

JULKAISTU NUMEROSSA 4/2016
TEEMAT

Uudet lääkkeet muuttavat myelooman hoitoa

Raija Silvennoinen, Esa Jantunen / Julkaistu 2.12.2016



Viisi uutta myeloomalääkettä on saanut tai on saamassa myyntiluvan EU:n alueelle vuosina 2015–2016. Tutkimuksia näillä lääkkeillä on tehty eniten toisessa tai sitä myöhemmässä hoitolinjassa. Uutuuslääkkeet ovat kalliita, ja niiden hoidollinen asema on vasta muotoutumassa. Erityisesti korkean riskin potilaille tarvitaan uusia lääkehoitoja.

Multipeli myelooma on plasmakomponenttien syöpäsairaus. Luuytimessä esiintyy klonaalisten plasmakomponenttien kertymiä. Veressä ja/tai virtsassa todetaan plasmakomponenttien tuottamaa paraproteiinia. Kliinisinä ilmentyminä esiintyy anemiaa ja luustokipuja, jopa patologisia murtumia. Osalla potilaista on munuaisten vajaatoimintaa ja

hyperkalsemiaa.

Myelooman ilmaantuvuus on viime vuosikymmeninä lisääntynyt. Nykyään tauti todetaan maassamme yli 400 potilaalla vuosittain. Mediaani-ikä on diagnoosivaiheessa noin 70 vuotta. Tauti on harvinainen alle 50-vuotiailla.

Nykykäsityksen mukaan oireista myeloomaa edeltää vuosien tai jopa vuosikymmenten ajan tila, jossa plasmasoluklooni on vakaa ja veressä tai virtsassa todetaan vain vähän kasvainsolujen tuottamaa paraproteiinia, mutta henkilö on oireeton. Tätä vaihetta kutsutaan nimellä MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) ja useimmiten se jää toteamatta. Plasmasolukloonin uudet geneettiset muutokset saattavat sittemmin johtaa hoitoa vaativaan oireiseen myeloomaan.

Myelooman ennuste on parantunut

Myelooman hoito on kokenut voimakkaan muutoksen 1990-luvulta lähtien. Ensin autologisesta kantasolujensiirrosta tuli nuorempien potilaiden standardihoito ensilinjan hoidon jälkeen. 2000-luvun alkupuolella tuli käyttöön useita uusia lääkkeitä kuten talidomidi, bortetsomibi ja lenalidomidi. Nämä ovat selvästi parantaneet taudin ennustetta.

Nuorempien hyvän ennusteen potilaiden mediaanielinaika on jo 8–10 vuotta diagnoosista, mutta korkean riskin potilailla vain 2–3 vuotta. Iäkkäämpien potilaiden ennuste on parantunut hitaammin. Tämä johtuu osittain siitä, että he sietävät hoitoja huonommin. Lisäksi heillä on muita sairauksia, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Viimeisen vuoden aikana Euroopan komissio on hyväksynyt myeloomapotilaiden hoitoon peräti neljä uutta myeloomalääkettä, ja viidennen myyntilupaa Euroopan lääkevalmistekomitea on puoltanut syyskuussa (**taulukko 1**). Ne tulevat todennäköisesti muuttamaan merkittävästi potilaiden hoitoa lähivuosina. Ennusteen parantuminen on todennäköistä, lääkekustannusten kasvu varmaa.

Taulukko 1. Uudet myelooman hoitoon tulleet lääkkeet virallisine käyttöaiheineen.

Lääke	Myyntilupa	Hyväksytty käyttöaihe
Panobinostaatti Farydak 10 mg, 15 mg, 20 mg kova kapseli	28.8.2015	Farydak on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa uusiutunutta ja/tai refraktorista multippleliä myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori.
Karfiltsomibi Kyprolis 10 mg, 30 mg, 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten	19.11.2015	Kyprolis yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa on tarkoitettu multipplelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.
Daratumumabi Darzalex 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten	20.5.2016	Darzalex on tarkoitettu monoterapiana relapoituneen ja hoitoon reagoimattoman multipplelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.
Elotutsumabi Empliciti 300 mg, 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten	11.5.2016	Empliciti on tarkoitettu yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa multipplelin myelooman hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.
Iksatsomibi Ninlaro 2,3, 3, 4 mg kova kapseli	CHMP* päätös 15.9.2016	Ei vielä Euroopan komission hyväksyntää (10.11.2016).

*CHMP = Euroopan lääkevalmistekomitea (Committee for Medicinal Products for Human Use)

Panobinostaatti

Panobinostaatti (kauppanimi Farydak) on ensimmäinen myelooman hoitoon hyväksytty pan-deasetylaasin estäjä. Tutkimuksissa sitä on annettu yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa. Panobinostaatin annos on ollut 20 mg perorallisesti kuutena annoksena yhtä 21 vuorokauden hoitosykliä kohden.

Panorama 1 -tutkimuksessa panobinostaattia saaneilla oli neljä kuukautta pidempi aika taudin etenemiseen kuin lumetta, bortetsomibia ja deksametasonia saaneella vertailuryhmällä (12 kk vs. 8 kk). Kokonaiselinajassa oli myös neljän kuukauden ero (34 kk vs. 30 kk), mikä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Haittavaikutuksina ilmaantui trombosytopeniaa, ripulia ja uupumusta.

Farydakilla ei ole tällä hetkellä Kela-korvattavuutta. Sitä ei liene käytetty maassamme hoitotutkimusten ulkopuolella.

Karfiltsomibi

Karfiltsomibi (Kyprolis) on toisen polven proteasominestäjä. ASPIRE-tutkimuksessa karfiltsomibia annettiin yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa ja verrattiin potilaisiin, jotka saivat lenalidomidia ja deksametasonia. Karfiltsomibi aloitettiin tässä tutkimuksessa annoksella 20 mg/m² päivinä 1, 2 (1 sykli) jatkaen annoksella 27 mg/m² kuusi annosta neljän viikon syklissä. Sykleissä 13–18 annostelu oli päivinä 1, 2, 15 ja 16.

Karfiltsonibia annettiin 18 syklin ajan. Aika myelooman etenemiseen oli 8 kuukautta pidempi karfiltsonibihoitoa saaneilla (26 kk vs. 18 kk). Kahden vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta elossa oli enemmän karfiltsonibihoitoa saaneita (73 % vs. 65 %). Karfiltsonibihoitoa saaneilla raportoitiin haittavaikutuksina vertailuryhmää enemmän ripulia, uupumusta, yskää, kuumetta, ylähengitystieinfektioita, lihaskrampeja ja hypokalemiaa. Karfiltsonibiin ei näyttänyt liittyvän neuropatiaa samalla tavalla kuin bortetsomibiin usein liittyy.

Karfiltsonibia on sittemmin tutkittu myös ensilinjan hoitona yhdistettynä lenalidomidiin ja deksametasoniin. Hoitovasteen saaneiden osuudet ovat olleet suurempia kuin aiemmilla ensilinjan hoidoilla, mutta seuranta-ajat ovat toistaiseksi varsin lyhyitä.

Karfiltsonibia on tutkittu toisen linjan hoidossa myös yhdessä syklofosfamidin ja deksametasonin kanssa. Pohjoismaisella myeloomaryhmällä on menossa tutkimus, jossa autologisen kantasolujensiirron saaneille annetaan taudin uusiutuessa tai edetessä karfiltsonibia, syklofosfamidia ja deksametasonia. Potilaalle tehdään toinen autologinen siirto, minkä jälkeen osa potilaista satunnaistetaan saamaan karfiltsonibia ylläpitohoitona.

Karfiltsonibia on myös verrattu bortetsomibiin satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa molemmissa ryhmissä käytettiin lisäksi deksametasonia (Endeavor). Tässä tutkimuksessa karfiltsonibi osoittautui annoksella 56 mg/m² selvästi bortetsomibia tehokkaammaksi uusiutuneessa tai refraktaarissa (hoitoon huonosti reagoiva) myeloomassa. Aika taudin etenemiseen oli 19 kuukautta karfiltsonibiryhmässä ja 9 kuukautta bortetsomibiryhmässä.

Karfiltsonibi on epäilemättä hyödyllinen lisä myeloomapotilaan kokonaishoitoon. Korkean sytogeneettisen riskin potilailla tämä voisi tarkoittaa karfiltsonibin käyttöä toisessa hoitolinjassa. Käytössä on kuitenkin huomioitava hoidon käytännön toteutus, ennen muuta suuri laskimonsisäisten infuusioiden määrä kuten myös korkeat hoitokustannukset.

Daratumumabi

Daratumumabi (Darzalex) on ensimmäinen CD38-antigeeniin kohdistuva monoklonaalinen vasta-aine. CD38 esiintyy terveiden ja sairaiden plasmajen pinnalla, mutta myös punasoluissa ja jopa keuhkokudoksessa. Tämä selittää osan hoidon haittavaikutuksista. Daratumumabihoitoon yhdistetään kortikosteroidi infuusioreaktioiden ehkäisemiseksi.

Daratumumabia tutkittiin monoterapiana 72 potilaalla sopivan annostelun löytämiseksi annosvälillä 8–16 mg/kg. Potilaat olivat aiemmin saaneet keskimäärin neljää aiempaa hoitolinjaa. Potilaista 64 %:lla tauti oli jo refraktaari sekä bortetsomibille että lenalidomidille. Annosta 16 mg/kg saaneista potilaista kokonaisvasteen sai 36 %, ja aika taudin etenemiseen oli keskimäärin 5,6 kuukautta. Vasteen saaneista potilaista 65 % säilytti vasteen vähintään 12 kuukautta. Yleisimpiä haittoja olivat pneumonia ja trombosytopenia.

SIRIUS-tutkimus toisti daratumumabimonoterapian tulokset 106 potilaalla. He olivat saaneet aiemmin

keskimäärin viisi aiempaa hoitolinjaa, ja 95 % potilaista oli refraktaareja viimeisimmälle proteasomiestäjälle tai immunomodulatoriselle lääkkeelle. Kokonaisvasteiden määrä oli 29 % ja keskimääräinen aika taudin etenemiseen oli 3,7 kuukautta.

CASTOR-tutkimuksessa potilaita, joiden tauti oli uusiutunut, satunnaistettiin saamaan kahdeksan sykliä joko daratumumabia bortetsomibiin ja deksametasoniin yhdistettynä tai pelkästään bortetsomibia ja deksametasonia. Daratumumabia saaneilla kokonaisvasteita oli enemmän (82,9 % vs 63,2 %). 12 kuukauden kohdalla daratumumabiryhmässä 60,7 %:lla tauti ei ollut edennyt verrattuna 26,9 %:iin vertailuryhmässä.

POLLUX-tutkimuksessa satunnaistettiin vähintään yhtä aiempaa hoitolinjaa saaneet potilaat saamaan joko daratumumabia lenalidomidiin ja deksametasoniin yhdistettynä tai lenalidomidia ja deksametasonia. Kun seuranta-aika oli keskimäärin 13,5 kuukautta, daratumumabia saaneista potilaista 18,5 %:lla tauti eteni tai potilas kuoli. Vertailuryhmässä näin kävi 41 %:lle. Riskisuhde oli 0,37 (95 %:n luottamusväli 0,27–0,52). Tämä tulos on yksi parhaista raportoiduista myeloomapotilaiden myöhemmän vaiheen tutkimuksista. Tässä tutkimuksessa potilaat olivat saaneet keskimäärin vain yhtä aiempaa hoitoa, kun muissa tutkimuksissa mediaani oli kaksi hoitolinjaa.

Elotutsumabi

Elotutsumabi (Empliciti) on toinen myyntiluvallinen monoklonaalinen vasta-aine myelooman hoitoon. Yksinään annettuna elotutsumabi ei tehoa myeloomaan. Keskeinen satunnaistettu elotutsumabitutkimus on Eloquent-2, johon otettiin potilaita, joiden tauti oli uusiutunut. Tutkimuksessa verrattiin keskenään elotutsumabia ja lumetta lenalidomidiin ja deksametasoniin yhdistettynä. Potilaat olivat saaneet keskimäärin kaksi aiempaa hoitolinjaa ja 35 %:lla ei ollut vastetta edelliselle hoidolle.

Keskimääräinen aika taudin etenemiseen oli elotutsumabiryhmässä 19 kuukautta ja vertailuryhmässä 15 kuukautta. Kokonaisvasteita saavutettiin vastaavasti 79 %:lla ja 66 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittoja olivat lymfopenia, neutropenia, uupumus ja pneumonia. Infuusioreaktiot ovat harvinaisempia ja laadultaan lievempiä kuin daratumumabilla.

Iksatsomibi

Iksatsomibi (Ninlaro) on ensimmäinen suun kautta otettava proteasomiestäjä. Sitä on verrattu lenalidomidiin ja deksametasoniin yhdistettynä pelkkään lenalidomidiin ja deksametasoniin toisen ja kolmannen linjan hoitona. Iksatsomibin annos on ollut 4 mg kerran viikossa 28 päivää kestävänsä syklin päivinä 1, 8 ja 15.

Aika taudin etenemiseen oli iksatsomibiryhmässä 20 kuukautta ja vertailuryhmässä 14,6 kuukautta. Myös korkean riskin potilaat, joilla on kromosomi 17:n lyhyen haaran puutos, hyötyivät hoidosta. Tämän hoidon merkittävä etu on annostelu suun kautta. Haittavaikutuksia ovat ihottuma, trombosytopenia, ripuli, mutta harvoin neuropatia. Euroopan lääkevalmistekomitea (CMHP) on suosittanut myyntiluvan myöntämistä Ninlaro-valmisteelle syyskuussa.

Pohjoismaissa on lähikuukausina alkamassa vaiheen 2 tutkimus, jossa myeloomapotilaat saavat ensilinjassa iksatsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää. Sen jälkeen tehdään autologinen kantasolujensiirto ja annetaan konsolidaatiohoito samalla yhdistelmällä. Ylläpitohoitoon käytetään joko iksatsomibin ja lenalidomidin yhdistelmää tai pelkkää lenalidomidia.

Mitä terveystaloudellinen analyysi oikeasti kertoo?

Fimea on tehnyt karfilsomibista, daratumumabista ja elotutsumabista uusien sairaalaympäristössä käytettävien lääkkeiden nopean arvion. Daratumumabia arvioitaessa vaiheen 3 tulokset eivät vielä ilmeisesti olleet käytettävissä. Arviot keskittyvät budjettivaikutuksen arviointiin. Uudet lääkkeet eivät välttämättä korvaa aiempia, vaan osa potilaista saa uusia lääkkeitä jo aiempien käytössä olevien lisäksi, mikä lisää hoidon kokonaiskustannuksia. Tämä vaikeuttaa budjettivaikutusten arviointia. Budjettivaikutuksen arviointi on hyvin yksipuolinen tapa arvioida vaikeasti sairaiden potilaiden hoitoja eikä se ole keskeinen osa lääkärin eetosta.

Fimean arvioinneissa ei oteta kantaa siihen, kenelle uusia lääkkeitä olisi perusteltua antaa. Suomen Hematologiyhdistyksen syyskoulutuspäivillä äänestettiin, kenen tulisi päättää kalliiden myeloomalääkkeiden käytöstä. Vastaajista Suomen Myeloomaryhmää äänesti 57 %, Fimeaa 36 % ja Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriötä 7 %.

Hallituksen lääkesäästöpakettiin liittyvät asetusmuutokset annetaan tämän vuoden lopussa. Asetusluonnoksen perusteella lääkkeen valinnan tulee perustua ensisijaisesti tutkimusnäyttöön, minkä arviointia suhteessa lääkkeen hintaan ei voisi tehdä kukaan muu kuin lääkäri. Asia on herkkä, ja vastuunottoa pallotellaan puolin ja toisin. Onko lääkäristä tullut kirstunvartija, jonka tehtävä ei ole enää keskittyä miettimään perusteltua hoitoa potilaalle, vaan pitää sairaanhoitopiirin ja Suomen talous kunnossa? Käytettävissämme on nyt runsaasti tutkimusnäyttöä uusista tehokkaista, mutta kalliista myeloomalääkkeistä. Tutkimustuloksista olisi koetettava löytää kustakin hoidosta parhaiten hyötyneet alaryhmät. Tehotuloksiin tulee suhteuttaa hoidon haittavaikutukset, hoidon keskeytykset, elämänlaatuanalyysit, hoidon käytännöllisyys ja kustannukset.

Suomen Myeloomaryhmä haluaisi tehdä yhteistyötä Fimean ja poliittisten päättäjien kanssa uusien lääkehoitojen mahdollistamiseksi. Lääkeyhtiöiden on tultava vastaan uusien lääkkeiden hinnan alennuksin ja riskinjakosopimuksin, jotta näitä lääkkeitä voitaisiin käyttää kliinisten lääketutkimusten ulkopuolella.

Etenkin korkean riskin myeloomapotilaat voisivat hyötyä uusista lääkkeistä

Ensisijaisesti näistä uusista kalliista lääkkeistä voisivat hyötyä korkean riskin myeloomapotilaat, jotka muodostavat diagnoosivaiheessa noin 15 % potilaista. Näillä potilailla kyseiset lääkkeet voisivat olla toisen linjan hoitona yhdistelmä-lääkityksenä. Myeloomapotilaiden enemmistöllä pärjätään pitkälti yksinkertaisemmillä ja kokonaistaloudellisesti edullisemmillä hoidoilla.

Biomarkkereita tarvitaan ennakoimaan lääkevastetta. Suomen molekyyli-lääketieteen instituutissa tutkitaan parhaillaan myelooman lääkeherkkyydestä sita, kuinka potilasnäytteissä tehdyn lääketestauksen tulokset

soveltuisivat käytännön hoitovalintoihin. On myös hyvä muistaa, että osalle nuoremmista myeloomapotilaista toinen autologinen kantasolujensiirto on varsin tehokas ja ennen kaikkea kustannustehokas hoitomuoto.



Raija Silvennoinen

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
HYKS ja KYS
Suomen Myeloomaryhmän päätutkija



Esa Jantunen

Dosentti, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS

LISÄÄ AIHEESTA

KIRJALLISUUTTA

Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label multicentre study. **Dimopoulos MA, ym.** Lancet Oncol 2016; 17: 27–38.

Dimopoulos MA, ym. **Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma.** N Engl J Med 2016; 375: 1319–1331.

Ekholm V. **Asetusmuutos kasvattaisi lääkärin vastuuta lääkemenoista.** Suom Lääkäril 2016; 71(40): 2480–1.

Lokhorst HM, ym. **Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma.** N Engl J Med. 2015; 373: 1207–1.

Lonial S, ym. **Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma.** N Engl J Med 2015; 373: 621–631.

Lonial S, ym. **Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial.** Lancet 2016; 387: 1551–60.

Moreau P, ym. **Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma.** N Engl J Med 2016; 374: 1621–1634.

Palumbo A, ym. **Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma.** Engl J Med 2016; 375: 754–766.

San Miguel JF, ym. **Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicenter, randomized double-blind phase 3 trial.** Lancet Oncol 2014; 15: 1195–1206.

Stewart AK, ym. **Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma.** Engl J Med 2015; 372: 142–152.

