

Janssen-Cilag Oy:n kommentteja Fimean 11.4.2019 julkaisemaan arviointiraporttiin daratumumabi-yhdistelmähoidon hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta multippelin myelooman hoidossa

Janssen kiittää Fimeaa daratumumabin (Darzalexin) yhdistelmähoidosta tehdystä arvioinnista, jossa esitetyistä johtopäätöksistä olemme pitkälti samaa mieltä. Haluaisimme kuitenkin nostaa esille joitakin hoidon terapeuttiseen ja taloudelliseen arvoon liittyviä näkökulmia, joiden merkitystä ei ole mielestämme otettu riittävästi huomioon ja jotka vaikuttavat tehtyihin johtopäätöksiin.

Daratumumabin, bortetsomibin ja prednisolonin- yhdistelmä (D-VMP) on ensimmäinen daratumumabin yhdistelmähoito, jolla on käyttöaihe multippelin myelooman ensimmäisessä hoitolinjassa äskettäin diagnosoitujen myeloomapotilaiden hoidossa, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon. Arviointi ei vaikuta Fimean aiempiin daratumumabi-arviointeihin.

Daratumumabi-yhdistelmähoidon hoidollinen arvo/hyöty

Olemme samaa mieltä Fimean kanssa, että daratumumabi yhdistelmänä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (D-VMP) on suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ja hoitovasteeseen VMP-hoitoon verrattuna. Lisäksi suurempi osa D-VMP kuin VMP-hoitoa saaneista potilaista saavutti vähintään täydellisen vasteen (45 % vs. 25 %) ja oli jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisia (27 % vs. 7 %).

Euroopan viimeisimmässä arviointiraportissa Saksassa, laajan arvioinnin jälkeen, viranomaiset ovat päätyneet asettamaan D-VMP hoidolle toiseksi korkeimman arvon, eli D-VMP-hoidolla katsotaan olevan merkittävää hyötyä multippelin myelooman hoidossa vertailuhoitoihin verrattuna ensimmäisessä hoitolinjassa (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf).

Fimean arviointiraportin mukaan daratumumabi-ylläpito-hoidon arvo 54 viikon jälkeen on epäselvä. Daratumumabi monoterapian tehosta on aiempaa näyttöä faasin 1 /2 GEN501 ja faasin 2 SIRIUS tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyssä analyysissä, jossa Usmani ym (2016) raportoivat syviä vasteita monoterapiaa saaneilla myelooma potilailla, joilla oli takanaan ≥ 2 -3 aiempaa hoitolinjaa (Usmani 2016).

Uusimmat ALCYONE (faasi 3; MMY3007) tutkimuksen tulokset osoittavat, että D-VMP (+D monoterapia) haaran hoidon vasteet syvenevät daratumumabi monoterapian aikana verrattuna VMP haaraan. Täydellinen tai sitä parempi vaste parani D-VMP haarassa ensimmäisestä analyysin ajankohdassa päivitettyyn ajankohtaan, kun VMP haarassa vasteiden taso ei muuttunut merkittävästi. Jäännöstautinegatiivisuusaste syveni 5 % D-VMP haarassa (22-27%) ensimmäisestä päivitettyyn analyysin ajankohtaan, daratumumabi monoterapian aikana. VMP haarassa jäännöstautinegatiivisuusasteen

muutos oli 1 % (6-7%) kyseisten ajankohtien välillä. Jäännöstautinegatiivisilla potilailla riski taudin etenemiseen on pienempi, jolloin syvenevät jäännöstautinegatiivisuusasteet ennakoivat pidempää taudin etenemättömyysaika (Mateos 2018, Dimopoulos 2018). Tämänhetkisillä tiedoilla ei kuitenkaan voida suoraan osoittaa hyödyn johtuvan yksinomaan ylläpito/monoterapiahoidosta tai sitä edeltävästä D-VMP kombinaatiohoidosta. Kuten muillakin uusilla lääkevalmisteilla faasi III tutkimusten jälkeen, lisätietoja saadaan seurantatutkimuksista.

Daratumumabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuus

Janssen toimitti Fimealle kustannusvaikuttavuusmallin, jota Fimea käytti omassa arvioinnissaan. Fimea muutti analyyseissä käytettäviä terveydentilojen elämänlaatuarvoja, vaihtoi toisen linjan hoitoja sekä kasvatti potilaiden kuolleisuutta. Fimean esittämät laatuainotetun lisäelinvuoden kustannukset (ICER) ovat kaksinkertaiset verrattuna Janssenin analyysien tuloksiin. Fimean raportista ei ilmene yksiselitteisesti tehtyjen muutosten vaikutusta ICER:iin ja näin ollen raportin lukijan on vaikea hahmottaa, mistä erot myyntiluvan haltijan ja Fimean tekemien analyysien tuloksissa johtuvat.

Analyyseimme perusteella Fimean ja Janssenin tulosten välistä merkittävää eroa selittää lähes kokonaan Fimean tekemä elossapysymisen rajoite, joka määrittelee, että D-VMP -hoitoa saavien potilaiden kuolleisuus ei voi missään olosuhteissa lähestyä normaaliväestön kuolleisuutta, ei edes niillä potilailla, jotka saavat erinomaisen ja kestäväen vasteen. Tämän oletuksen perusteella D-VMP -hoitoa saavien potilaiden kuolleisuus on aina vähintään kolminkertainen normaaliväestöön nähden.

Fimean raportista ei käy yksityiskohtaisesti esille lukujen ja laskentatapojen lähtökohdat, eli miten oletettu 3,0 vaarasuhde on johdettu. Raportin perusteella Fimea ei ole tehnyt suomalaisten tai muidenkaan myeloomapotilaiden kuolleisuuteen liittyvää kirjallisuuskatsausta eikä käytettyä oletusta ole perusteltu. Näin merkittävän muuttaja-arvon kyseessä ollessa Fimean olisi tullut noudattaa omaa suositustaan lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista (2/2012), jonka mukaan käytettyjen parametrien tulee perustua tutkimusnäyttöön malliparametreihin liittyvän valintaharhan välttämiseksi.

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että myeloomapotilaiden 5 vuoden eloonjäänti on kasvanut viimevuosien aikana ja uudet lääkkeet (esim. bortetsomibi V, talidomidi T ja lenalidomidi R) ovat pienentäneet eroa kuolleisuudessa myeloomapotilaiden ja vertailuna käytetyn normaalin kohortin välillä. Kyseiset tutkimukset myös tukevat ajatusta uusien lääkkeiden käytöstä aikaisissa linjoissa. Myös Blimark ym. osoittivat ruotsalaisessa RWE tutkimuksessa että, potilaat, jotka saivat MM diagnoosin vuosina (2011-2014), saivat merkittävästi useammin parempia hoitovasteita kuin ennen vuotta 2011 hoidetut potilaat. Tutkimusjakson aikana, V, T, R hoitojen osuus ensilinjassa nousi 31%:sta 81%:n (2008-2014) (Liwing 2014, Blimark 2018). Mukana näissäkin tutkimuksissa eivät olleet uusimmat hoidot, kuten daratumumabi, jonka voidaan edelleen odottaa parantavan potilaiden ennustetta, koska niillä saavutetaan entistä parempia hoitovasteita. Tätäkin taustaa vasten olettamus kolminkertaisesta kuolleisuudesta on kiistanalainen johtopäätös.

D+VMP -hoitoa saavien myeloomapotilaiden kuolleisuus ilman Fimean tekemää elinaikarajoitetta on terveystaloudsallisesti suurempaa aina siihen saakka, että hoidon aloittamisesta on mallissa kulunut 22,7 vuotta. Tämän jälkeen ennustettu (ekstrapoloitu) elossapysymiskäyrä ylittäisi

normaaliväestön kuolleisuuden, mutta mallissa olevan rajoitteen vuoksi (mallinnettu elossapysymisosuus \leq normaaliväestön elossapysymisosuus) elossapysymiskäyrä alkaa tässä vaiheessa noudattaa normaaliväestön elossapysymisosuutta. Fimean tekemän muutoksen jälkeen mallinnettu elossapysymiskäyrä alkaa noudattaa klinisen tutkimusnäytön perusteella ekstrapoloidun elossapysymiskäyrän sijaan normaaliväestöön verrattuna kolminkertaista kuolleisuutta huomattavasti tätä aiemmin eli 9,1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Mikäli elossapysymisosuutta pienennetään Fimean olettamalla rajoitteella, päädytään tilanteeseen, jossa elinaikamallinnuksessa (=30 vuotta) viimeisten 13,5 vuoden aikana etenevässä taudin tilassa ei ole enää yhtään potilasta D+VMP -ryhmässä vaan kaikki elossa olevat potilaat ovat etenemisvapaassa taudin tilassa. Fimean käyttämä rajoite johtaa siis suhteellisen varhaisessa vaiheessa tilanteeseen, jossa kaikki potilaat kuolevat suoraan etenemisvapaasta taudin tilasta ilman D+VMP -hoidon keskeyttämistä. Käytännössä tämä Fimean yksisuuntaisesti käyttämä mallintamisoletus siis maksimoi D+VMP -hoidosta aiheutuvat lääkekustannukset ja samalla minimoi elinajan kertymisen.

Terveystalouksmallissa käytettyjen muuttujien tai niiden arvojen muuttaminen tavalla, jota mallin laatijat eivät ole mallia rakentaessaan huomioineet, edellyttää mallin tulosten johdonmukaisuuden perusteellista tarkastamista. Siinä tapauksessa, että edellä mainittu tarkastaminen on jäänyt tekemättä ja mallin johdonmukaisuus ottamatta huomioon on lähes väistämätöntä, että malli on rikkoontunut. Tähän viittaisi se, että Fimean tekemässä analyysissä myöhempien linjojen lääkehoidon kustannukset ovat lisääntyneet D+VMP -hoidon osalta alkuperäisestä (verrokkien myöhempien linjojen lääkehoidon kustannukset pysyvät samoina), vaikka kuolleisuuden kasvaessa ja kaikkien potilaiden ollessa etenemisvapaassa terveydentilassa hoidon kustannusten olisi tullut pienentyä.

Edellä esitetyn perusteella Fimean olisi tullut analyseissään skaalata alaspäin myös etenemisvapaassa taudin tilassa vietettyä aikaa kuolleisuutta vastaavalla tavalla. Vaikka mainittu mallin rajoite koskee myös alkuperäistä analyysiä, sen aiheuttama vinouma eri terveydentilassa olevien potilaiden välillä jää merkittävästi vähäisemmäksi (etenevässä taudin tilassa ei ole potilaita ainoastaan viimeisten 2,2 vuoden aikana, jolloin elossa olevien potilaiden kokonaismäärä on hyvin vähäinen).

Fimea päätyy johtopäätöksissään siihen, että valmisteesta tulisi antaa merkittäviä alennuksia jotta arvioitu hoitoyhdistelmä olisi kustannusvaikuttavaa. Johtopäätös perustuu Fimean tekemiin laskelmiin, jotka perustuvat tämänhetkisiin tukkuohjehintoihin. Tehty johtopäätös ei ota kuitenkaan huomioon sitä, että sairaalalääkkeiden kilpailutuskierron ja esimerkiksi riskinjakosopimusten pohjalta hintaero tukkuhintaan on jo lähtökohtaisesti merkittävä.

D-VMP-hoidon ja lenalidomidi+deksametasoni (Rd)-hoidon suhteellinen vaikutus

Fimean näkemyksen mukaan D-VMP-hoidon suhteellista vaikutusta verrattuna Rd-hoitoon ei ole esitetty luotettavasti. Janssen on Fimean pyynnöstä toimittanut verkostometa-analyysin, jossa on vertailtu D-VMP-hoitoa Rd-hoitoon. Verkostometa-analyysi on toteutettu asianmukaisesti, mutta Fimean mukaan analyysin näytön aste on erittäin matala. Näin ollen verkostometa-analyysiin perustuvien tulosten painoarvon päätöksenteossa tulisi Fimean mukaan olla vähäinen vähäinen.

Verkostometa-analyysin mukaan D-VMP-hoito pidentää taudin etenemisvapaata elossaoloaikaa todennäköisemmin kuin RD-hoito. Janssenin toteuttaman verkostometa-analyysin lisäksi Dimopoulos ym. julkaisi vakioituneen epäsuoran vertailun vuonna 2018 ASH-kongressissa ja Blommstein ym. julkaisi artikkelin

verkostometa-analyysistä vuonna 2019. Molemmissa analyyseissa päädyttiin samaan tulokseen, kuin Janssen tekemässä verkostometa-analyysissä, D-VMP-hoito pidentää taudin etenemisvapaata elossaoloaikaa todennäköisemmin kuin Rd-hoito. (Dimopoulos 2018, Blommstein 2019.)

Daratumumabilla on tehty myös suora vertailu Rd-hoitoon. MAYA-tutkimuksessa on vertailtu D-Rd-hoitoa Rd-hoitoon. Tulosten mukaan D-Rd-hoito lisää potilaiden taudin etenemisvapaata elossaoloaikaa merkittävästi verrattuna Rd-vertailuhoitoon. Daratumumabin lisääminen yhdistelmään estää taudin etenemistä Rd-hoitoa pidempään. (Facon 2018.)

Janssen-Cilag Oy:n puolesta,

Minna Karppinen

Nordic HEMAR Manager

External Affairs, Nordics

Sari Vanhatupa

Nordic Medical Advisor Hematology

Medical Affairs, Nordics

Lähteet

Blimark CH, et al., Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2018 Mar;103(3):506-513.

Blommstein H, et al. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation - A Network Meta-analysis. *Journal of the European Hematology Association* 2019.

Dimopoulos M, et al. A Matching-adjusted Indirect Treatment Comparison of Daratumumab-Bortezomib Melphalan-Prednisone Versus Lenalidomide-Dexamethasone Continuous, Lenalidomide-Dexamethasone 18 Months, and Melphalan-Prednisone-Thalidomide. ASH poster 2018.

Dimopoulos M, et al. One-Year Update of a Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) in Patients (Pts) with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Alcyone. Oral presentation 156, ASH-congress 2018, San Diego, CA, USA.

Facon et al., Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Ineligible for Transplant (MAIA). Late breaking abstract , ASH-congress 2018, San Diego, USA.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). 22.3.2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf

Liwing J, et al. Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population. *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 684–693.

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

Usmani SZ, et al., Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 7;128(1):37-44.