

# Alexionin vastaus FIMEAn julkaisemaan arviointikoosteeseen Soliris-valmisteesta (ekulitsumabi) NMOSD:n hoidossa

- 1. Ekulitsumabihoidolla on osoitettu olevan jonkin verran hyötyä NMOSD-relapsien määrän vähenemisessä. Kyseisen hyödyn suuruus jää kuitenkin hieman epäselväksi johtuen siitä, että myös lumeryhmässä relapsit vähenivät oleellisesti tutkimusta edeltävään aikaan verrattuna. Lisäksi relapsien diagnostiikkaan ei ole yksiselitteisiä kriteerejä, vaan relapsin määritelmä riippui siitä, tekikö arvon hoitava lääkäri reaaliaikaisesti vai itsenäinen arviointiryhmä retrospektiivisesti.**
  - a. PREVENT-tutkimuksen tutkimusasetelma oli edistyksellinen: tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu. Tästä syystä tutkimustuloksia on pidettävä erittäin luotettavina. Tämä oli selvästi myös maailman arvostetuimpiin lääketieteellisiin julkaisuihin kuuluvan New England Journal of Medicinen kanta, sillä se hyväksyi ja julkaisi tutkimuksen.
  - b. Käytetyn vakiomuotoisen tilastollisen mallin mukaan etu oli erittäin merkitsevä ekulitsumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen. Lisäksi Coxin suhteellisen vaaran malli osoitti riskisuhteen olevan 0,06 (95 %:n luottamusväli 0,02–0,20) eli relapsiriski pieneni 94 %. Ekulitsumabiryhmässä relapseja ilmeni kolme (3 %), kun taas lumelääkeryhmässä relapseja ilmeni kaksikymmentä (43 %). Mielestämme ekulitsumabin hyödyt on PREVENT-tutkimuksessa osoitettu selkeästi.
  - c. Lumelääkeryhmälle sallittiin samanaikainen immunosuppressiohoito. Näistä potilaista 72 % sai kyseistä hoitoa tutkimuksen aikana ja 28 % sai vain lumelääkettä ilman immunosuppressiohoitoa. Näin ollen suurin osa lumelääkepotilaista sai tavanomaista hoitoa.
  - d. Arviointilautakunta arvioi kaikki raportoidut relapsit, ja vahvistetut relapsit muodostivat perustan tutkimuksen päätetapahtumalle. Arviointilautakunnan käyttäminen on normaali menettely monissa tämäntyyppisissä kliinisissä tutkimuksissa, jotta relapsit voidaan määrittää mahdollisimman johdonmukaisesti ja puolueettomasti. Lääkäriin määrittelemät relapsit eivät olleet tutkimuksen päätetapahtuma, ja ne tulee jättää huomiotta mainituista syistä.
- 2. Ekulitsumabihoidolla ei ole osoitettu vaikutusta potilaiden toimintakykyyn (EDSS, mRS ja HAI) tai elämänlaatuun (EQ-5D).**
  - a. Hierarkkiseen järjestykseen asetettuja toissijaisia päätetapahtumia oli kuusi: vahvistettujen vuotuisten relapsien määrä sekä EDSS-pisteiden, mRS:n, HAI:n, EQ-5D-3L:n ja EQ-5D-3L-indeksin muutos lähtötilanteesta. Alkuperäisen tilastollisen analyysin suunnitelman mukaan EDSS-pisteet arviointiin ensin, ennen vuotuisten relapsien määrää. EDSS-pisteiden muutos lähtötilanteesta ei ollut tilastollisesti merkitsevä, eikä protokollan mukaan siis tehty muita tilastollisia vertailuja.

- b. mRS:n, HAI:n, EQ-5D VAS:n ja indeksin pisteissä havaittiin kuitenkin suurempaa paranemista (kaikki 95 %:n luottamusvälin sisällä) ekulitsumabilla verrattuna kontrolliryhmään. Katso alla olevaa taulukkoa lähteestä Pittock et al 2019.

**Table 2. Efficacy End Points.\***

End Point	Ecuzumab (N=96)	Placebo (N=47)	Hazard or Rate Ratio or Difference (95% CI)†	P Value
<b>Primary end point</b>				
First adjudicated relapse — no. (%)	3 (3)	20 (43)	0.06 (0.02 to 0.20)	<0.001
<b>Secondary end points</b>				
Adjudicated annualized relapse rate (95% CI)	0.02 (0.01 to 0.05)	0.35 (0.20 to 0.62)	0.04 (0.01 to 0.15)	<0.001
<b>Mean change from baseline</b>				
Score on EDSS‡	-0.18±0.81	0.12±0.95	-0.29 (-0.59 to 0.01)	NA
Score on modified Rankin scale§	-0.24±0.72	0.09±0.75	-0.32 (-0.57 to -0.06)	NA
Score on Hauser Ambulation Index¶	-0.39±1.08	0.51±1.61	-0.87 (-1.32 to -0.42)	NA
Score on EQ-5D-3L visual analogue scale	5.42±18.53	0.57±16.39	6.43 (0.63 to 12.23)	NA
Score on EQ-5D-3L index	0.05±0.18	-0.04±0.21	0.09 (0.02 to 0.15)	NA

\* Plus-minus values are means ±SD. Analyses are based on data from the modified intention-to-treat population for all end points. Hypothesis testing comparing ecuzumab with placebo was performed with the use of a fixed-sequence hierarchical testing procedure that included the primary end point and the six secondary efficacy end points in the order shown in the table and described in the Statistical Analysis section. No inferences can be drawn from the results after the failure of statistical significance in the hierarchy, as indicated by not applicable (NA).

† The hazard ratio (for the primary end point), rate ratio (for the annualized relapse rate), and the difference in the least-squares mean value (for the remaining end points) is for the ecuzumab group as compared with the placebo group.

‡ Scores on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) range from 0 (no disability) to 10 (death).

§ Scores on the modified Rankin scale range from 0 (no disability) to 6 (death).

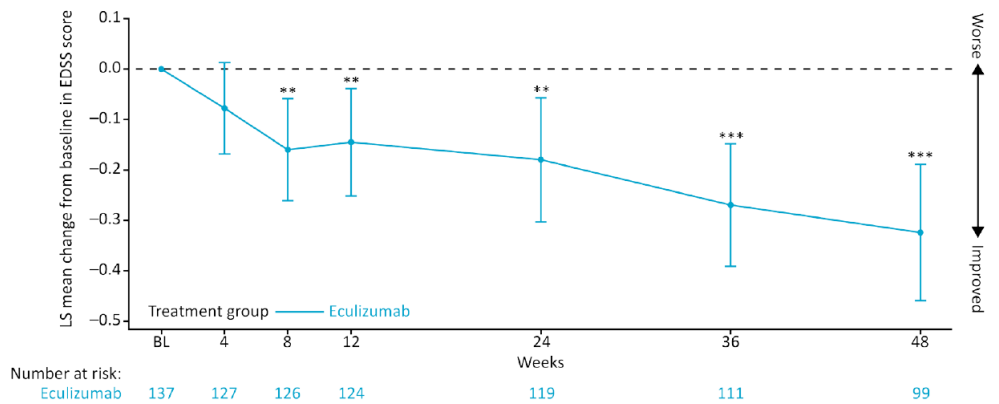
¶ Scores on the Hauser Ambulation Index range from 0 to 9, with higher scores indicating decreased independent ambulation.

|| Scores on the European Quality of Life 5-Dimension 3-Level (EQ-5D-3L) visual analogue scale range from 0 to 100. Summary index scores on this scale range from <0 to 1. Higher scores on each component indicate better health status.

- C. Alexion teki lisäanalyseja toimintakyvyn rajoittuneisuuden vuotuisesta etenemisestä Tanskan lääkeneuvoston pyynnöstä. Vuotuinen muutos EDSS-pisteissä lähtötilanteesta tutkimuksen loppuun analysoitiin. Ekulitsumabiryhmässä paraneminen oli -0,1 EDSS-pistettä vuodessa (95 %:n luottamusväli: -0,26; 0,06). Lumelääkeryhmässä sen sijaan havaittiin heikkenemistä +0,63 EDSS-pisteellä vuodessa (95 %:n luottamusväli: -0,17; 1,43). Vuotuisen muutoksen ero on siis -0,73 EDSS-pisteen (95 %:n luottamusväli: -1,55; 0,09) paraneminen ekulitsumabiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. EDSS-toimintakyvyn heikkenemistä pitkällä aikavälillä käsiteltiin ECTRIMS-kongressissa syyskuussa 2020 (Wingerchuk DM et al 2020). Ekulitsumabilla hoidettujen potilaiden EDSS-pisteet paranivat jatkuvasti vuoden aikana.

## TRENDS TOWARD IMPROVEMENT IN DISABILITY OUTCOMES WERE MAINTAINED WITH LONG-TERM ECULIZUMAB TREATMENT

Change from eculizumab baseline in EDSS score over time through 1 year in the PREVENT and OLE combined eculizumab group<sup>a</sup>



\*\* and \*\*\* represent the two-sided nominal p value of 0.01 and 0.001, respectively  
<sup>a</sup>The LS mean, 95% CI and p value are from a restricted maximum likelihood based repeated-measures analysis of change from eculizumab baseline, testing whether the LS mean change equals 0. The repeated-measures model included terms of visit and baseline score. OLE visit weeks 26, 40 and 52 are shown as weeks 24, 36 and 48, respectively  
 7 BL, baseline; CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; LS, least-squares; OLE, open-label extension

### Näöntarkkuus

Protokolla ekulitsumabin arvioinnista NMOSD:n hoidossa edellyttää tietoja ekulitsumabin vaikutuksista näöntarkkuuteen PREVENT-tutkimuksessa 6 pisteen asteikolla perustuen Snellenin taulun lukemiin. PREVENT-tutkimuksessa KFS-näöntarkkuuspisteet kerättiin osana EDSS-arviointia. Osiokohtaisia pisteitä ei ole julkaistu aiemmin, mutta tulokset esitetään alla olevassa taulukossa, joka sisältyy omaan aineistoon.

Tanskan lääkeneuvoston pyynnöstä Alexion analysoi vuotuista muutosta KFS-näöntarkkuuspisteissä. Molempien ryhmien KFS-näöntarkkuuspisteet paranivat vuosittain: -0,6 pistettä vuodessa [95 %:n luottamusväli: -0,92; -0,36] ekulitsumabiryhmässä ja -0,4 pistettä vuodessa [95 %:n luottamusväli: -0,82; 0,07] lumelääkeryhmässä. Ero vuotuisissa muutoksissa lähtötilanteesta tutkimuksen loppuun osoittaa, että paraneminen oli numeerisesti suurempaa ekulitsumabiryhmässä (-0,3; 95 %:n luottamusväli: -0,78; 0,26).

### TAULUKKO TULOSTEN VERTAILU: NÄÖNTARKKUUS

<b>Määritelmä</b>	<p>Kurtzke Functional System -näöntarkkuuspisteet [10] kerättiin PREVENT-tutkimuksessa ja raportoidaan tässä näöntarkkuuden mittarina. KFS-näöntarkkuuspisteet ovat järjestyslukuja välillä 0–6.</p> <p>0 – Normaali</p> <p>1 – Skotooma, näöntarkkuus (korjattuna) parempi kuin 20/30</p> <p>2 – Huonompi silmä, jossa on skotooma, suurin näöntarkkuus (korjattuna) 20/30–20/59</p> <p>3 – Huonompi silmä, jossa on laajempi skotooma tai kohtalaisia puutoksia kentissä, suurin näöntarkkuus (korjattuna) 20/60–20/99</p> <p>4 – Huonompi silmä, jossa on merkittäviä puutoksia kentissä ja suurin näöntarkkuus (korjattuna) 20/100–20/200; aste 3, ja paremman silmän suurin näöntarkkuus on 20/60 tai alle</p>
-------------------	---

	5 – Huonompi silmä, jonka suurin näöntarkkuus (korjattuna) on alle 20/200; aste 4, ja paremman silmän näöntarkkuus on 20/60 tai alle 6 – Aste 5 ja paremman silmän suurin näöntarkkuus on 20/60 tai alle			
<b>Menetelmät</b>	Vuotuinen muutos KFS-näöntarkkuuspisteissä lähtötilanteesta tutkimuksen loppuun määritettiin ITT-populaatiossa. 95 %:n luottamusväli ryhmien vuotuisten muutosten keskiarvoille laskettiin <i>Studentin t-jakaumalla</i> . 95 %:n luottamus hoitoryhmien väliselle erolle arvioitiin käyttämällä t-jakaumaa, ja keskivirhe arvioitiin Satterthwaiten approksimaatiolla. Erillisiä tuloksia KFS-näöntarkkuuspisteistä PREVENT-tutkimuksessa ei ole aiemmin julkaistu, mutta sisältyvät omaan aineistoon ja esitetään tässä.			
<b>Tulokset</b>				
<b>Tilastotieto</b>	<b>Hoitoryhmä</b>	<b>n</b>	<b>Havainto</b>	<b>Luottamusväli [p-arvo]</b>
KFS-näöntarkkuuspisteet. Vuotuinen muutos lähtötilanteesta*	Ekulitsumabi	96	-0,6	CI 95 %: -0,92; -0,36
	Lumelääke	47	-0,4	CI 95 %: -0,82; 0,07
	Ero		-0,3	CI 95 %: -0,78; 0,26

Lyhenteet: ANCOVA – Analysis of co-variance (kovarianssianalyysi), CI – confidence interval (luottamusväli), KFS – Kurtzke Functional System (Kurtzken toiminnallinen järjestelmä), LSM – Least Square Means (pienimpien neliöiden keskiarvot)

\*Ei julkaistu aiemmin. Lähde: Alexion Pharmaceuticals, Inc. ECU-NMO-301 Final Analysis. Table 410 Annual change in Visual KFS score at the End of study. Full analysis set.

### 3. Myöskään vaikutusta elossaoloaikaan ei tiedetä.

- a. Tutkimusta ei suunniteltu osoittamaan eroa kokonaiseelossaolossa, joka ei myöskään ollut tutkimuksen päätetapahtuma.
- b. NMOSD:ssä relapsit johtavat neurologiseen haittaan, eivät ennenaikaiseen kuolemaan. Nykyajan terveydenhuollon ansiosta NMOSD-potilaat elävät pidempään sairauden ja neurologisten haittojen, kuten halvaantumisen ja sokeuden, kanssa – vaikka myös relapsit voivat aiheuttaa hengenvaarallisia oireita.
- c. NMOSD:n aiheuttaman kuoleman syitä ovat pääasiassa servikaalisen myeliitin aiheuttama hengitysvajaus (Wingerchuk et al 2003), monielinvaurio ja pitkäaikainen neliraajahalvaus (Kessler et al. 2017). Vaikka NMOSD:n kuolleisuusaste on nykyarvioissa parantunut vanhemmista tutkimuksista, mikä voi johtua varhaisemmasta diagnosoinnista ja hoidosta (Jarius et al 2014), korkealaatuisia tietoja on saatavilla rajoitetusti. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, johon osallistui 427 NMOSD-potilasta kahdelta yhdysvaltalaiselta klinikalta, sairauden keskimääräinen kesto oli 6,9 vuotta kuolinhetkellä ja vuotuinen kuolleisuusaste oli 0,68 kuolemaa 100:aa potilasvuotta kohden (Mealy et al. 2018). Yleinen kuolleisuusaste oli 7 % (n = 30), mutta kuolleisuusaste oli korkeampi niiden potilaiden keskuudessa, jotka olivat afrikkalaista syntyperää (15,4 %, p < 0,0001) (Mealy et al 2018).

**4. Ekulitsumabihoito on erittäin kallista: yhden potilaan hoitaminen maksaa noin puoli miljoonaa euroa vuodessa.**

- a. Koska Soliris on tarkoitettu vain erittäin pienelle määrälle potilaita (Suomessa arviolta <5, jotka kokevat useita relapseja esim. rituksimabihoidossa), joiden hoitovaste ei toteudu, NMOSD:n hoitoon käytettävän Soliris-valmisteiden taloudellinen kokonaisvaikutus on minimaalinen.
- b. Alexion tarjoaa Soliris-valmisteesta innovatiivisen hinnoittelumallin, joka vastaa epävarmuuksiin ensimmäisen 12 kuukauden aikana ilmenevistä relapseista ja huolenaiheisiin taloudellisesta kokonaisvaikutuksesta.
- c. Soliris-valmisteiden arvoa arvioitaessa tulee ottaa huomioon suorat ja epäsuorat kustannukset sellaisten NMOSD-potilaiden osalta, joiden taudinkulku on relapsoiva (esim. sairaalahoidon tarve), sekä suuri riski sokeudesta ja toimintakyvyn heikkenemisestä.

**5. Ekulitsumabihoidon listahinnalla hoito ei ole kustannusvaikuttavaa millään tunnetuilla kriteereillä arvioituna, jos laskelmissa ei huomioida alennuksia tai muita hinnoittelumalleja.**

- a. NMOSD on erittäin harvinainen sairaus, johon ei ole hyväksyttyä hoitoa. Relapsit ovat NMOSD:n yhteydessä ensisijainen toimintakyvyn heikkenemisen syy. Ekulitsumabi pienentää relapsien vuotuista riskiä 94 %. Erittäin harvinaisissa tapauksissa, kun sairauden aiheuttama rasite on suuri, täyttymättömät tarpeet lääkehoidon osalta ovat mittavat eikä hyväksytyjä hoitoja ole, halu rahoittaa kalliita hoitoja kasvaa. Perinteisten kustannusvaikuttavuusarvioiden ei pitäisi olla ainoa perusta rahoituksen arvioinnille erittäin harvinaisten sairauksien kohdalla. Vaikeusasteen, hyväksytyjen hoitojen saatavuuden, harvinaisuuden, työelämää ja elämänlaatua koskevien vaikutusten sekä osoitetun tehokkuuden pitäisi olla yhtä tärkeitä tekijöitä.

**6. Myyntiluvan haltija on ehdottanut hinnoittelumallia ekulitsumabille Suomessa. Tiedot eivät ole julkisia.**

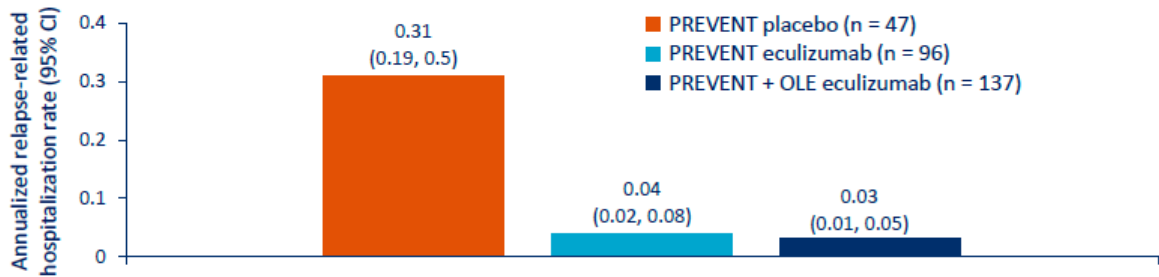
- a. Jos hinnoittelumallista halutaan keskustella, Alexioniin voi ottaa yhteyttä.

**7. PREVENT-tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista luotettavasti arvioida ekulitsumabin vaikutusta relapsien vaikeusasteeseen tai sairaalahoidon tarpeeseen.**

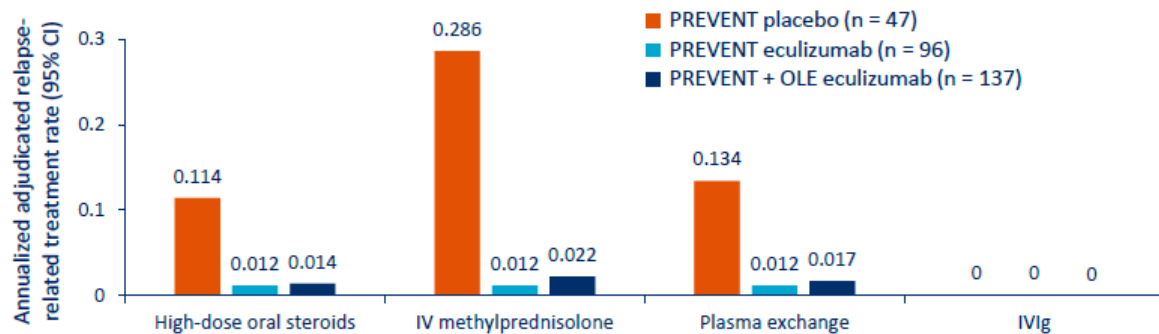
- a. Tietoa sairaala- ja akuuttihoitosta on olemassa (akuuttihoito on sijaismarkkeri relapsien vaikeusasteelle) (Alexionin tiedot, Wingerchuk, ECTRIMS 2020). Katso alla olevaa kaaviota (Wingerchuk et al 2020, poster ECTRIMS-kongressissa).



## Eculizumab reduced hospitalization rates versus placebo<sup>a</sup>



## Eculizumab reduced acute treatment for relapses versus placebo<sup>a</sup>



- b. Sairaalahoidon määrä oli merkitsevästi pienempi ekulitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin: 0,04 (luottamusväli 0,02–0,08) ekulitsumabia saaneilla ja 0,31 (luottamusväli 0,19–0,50) lumelääkettä saaneilla,  $p < 0,0001$ .
- c. Myös akuuttihoiton määrä (IV-metyyliprednisoloni ja plasmanvaihto) oli merkitsevästi pienempi ekulitsumabia saaneilla: IV-metyyliprednisoloni 0,07 vs. 0,42,  $p < 0,0001$ ; plasmanvaihto 0,02 vs. 0,19,  $p = 0,0001$ .
- d. Lisäksi ekulitsumabiryhmässä ilmeni vain kolme relapsia (3 %).

8. **Ekulitsumabin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti rituksimabihoitoa tai ovat saaneet rituksimabia ekulitsumabi-hoidon aloitusta edeltävän kolmen kuukauden aikana.**

- a. Tietojemme mukaan samanaikaisesta rituksimabi- ja ekulitsumabihoidosta ei ole tietoa, ja näiden hoitojen yhdistäminen voisi olla farmakodynamiikan kannalta epätarkoituksenmukaista. Rituksimabi vaikuttaa B-soluihin ja niiden toimintaan kolmen eri immunologisen mekanismin välityksellä, joita ovat komplementista riippuva sytotoksisuus (CDC), vasta-aineista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC) ja suora solujen tuhoaminen.
- b. CDC:n vaikutus riippuu kiertävän komplementin normaaleista määristä ja toiminnasta. Jos ekulitsumabi estää komplementin, in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että rituksimabin aiheuttamasta komplementtivälitteisestä solujen tuhoutumisesta estyy merkittävä osa, noin 90 %. Tämän vuoksi näiden kahden lääkkeen käyttäminen samanaikaisesti ei olisi tarkoituksenmukaista.

**9. Näiden tietojen perusteella ei ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä ekulitsumabin vaikutuksista muihin monoklonaalisiin vasta-aineisiin verrattuna.**

- a. Me uskomme, että luotettavien johtopäätösten vetäminen on mahdollista ekulitsumabista verrattuna muihin tutkittuihin monoklonaalisiin vasta-aineisiin. Äskettäin julkaistussa meta-analyysissä vertailtiin tutkimuksia eri monoklonaalisista vasta-aineista, jotka ovat saatavana tai tulevat pian saataville NMOSD:n hoitoon (Xue et al, 2020). Meta-analyysi käsittää seitsemän tutkimusta, esimerkiksi uudenlaisten monoklonaalisten vasta-aineiden satralitsumabin ja inebilitsumabin rekisteröintitutkimukset sekä muutaman satunnaistetun tutkimuksen rituksimabista ja tosilitsumabista (käyttö NMOSD:n hoidossa on myyntiluvasta poikkeavaa). Tekijät toteavat tietojensa osoittavan, että potilailla, jotka ovat seropositiivisia AQP4-autovasta-aineelle (mainitaan ekulitsumabin käyttöaiheissa), ekulitsumabiin liittyy matalampi relapsiriski kuin muihin tutkittuihin monoklonaalisiin vasta-aineisiin: riskisuhde oli ekulitsumabilla 0,07 (luottamusväli 0,02–0,23,  $p < 0,0001$ ), satralitsumabilla 0,60 ja 0,46 kahdessa tutkimuksessa, inebilitsumabilla 0,31, rituksimabilla 0,46 (ei lumelääkekontrolloitu) ja tosilitsumabilla 0,29 (ei lumelääkekontrolloitu). Rituksimabia koskeneen pienen lumelääkekontrolloidun tutkimuksen riskisuhde ei ollut tilastollisesti merkitsevä tässä meta-analyysissä. Lopuksi todettakoon, että meta-analyysissä relapsien suhteellinen riskin lasku oli 93 % ekulitsumabilla, kun se muiden analysoitujen monoklonaalisten vasta-aineiden osalta oli 40–71 %, mikä on tekijöiden mukaan huomionarvoista.

**10. ECU-NMO-302 on PREVENT-tutkimuksen yksihaarainen jatkotutkimus, jossa ekulitsumabihoidon kesto on rajattu enintään 5,5 vuoteen. Tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on päätynyt kesäkuussa 2020, mutta lopullisia tuloksia ei tiettävästi ole vielä julkaistu.**

- a. Ensimmäiset tiedot ekulitsumabin rekisteröintitutkimuksen avoimesta jatkotutkimuksesta (Pittock et al, 2019) esiteltiin ECTRIMS-kongressissa syyskuussa 2020 (Wingerchuk et al). Satunnaistamisjakson ja/tai avoimen jatkotutkimuksen aikana ekulitsumabia saaneista 137 potilaasta 94 % ei kokenut relapseja 192 viikkoon. Vahvistettujen vuotuisten relapsien määrä (ARR) oli 0,025 satunnaistetussa tutkimuksessa ja avoimessa jatkotutkimuksessa yhteensä, kun se oli 0,350 potilailla, jotka saivat lumelääkettä.