinjojen mediaani oli 7 (vaihteluväli 3–21).

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli kokonaisvasteosuus arvioituna puolueettoman arviointiryhmän toimesta. Kokonaisvaste määriteltiin osittaisena vasteena tai parempana kuin osittainen vasteena IMWG (Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma) –kriteerein (Durie ym. 2017). Osittainen tai parempi vaste sisälsi seuraavien neljän luokan yhdistämisen: 1) Tiukat kriteerit täyttävä täydellinen vaste, 2) täydellinen vaste, 3) erinomainen osittainen vaste, ja 4) osittainen vaste. Vasteen määrittely perustuu laboratoriotesteihin sekä luuydintutkimuksiin Toissijaisista tulosmuuttujista tutkimuksessa on raportoitu vasteen kesto, aika vasteen saavuttamiseen, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), ja vähintään minimivasteen saaneiden potilaiden osuus sekä turvallisuus. Päivitetyn analyysin aikaan (data cut-off 31.1.2020) tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 12,4 kuukautta.

Tässä vaiheessa kokonaisvasteisuus belantamabi-mafodotiinia saaneilla oli 32 % (97,5 % LV: 22–44 %) ja vasteen keston mediaani 11 kuukautta (4,2 kuukautta – ei saavutettu). Lisäehdoin täyttävän täydellisen vasteen sai 2 %, täydellisen vasteen 5 %, erinomaisen osittaisen vasteen 11 % ja osittaisen vasteen 13 % hoidetuista.

Seurannan tässä vaiheessa kokonaiselossaoloajan arvioitu mediaani oli 13,7 kuukautta (95 % LV: 9,9 kuukautta – ei saavutettu). Potilaista 72 % oli elossa kuuden kuukauden kohdalla ja 12 kuukauden kohdalla 57 %. Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 2,8 kuukautta (95 % LV: 1,6–3,6 kuukautta) ja 71% potilaista tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut seurannan aikana.

Alaryhmäanalyysien tulokset eivät viittaa siihen, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi belantamabi-mafodotiini -hoidosta toista enemmän.

Yleisimmät DREAMM-2-tutkimuksen annosryhmässä 2,5 mg/kg havaitut haittatapahtumat olivat keratopatia (sarveiskalvon epiteelimuutokset) 71 %, trombosytopenia 38%, anemia 27 %, näön sumentuminen 25 % ja pahoinvointi 25 %. Tutkimuksessa raportoitiin silmään liittyviä häiriöitä 74 %:lla potilaista, näön heikkenemistä paremmassa silmässä 18 %:lla ja vakava näön menetys 1 %:lla. Keratopatiasta johtuen belantamabi-mafodotiinin annosta pienennettiin 27 %:lla potilaista. Haittatapahtuman vuoksi hoidon keskeytti 9 potilasta (9 %), joista 3 näköön liittyvien haittatapahtumien vuoksi.

Vaikeita tai henkeä uhkaavia hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia (aste 3–4) esiintyi 83 % potilaista. Yleisimpiä olivat keratopatia (31 %), trombosytopenia (22 %), anemia (21 %), lymfopenia (17 %) ja neutropenia (11 %). Vakavia haittatapahtumia (SAE, serious adverse event) raportoitiin 42 %:lla potilaista. Niistä yleisin oli keuhkokuume, jota raportoitiin 7 % potilaista.

## 6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin, joita varten myyntiluvan haltija oli toimittanut valmisteen hintatiedon ja arvion potilasmäärästä. Hoidosta ei ole käytettävissä kustannusvaikuttavuusanalyysia.

Hoidon potilaskohtaiset kustannukset vuodessa ovat keskimäärin 63 500 euroa. Kustannuslaskelmassa on huomioitu lääke- ja annostelukustannuksien lisäksi valmisteyhteenvedossa edellytetyt ensimmäiset neljä näön tutkimusta. Laskelma perustuu valmisteen listahintaan, eikä siinä ole huomioituna mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia tai hinnoittelumalleja. Kustannusten arvioinnissa epävarmuutta liittyy hoidon keston ja potilaiden painoon. Jos potilas painaa yli 80 kg, nousee potilaskohtaiset kustannukset noin 79 000 euroon.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan potilasmäärä olisi vuosittain 10–20 potilasta. Hoidon budjettivaikutus olisi tällöin listahinnoin noin 634 000–1 268 000 euroa vuodessa.

## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Pitkälle edenneeseen multippeliin myeloomaan ei tunneta parantavaa hoitoa. Belantamabi-mafodotiini on mahdollinen vaihtoehto niille potilaille, jotka ovat saaneet useita hoitoja aikaisemmin ja joilla mahdolliset hoitovaihtoehdot ovat rajalliset. Belantamabi-mafodotiini -hoitoon liittyy riski merkittäville haittavaikutuksille. Tutkimuksen terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevia tuloksia ei ole toistaiseksi raportoitu.

## 8 Johtopäätökset

Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu pitkälle edennyttä multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat jo saaneet vähintään neljää aiempaa hoitoa. Päättökäytössä (DREAMM-2) verrattiin kahta eri belantamabi-mafodotiini annosta. Vertailevaa tutkimustietoa Belantamabi-mafodotiinin vaikutuksista sen hoitovaihtoehtoihin tai lumeeseen verrattuna ei ole.

DREAMM-2 –tutkimuksessa noin kolmannes potilasta sai vähintään osittaisen vasteen hoidosta annosryhmässä 2,5 mg/kg. Saavutetun vasteen keston mediaani oli 11 kuukautta, mitä voidaan pitää näiden potilaiden kohdalla kliinisesti merkittävänä tuloksena. Vain pienellä osalla potilaista saavutettu vaste oli täydellinen lisäehdoin (2 %).

Etenemisvapaan elinajan mediaani oli alle 3 kuukautta ja 71%:lla tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut seurannan aikana. Näiden tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että merkittävä osa tutkimukseen osallistuneista ei saanut belantamabi-mafodotiini –hoidosta pidempikestoista hyötyä. Tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei voitu tunnistaa erityisesti belantamabi-mafodotiinista hyötyviä potilaita.

Kokonaiselossaoloajan arvioitu mediaani DREAMM-2 –tutkimuksessa oli lähes 14 kuukautta. Toisessa pitkälle edennyttä myeloomaa tutkineessa tutkimuksessa kolmelle myelooman hoidossa käytetylle lääkeaineryhmälle hoitoresistenttien potilaiden elinajanodote oli 9,2 kuukautta (Gandhi ym. 2019). On kuitenkin mahdotonta arvioida yksiahaaraisen DREAMM-2 -tutkimuksen ja toisen aiemmin tehdyn tutkimuksen potilaiden vertailukelpoisuutta. Sen vuoksi nykyisellä tutkimusnäytöllä ei voida tehdä johtopäätöstä, että belantamabi-mafodotiinilla saavutettaisiin elinaikahyötyä sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. DREAMM-2 –tutkimuksesta ei myöskään tiedetä mitä hoitoja potilaat saivat belantamabi-mafodotiinin jälkeen.

DREAMM-2 –tutkimuksessa lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla (99 %) esiintyi vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma ja useammalla kuin neljällä potilaalla viidestä (83 %) oli vaikeiksi tai henkeä uhkaaviksi luokiteltavia haittoja. Sarveiskalvoon liittyvät haittatapahtumat (keratopatia) olivat yleisimmin raportoituja haittatapahtumia (71 %). Vastaavanlaisia haittatapahtumia on aiemmin liitetty belantamabi-mafodotiinin sisältämään solunsalpaajaan. Muiden myelooman hoidossa käytettävien lääkkeiden yhteydessä tällaisia merkittäviä silmiin kohdistuvia haittoja ei ole todettu.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan tutkimusnäyttö belantamabi-mafodotiinin tehosta on toistaiseksi alustavaa ja vertailuhoidon puute vaikeuttaa kliinisen vaikuttavuuden arviointia. Lisäksi hoitoon

liittyvä suuri riski haittavaikutuksille. Huomionarvoista on myös, että tutkimuksen terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksia ei toistaiseksi ole raportoitu. Haittavaikutusten riski ja elämänlaatuun liittyvien seikkojen merkitys korostuvat pitkälle edenneen sairauden myöhäisissä hoitolinjoissa.

Belantamabi-mafodotiini-hoito aiheuttaisi listahinnallaan arviolta noin 0,6–1,3 miljoonan euron vuosittaisen kustannuksen multippelin myelooman hoitoon. Taloudellisen arvon arviointia vaikeuttaa se, ettei DREAMM-2-tutkimuksessa ollut vertailuhoitoa, eikä kustannusvaikuttavuutta ole arvioitu.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Belantamabi-mafodotiini ei kuulu julkiseen palveluvalikoimaan uusiutuneen ja aiemmille hoidoille resistentin multippelin myelooman hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan belantamabi-mafodotiinin vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävästi, haittavaikutusten riskit ovat suuret ja kustannukset korkeat, kun huomioidaan kliinisen näyttöön liittyvä epävarmuus.

## 10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Meneillään on useita belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta koskevia tutkimuksia (DREAMM-3–8), joista tuloksia on odotettavissa vuosina 2021–2025. Faasin III DREAMM-3- tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia verrataan pomalidomidi-deksametasonin yhdistelmään potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aikaisempaa hoitoa. Kyseessä on eri potilasryhmä, joten tutkimus vähentänee tähän suositukseen liittyvää epävarmuutta vain rajallisesti. Tutkimus päättyy vuoden 2021 aikana.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

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

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Lääkintöneuvos, Sirkku Jyrkkiö, Sosiaali- ja terveysministeriö

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Läketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea



Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

## 12 Suosituksen valmistelun vaiheet

Joulukuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu

18.1.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

15.2.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

24.3.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommenteille otakantaa.fi-palveluun

## 13 Viitteet

Wikman E, Kotajärvi J. [Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa](#).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2020. 29 s. ISBN 978-952-7299-14-2.

Durie ym. [International uniform response criteria for multiple myeloma](#). Leukemia (2006) 20, 1467–1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284.

EMA. [Valmisteyhteenvedo, Blenrep](#). Julkaistu: 17.9.2020.

Suomen myeloomaryhmän (FMG) [hoitosuositus](#) 2021.

Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. [Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy](#). Leukemia. 2019;33(9):2266-75.