

Elranatamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
6/2024

Elranatamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 6/2024

Julkaisuajankohta huhtikuu/2024
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2024

CC BY 4.0

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-64-7
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Marko Lamminsalo

FaT, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Atte Rahkonen

FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian
erikoislääkäri
Ylilääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin
suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen
sekä kommentoi arviointiryhmän
tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu
arviointiraportin kirjoittamiseen.
Arviointiryhmä huomioi klinisen
asiantuntijan kommentit arvioinnissa
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	8
Abstract	11
Lyhenteet	14
1 Arvioinnin tavoite	16
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	17
2.1 Multippeli myelooma	17
2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen multippelin myelooman hoidossa.....	17
2.3 Elranatamabi	18
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit.....	19
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	20
3.1 Elranatamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	20
3.1.1 MagnetisMM-3-tutkimus	21
3.1.2 MagnetisMM-1-tutkimus	24
3.1.3 Tutkimuksiin osallistuneet potilaat	25
3.2 Elranatamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	26
3.2.1 Hoitovaste	27
3.2.2 Vasteen kesto (DOR)	28
3.2.3 Minimaalinen jäännöstauti (MRD)	29
3.2.4 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	29
3.2.5 Kokonaiselossaoloaika (OS)	30
3.2.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL)	30
3.3 Alaryhmäanalyysit	31
3.4 Epäsuora vertailu.....	32
3.4.1 Epäsuorien vertailujen menetelmät	32
3.4.2 Epäsuorien vertailujen tulokset	33
3.4.3 Yhteenveto ja Fimean kommentit epäsuoriin vertailuihin	34
3.5 Turvallisuus	35
3.5.1 Kuolemat	37
3.5.2 Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)	37
3.5.3 Immunogeenisyys	37
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	37
3.7 Pohdinta	38
4 Kustannusvaikuttavuus	41
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	41
4.1.1 Vertailuhoito	42
4.1.2 Mallin rakenne	42
4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	43

4.1.4	Mallissa huomioidut haittatapahtumat	45
4.1.5	Terveysteen liittyvä elämänlaatu	45
4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset	45
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	48
4.2.1	Perusanalyysin tulokset	48
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	49
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	49
4.4	Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi	51
4.4.1	Fimean perusanalyysin tulokset	53
4.4.2	Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit	54
4.5	Pohdinta	55
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	58
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät	58
5.2	Potilasmääräarvio	59
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	59
5.3.1	Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	59
5.3.2	Fimean skenaario potilaskohtaisista kustannuksista	60
5.4	Budjettivaikutukset	60
5.4.1	Myyntiluvan haltijan arvio elranatamabin budjettivaikutuksista	60
5.4.2	Fimean arvio elranatamabin budjettivaikutuksista	61
5.5	Pohdinta	61
6	Johtopäätökset	63
	Lähteet	64
	Liitteet	68

Tiivistelmä

Laminsalo M, Kotajärvi J, Rahkonen A. Elranatamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2024. 97 s. ISBN 978-952-7299-64-7.

Avainsanat: elranatamabi, multippeli myelooma

Tämän arvioinnin kohteena on elranatamabi, joka on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Elranatamabi on bispesifinen IgG2 kappa -vasta-aine, joka on johdettu anti-BCMA ja anti-CD3 monoklonaalisista vasta-aineista. Elranatamabi aktivoi T-soluja aikaansaaden tulehdusreaktiota vahvistavien sytokiinien vapautumisen ja multippelin myelooman solujen hajoamisen.

Näyttö elranatamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen faasin II avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-3) sekä sitä edeltäneeseen faasin I avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-1). Ensisijainen lopputulosmuuttuja MagnetisMM-3-tutkimuksessa oli kokonaisvasteosuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana IMWG-kriteerien mukaisesti. Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat ORR BICR:n arvioimana taudin luuytimen ulkopuolisen levinneisyyden mukaisesti, tutkijoiden määrittämä ORR, täydellisen hoitovasteen (CR) saaneiden potilaiden osuus, aika hoitovasteen saavuttamiseen, hoitovasteen kesto, täydellisen hoitovasteen tai sitä paremman vasteen kesto, jäännöstaudin osuus, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisedossaoloaika (OS), turvallisuusprofiili sekä farmakokinetiikka ja immunogeenisyys. MagnetisMM-3 tutkimuksessa elranatamabia sai 187 potilasta, joista 64 potilasta oli saanut aiemmin BCMA-kohdennettua hoitoa (kohortti B) ja 123 potilasta ei (kohortti A). Potilaiden aiemmin saamien hoitojen määrän mediaani oli 5,0. Tuloksia raportoitiin pääosin kohortin A osalta.

MagnetisMM-3-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja ORR BICR:n arvioimana oli kohortin A potilailla 61 %. Vasteen saavuttamisen mediaani oli 1,2 kuukautta, mutta vasteen keston mediaania ei oltu vielä saavutettu. Täydellisen tai sitä paremman hoitovasteen sai 36 % potilaista, ja sen saavuttamisen mediaani oli 6,1 kuukautta. Täydellisen tai sitä paremman vasteen saaneista ja jäännöstaudin suhteen arvioiduista potilaista (n = 29) 90 % oli jäännöstaudin osalta negatiivisia. OS:n mediaani oli 21,9 kuukautta ja PFS:n mediaani 17,2 kuukautta, kun seuranta-ajan mediaani oli 17,6 kuukautta (vaihteluväli 0,2–31,1 kk). Potilaista 56 (46 %) kuoli tutkimuksen aikana.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MagnetisMM-3-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30- ja EORTC QLQ-MY20-mittareilla sekä EQ-5D-, EORTC-QLQ-CIPN20-, PGI-S- ja PHI-C-mittareilla. Saatuja suotuisia viitteitä hoidon tehosta ja siedettävyydestä tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta ja useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on hyvin pieni.

Alaryhmäanalyysin tulokset viittaisivat heikompiin vasteosuuksiin huonoennusteisissa ryhmissä, joissa oli luuston ulkopuolelle levinnyt tauti (ORR 39 % vs. 71 %), taudin vaihe III R-ISS-riskiluokituksella (26 % vs. 67 %) tai pentarefraktorinen tauti (46 % vs. 72 %). Muissa alaryhmissä vasteosuus oli samankaltainen kohortin A mediaanin kanssa. Tuloksista tehtäviä päätelmiä rajoittaa kuitenkin pienet ryhmäkoot eikä voida sanoa jonkun potilasryhmän hyötävän elranatamabi-hoidosta muita enemmän.

Myyntiluvan haltija esitti ankkuroimattomia epäsuoria vertailuja elranatamabin ja teklistamabin sekä tavanomaisen hoidon välillä. Kaltaistetuissa epäsuorissa vertailuissa elranatamabi-hoito näyttäytyi pääsääntöisesti parempana vertailuhoitoin nähden. Elranatamabin ja teklistamabin välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja OS:n tai CR:n suhteen. Naiiveissa vertailuissa elranatamabin ja teklistamabin välillä puolestaan ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja minkään lopputulosmuuttujan suhteen. Fimean näkemyksen mukaan epäsuorien vertailujen tuloksiin liittyy epävarmuutta niiden rajoituksista johtuen, ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen tehoeron suhteen verrattuna teklistamabiin.

Kaikilla turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin jokin haittatapahtuma. Koko turvallisuuspopulaatiossa yleisimmät minkä tahansa asteiset haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (64 %), anemia (53 %), neutropenia (51 %), trombosytopenia (34 %) ja leukopenia (28 %). Sytokiinioireyhtymä esiintyi pääosin ensimmäisen ja toisen annoksen yhteydessä ja oli luonteeltaan ohimenevää (keston mediaani kaksi päivää) ja haitta-asteeltaan korkeintaan kohtalaista (1.–2. vaikeusasteista). Yleisin kuolemansyy oli edennyt taustasairaus.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä elranatamabi dominoi teklistamabiin verrattuna tarkastellessa inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (ICER). Neljästä eri pomalidomidi-hoidosta muodostettuun nykyhoitokäytäntöjä kuvaavaan SoC-hoitokoriin verrattuna elranatamabin ICER on noin 12 000 €/QALY. Myyntiluvan haltijan herkkyyshanalyysissä tulos oli herkkä suhteelliselle annosintensiteetille ja hoidon kestolle.

Fimean perusanalyysissä, jossa oletettiin elranatamabin ja teklistamabin olevan vaikutukseltaan samankaltaisia, elranatamabi säästi kustannuksia teklistamabiin verrattuna ja SoC-hoitokoriin verrattuna ICER oli noin 52 000 €/QALY. Niissä Fimean skenaarioanalyysissä, joissa yhtenäistettiin elranatamabin ja teklistamabin siirtyminen kahden viikon välein annosteluun sekä niiden hoidon kesto samaan lähteeseen pohjautuvaksi, elranatamabi aiheutti enemmän kustannuksia kuin teklistamabi. Muissa skenaarioissa elranatamabi-hoito oli teklistamabi-hoitoa edullisempaa. SoC-hoitokoriin verrattuna ICER vaihteli skenaarioanalyysissä välillä 52 000–228 000 €/QALY. ICER-arvoon liittyy epävarmuutta vertailuhoitojen riskitiheyssuhteisiin, suhteelliseen annosintensiiteettiin ja hoidon keston liittyen.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain 15–20 arvioitavaan hoitoon soveltuvaa potilasta hoidon käyttöönoton jälkeisinä vuosina. Fimean kliininen asiantuntija pitää potilasmääräarviota uskottavana. Fimean arviointiryhmä käytti budjettilaskelmissa aiempiin arviointiraportteihin perustuvaa arviota 10–20 potilasta.

Fimea arvioi elranatamabi-hoidon potilaskohtaisten kokonaiskustannusten olevan listahinnoin noin 193 000 euroa 12 kuukauden hoidolle. Tämä on jokseenkin vastaavan suuruinen tai käytännössä annostelusta johtuen hieman pienempi kuin vastaavan kestoisen

hoito teklistamabilla. 10–20 potilaan hoidon kokonaiskustannukset vuositasolla olisivat elranatamabilla noin 1,9–3,9 miljoonaa euroa.

Fimea arvioi elranatamabi-hoidon vuosittaisen budjettivaikutuksen olevan 165 000 euron lisäkustannuksesta 1,1 miljoonan euron kustannussäästöön. Tarkan summan arviointi on haastavaa johtuen hoitojen kestoon liittyvästä epävarmuudesta sekä eroavaisuuksista hoitojen annostelussa. Arvio pohjautui Fimean arvioon potilasmäärästä (10–20 potilasta) ja vuosittaisista hoitokustannuksista sekä myyntiluvan haltijan olettaamaan, että elranatamabin korvaisi enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkin verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja. Fimean arviointiryhmän ja myyntiluvan haltijan esittämät arviot budjettivaikutuksesta poikkeavat toisistaan johtuen pääosin hoitojen kestoihin liittyvistä eroavaisuuksista ja epävarmuudesta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Laminsalo M, Kotajärvi J, Rahkonen A. Elranatamab i behandlingen av avancerat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2024. 97 s. ISBN 978-952-7299-64-7.

Nyckelord: elranatamab, multipelt myelom

Föremålet för denna bedömning är elranatamab, som är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom och som har fått minst tre tidigare behandlingar, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression under den senaste behandlingen. Elranatamab är en bispecifik IgG2 kappa-antikropp som härletts från anti-BCMA och anti-CD3 monoklonala antikroppar. Elranatamab aktiverar T-cellerna och åstadkommer en cytokinfrisättning som förstärker inflammationsreaktionen och en nedbrytning av multipelt myelom-cellerna.

Bevisen på elranatamabs effekt och säkerhet grundar sig i huvudsak på en öppen enarmad multicenterstudie i fas II (MagnetisMM-3) samt på den öppna enarmade multicenterstudien i fas I (MagnetisMM-1) som föregick den. Den primära resultatvariabeln i MagnetisMM-3-studien var den totala responsfrekvensen (ORR) bedömd av en blindad oberoende utvärderingsgrupp (BICR) enligt IMWG-kriterierna. De sekundära resultatvariablerna var ORR bedömd av BICR enligt sjukdomens utbredning utanför benmärgen, den av forskarna fastställda ORR, andelen patienter som fick komplett respons (CR), tiden för uppnående av respons, responsens varaktighet, varaktigheten av komplett respons eller stringent komplett respons, minimal residualsjukdom, överlevnadstid innan sjukdomen framskridit (PFS), total överlevnadstid (OS), säkerhetsprofil, farmakokinetik och immunogenicitet. I MagnetisMM-3-studien fick 187 patienter elranatamab, av vilka 64 patienter tidigare hade fått behandling riktad mot BCMA (kohort B) medan 123 patienter inte hade fått det (kohort A). Medianen för antalet tidigare behandlingar var 5,0. Resultaten rapporterades i huvudsak för kohort A.

MagnetisMM-3-studiens primära resultatvariabel ORR bedömd av BICR uppgick hos patienter i kohort A till 61 procent. Medianen för att uppnå respons var 1,2 månader, men medianen för responsens varaktighet hade ännu inte uppnåtts. Av patienterna fick 36 procent komplett eller stringent komplett respons, och medianen för att uppnå detta var 6,1 månader. Av patienterna som fått komplett respons eller stringent komplett respons och som bedömts i fråga om residualsjukdom (n = 29) var 90 procent negativa i fråga om residualsjukdom. Medianen för OS var 21,9 månader och medianen för PFS 17,2 månader, medan medianen för uppföljningstiden var 17,6 månader (variationsintervall 0,2–31,1 mån.). Av patienterna dog 56 (46 %) under undersökningen.

Den hälsorelaterade livskvaliteten mättes i MagnetisMM-3-studien med mätarna EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-MY20 samt med mätarna EQ-5D, EORTC-QLQ-CIPN20, PGI-S och PHI-C. De positiva tecknen på behandlingens effekt och tolerabilitet ska emellertid tolkas med försiktighet, eftersom det är fråga om en enarmad undersökning och antalet patienter som fått flera behandlingscykler är mycket litet.

Resultaten av undergruppsanalysen indikerar att responsandelarna är klart mindre i grupper med dålig prognos, där det fanns en sjukdom som spridit sig utanför skelettet (ORR 39 % vs 71 %), en sjukdomsfas III uttryckt i riskklass R-ISS (26 % vs 67 %) eller en penta-refraktär sjukdom (46 % vs 72 %). I de övriga undergrupperna var responsandelen likartad med medianen för kohort A. Slutsatserna av resultaten begränsas dock av de små gruppstorlekarna, och det går inte att säga att någon patientgrupp skulle ha större nytta av elranatamab-behandling än andra.

Innehavaren av försäljningstillståndet framförde oförankrade indirekta jämförelser mellan elranatamab och teklistamab samt normal behandling. I matchande indirekta jämförelser visade sig elranatamab-behandlingen i regel vara bättre än jämförelsebehandlingarna. Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan elranatamab och teklistamab i fråga om OS eller CR. I naiva jämförelser observerades däremot inga statistiskt signifikanta skillnader mellan elranatamab och teklistamab för någon enda resultatvariabel. Fimea anser att resultaten av indirekta jämförelser är förknippade med osäkerhet på grund deras begränsningar. Enligt Fimea kan man på sin höjd anse resultaten vara riktgivande och det går inte att dra tillförlitliga slutsatser om en eventuell effektskillnad jämfört med teklistamab.

Hos alla patienter i säkerhetspopulationen observerades en biverkning. I hela säkerhetspopulationen var de vanligaste biverkningarna av varierande grad cytokinfrisättningsyndrom (64 %), anemi (53 %), neutropeni (51 %), trombocytopeni (34 %) och leukopeni (28 %). Cytokinfrisättningsyndrom förekom huvudsakligen i samband med den första och andra dosen och var till sin karaktär övergående (median för varaktighet två dagar) och till invaliditetsgraden högst måttlig (svårighetsgrad 1–2). Den vanligaste dödsorsaken var en framskriden underliggande sjukdom.

I den grundläggande analysen av försäljningstillståndsinnehavarens kostnadseffektivitetsanalys dominerar elranatamab den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) jämfört med teklistamab. Jämfört med SoC-behandlingskorgen som beskriver nuvarande behandlingspraxis och som bildas av fyra olika pomalidomid-behandlingar är ICER för elranatamab cirka 12 000 €/QALY. I försäljningstillståndsinnehavarens känslighetsanalyser var resultatet känsligt för relativ dosintensitet och behandlingens längd.

I Fimeas grundläggande analys, där man antog att elranatamab och teklistamab har liknande effekter, medförde elranatamab kostnadsbesparingar jämfört med teklistamab och jämfört med SoC-behandlingskorgen var ICER cirka 52 000 €/QALY. I Fimeas scenarionalyser, där man förenhetligade en övergång av elranatamab och teklistamab till dosering med två veckors intervall samt behandlingstiden för dessa till att grunda sig på samma källa, orsakade elranatamab mer kostnader än teklistamab. I de övriga scenarierna var behandlingen med elranatamab förmånligare än behandlingen med teklistamab. Jämfört med SoC-behandlingskorgen varierade ICER i scenarionalyserna mellan 52 000 och 228 000 €/QALY. ICER-värdet är förknippat med osäkerhet i samband med referensbehandlingarnas riskfrekvensförhållanden, relativa dosintensitet och behandlingens längd.

Enligt försäljningstillståndsinnehavaren kan det i Finland årligen finnas 15–20 patienter som lämpar sig för den vård som är föremål för bedömning under åren efter att behandlingen tagits i bruk. Fimeas kliniska expert anser att uppskattningen av antalet patienter är trovärdig. Fimeas utvärderingsgrupp använde 10–20 patienter i budgetkalkylerna på basis av tidigare utvärderingsrapporter.

Fimea uppskattar att de patientspecifika totalkostnaderna för behandlingen med elranatamab till listpris är cirka 193 000 euro för en 12 månaders behandling. Detta motsvarar ungefär ett lika stort belopp, eller i praktiken på grund av doseringen, ett något mindre belopp än en lika lång behandling med teklistamab. De totala kostnaderna för vården av 10–20 patienter per år med elranatamab är cirka 1,9–3,9 miljoner euro.

Fimea uppskattar att den årliga budgeteffekten av elranatamab-behandlingen rör sig mellan en tilläggskostnad på 165 000 euro och en kostnadsbesparing på 1,1 miljoner euro. Det är svårt att bedöma den exakta summan på grund av osäkerheten kring behandlingarnas längd samt skillnaderna i doseringen av behandlingarna. Uppskattningen grundade sig på Fimeas uppskattning av antalet patienter (10–20 patienter) och av de årliga vårdkostnaderna samt på försäljningstillståndsinnehavarens antagande om att elranatamab till största delen (80 %) skulle ersätta teklistamab och i viss mån (20 %) behandlingar enligt SoC-behandlingskorgen. De bedömningar av budgeteffekten som Fimeas utvärderingsgrupp och innehavaren av försäljningstillstånd presenterar avviker från varandra i huvudsak på grund av skillnaderna och osäkerheten i anslutning till behandlingarnas längd.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Laminsalo M, Kotajärvi J, Rahkonen A. Elranatamab for the treatment of advanced multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2024. 97 p. ISBN 978-952-7299-64-7.

Keywords: elranatamab, multiple myeloma

This assessment concerns elranatamab, which is intended as a monotherapy for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in adult patients who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy. Elranatamab is a bispecific IgG2 kappa antibody derived from anti-BCMA and anti-CD3 monoclonal antibodies. Elranatamab activates T cells, enabling the release of cytokines that strengthen the inflammatory reaction and the death of multiple myeloma cells.

Evidence of the efficacy and safety of elranatamab is based primarily on an open, single-arm, multicentre study of phase II (MagnetisMM-3) and the preceding phase I open, single-arm, multicentre study (MagnetisMM-1). The primary outcome variable in the MagnetisMM-3 study was the overall response rate (ORR) evaluated by the blinded independent review committee (BICR) in accordance with the IMWG criteria. The secondary outcome variables were the BICR-assessed ORR according to the spread of the disease outside of bone marrow, the ORR determined by the researchers, share of patients with a complete response (CR), time to response, duration of response, duration of complete or better response, minimal residual disease, progression-free survival (PFS), overall survival time (OS), safety profile, pharmacokinetics and immunogenicity. In the MagnetisMM-3 study, 187 patients received elranatamab, 64 of whom had previously received BCMA-targeted therapy (cohort B) and 123 of whom had not (cohort A). The median number of prior therapies was 5.0. Results were mainly reported for cohort A.

In MagnetisMM-3 study, the primary outcome variable ORR assessed by BICR was 61% in cohort A patients. The median time to response was 1.2 months, but the median duration of response had not yet been reached. 36% of patients received a complete or better response, and the median time for reaching it was 6.1 months. 90% of patients with a complete or better response and assessed in terms of residual disease (n = 29) were negative for residual disease. The OS median was 21.9 months and the PFS median was 17.2 months, while the median for the follow-up was 17.6 months (range 0.2–31.1 months). 56 (46%) of the patients died during the study.

In MagnetisMM-3 study, health-related quality of life was measured using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-MY20, as well as EQ-5D, EORTC-QLQ-CIPN20, PGI-S and PHI-C questionnaires. However, favourable indications of the effectiveness and tolerability of treatment should be interpreted with caution, as this is a single-arm study and the number of patients who have received multiple treatment cycles is very small.

The results of the subgroup analysis suggest that the response rates are clearly lower in poor prognosis groups in which the disease has spread outside the skeletal system (ORR 39% vs. 71%), phase III of the disease, expressed in R-ISS risk category (26% vs. 67%) or

penta-refractory disease (46% vs. 72 %). In other subgroups, the response rate was similar to that of the median for cohort A. However, the conclusions drawn on the basis of the results are limited by small group sizes and it cannot be said that a patient group benefits from elranatamab therapy more than others.

The marketing authorisation holder provided unanchored indirect comparisons between elranatamab and teclistamab and normal therapy. As a rule, in matched indirect comparisons elranatamab therapy appeared to be preferable to comparative treatments. No statistically significant differences were observed between Elranatamab and teclistamab with respect to OS or CR. On the other hand, no statistically significant differences were observed in any outcome variables in naive comparisons between elranatamab and teclistamab. In Fimea's view, the results of indirect comparisons are uncertain due to their limitations, and the results can be considered indicative at most and no reliable conclusions can be drawn on them with regard to the potential efficacy difference in comparison to teclistamab.

An adverse event of some kind was observed in all of the patients in the safety population. The most common adverse events of any grade in the safety population as a whole were cytokine syndrome (64%), anaemia (53%), neutropenia (51%), thrombocytopenia (34%) and leukopenia (28%). Cytokine syndrome mainly occurred in connection with the first and second doses and was transient in nature (its duration median was two days) and no more than moderate in grade of adverse effect (Grade of severity 1-2). The most common cause of death was an advanced underlying illness.

The marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis found that elranatamab dominated teclistamab when comparing incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Compared to the SoC treatment basket consisting of four different pomalidomide treatments, the ICER of the elranatamab is approximately EUR 12,000/QALY. The result the marketing authorisation holder's sensitivity analyses was sensitive to relative dose intensity and therapy duration.

In Fimea's basic analysis, which assumed that elranatamab and teclistamab had similar effects, elranatamab saved costs compared to teclistamab, and compared to the SoC therapy basket ICER was approximately EUR 52,000/QALY. In Fimea's scenario analyses, in which the dosage of elranatamab and teclistamab was harmonised to once every two weeks and the duration of their therapy was based on the same source, elranatamab caused more costs than teclistamab. In other scenarios, elranatamab therapy was cheaper than teclistamab therapy. Compared to the SoC therapy basket, ICER varied between EUR 52,000 and EUR 228,000/QALY in scenario analyses. The ICER value involves uncertainty regarding the hazard ratios of compared therapy types, relative dose intensity and duration of the therapy.

According to the marketing authorisation holder's assessment, there could be 15-20 patients a year who are suitable for the assessed therapy in the years following its introduction. Fimea's clinical expert finds that the patient number estimate is credible. In its budget calculations, Fimea's assessment team used an estimate based on 10-20 patients as had been done in previous assessment reports.

Fimea estimates that the total cost of elranatamab therapy per patient is approximately EUR 193,000 at list prices for 12 months of therapy. This is close to the same or, due to dosing,

slightly less than for therapy of the same duration with teclistamab. The total annual cost of therapy for 10-20 patients with elranatamab would be approximately EUR 1.9-3.9 million.

Fimea estimates that the annual budget impact of elranatamab therapy will be from EUR 165,000 in additional costs to EUR 1.1 million in savings. Estimating the exact amount is challenging because of the uncertainty related to the duration of therapies and differences in the dosage of therapies. The estimate was based on Fimea's estimate of the number of patients (10-20 patients) and annual therapy costs, as well as on the marketing authorisation holder's assumption that elranatamab would mostly (80 %) replace teclistamab and somewhat (20 %) therapies in accordance with the SoC therapy basket. Fimea's and the marketing authorization holder's estimates of the budget impact differ, mainly due to the differences and the uncertainties in the duration of therapies.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BCMA	B-solujen kypsymisantigeeni (B-cell maturation antigen)
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
BICR	Sokkoutettu, riippumaton arviointiryhmä (blinded independent central review)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRR	Täydellinen hoitovasteosuus (complete response rate)
DOCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpöpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EMD	Luuston ulkopuolelle levinnyt sairaus (Extramedullary disease)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS -kysymyksen
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICANS	ICANS-oireyhtymä (immune cell associated neurotoxicity syndrome)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimon sisäinen (intravenous)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
LYG	Saavutetut elinvuodet (life years gained)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MRD	Minimaalinen jäännöstitauti (minimal residual disease)

ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
Q2W	Kerran kahdessa viikossa
RDI	Suhteellinen annosintensiivetti (relative dose intensity)
R-ISS	Myelooman riskiluokitus (Revised-International Staging System)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
s.c.	Ihonalainen (subcutaneous)
sCR	Täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SoC	Nykyhoitokäytäntö (standard of care)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTR	Aika vasteeseen (time to response)
VGPR	Erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää elranatamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia potilailla, jotka sairastavat uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa ja jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntaja, proteasomin estäjä ja anti-CD38-vasta-aine, ja joiden tauti on edennyt viimeisimmän hoidon aikana
Arvoinnissa käytetty lääkehoito	Elranatamabi (Elrexfio)
Vertailuhoito	Teklistamabi (Tecvayli) Nykyhoitokäytännön (SoC) mukaiset myeloomahoidot
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Multippeli myelooma

Multippeli myelooma on hematologinen syöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudille on ominaista lisääntynyt plasmaselujen määrä luuytimessä sekä komplikaatioita kuten hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia, kohonnut infektioherkkyys ja osteolyttiset luustomuutokset.

Myelooma on käytännössä nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa väijäämättä sairauden uusiutuminen. Myelooman hoidot ovat kuitenkin kehittyneet, ja nykyisin sairautta voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti rätälöidyllä hoidolla ja näin pyrkiä pitämään sairaus kontrollissa (1). Myelooman hoidossa tavoitellaan pitkäkestoista aikaa ennen taudin etenemistä, kokonaiselinaikaa sekä hyvää elämänlaatua mahdollisimman vähin haitoin (2,3). Hoidon tavoitteena on mahdollisimman hyvä (parempi kuin osittainen vaste) ja kestävä vaste, sillä saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan, joka kuluu seuraavaan hoitoon.

Suomen syöpärekisterin mukaan vuoden 2021 lopussa Suomessa oli elossa 2 213 henkilöä, joilla oli todettu myelooma tai muu plasmaselutauti¹. Samana vuonna uusia tapauksia todettiin yhteensä 383, ja kuolleita raportoitiin 294. Viiden vuoden suhteellisen elossaolo-osuuden luku oli noin 43 % vuosina 2019–2021. (4)

2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen multippelin myelooman hoidossa

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2023 (5). Hoitosuosituksen mukaan uusiutuneen multippelin myelooman hoitovaihtoehtoihin vaikuttaa vaste aiemmille hoidoille, saavutetut remissiot ja niiden kesto. Myeloomaryhmän hoitosuosituksessa kerrotaan yksityiskohtaisesti ensimmäisen ja toisen hoitolinjan hoitovaihtoehtoista. Suositukset myöhempien linjojen hoitovaihtoehtoista eivät ole yhtä selkeitä, sillä hoidon valinta riippuu potilaan aiemmin saamista hoidoista ja niihin reagoimattomuudesta. Myöhempien hoitolinjojen hoitoja pyritään jatkamaan taudin etenemiseen asti. Hoitosuosituksessaan Suomen myeloomaryhmä mainitsee bispesifisen vasta-aineen teklistamabin tai CAR-T-hoitojen (idekabtageenivikleuseeli ja siltakabtageeniautoleuseeli) käyttämisen mahdollisuuden neljännessä hoitolinjassa tai sen jälkeen.

Tämän arvioinnin kannalta relevantteja hoitovaihtoehtoja myelooman neljänteen tai myöhempään hoitolinjaan on viime vuosina hyväksytty Euroopassa (6–11):

- CAR-T-hoitaja: idekabtageenivikleuseeli ja siltakabtageeniautoleuseeli,

¹ ICD-10: C90 Myelooma ja muut plasmaselutaudit.

- BCMA-vasta-aine-lääkeaine-konjugaatti: belantamabi-mafodotiini,
- selineksori yhdessä deksametasonin kanssa sekä
- bispesifisiä vasta-aineita: teklistamabi ja talketamabi.

Näistä teklistamabi on arviointiraportin kirjoittamisen aikana Suomessa kaupan ja talketamabi Fimean arvioitavana. Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) on antanut belantamabi-mafodotiinista lausunnon, jonka mukaan valmistetta ei suositella kuuluvaksi Suomen terveydenhuollon palveluvalikoimaan eikä Euroopan lääkevirasto (EMA) myöskään suosittelle valmisteen myyntiluvan uusimista (12,13). Teklistamabi on ollut Suomessa toistaiseksi käytössä yksittäisillä potilailla ja valmisteen käyttäminen vaatii potilaskohtaisen käyttöluvan. Palko on antanut myönteisen suosituksen siltakabtageeniautoleuseelin (Carvykti) käytöstä, jonka myötä valmiste kuuluu terveydenhuollon palveluvalikoimaan, mutta valmiste ei ole toistaiseksi kaupan Suomessa (14). Uusista valmisteista elranatamabin vertailuhoidoksi näin ollen soveltuu teklistamabi.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan seuraavat hoidot olisivat sopivia vertailuhoidoja elranatamabille ensisijaisen vertailuhoidon teklistamabin lisäksi:

- Pomalidomidi-syklofosfamidi-deksametasoni (PCd)
- Pomalidomidi-deksametasoni (Pd)
- Isatuksimabi-pomalidomidi-deksametasoni (IsaPd)
- Elotutsumabi-pomalidomidi-deksametasoni (EPd)

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näiden hoitovaihtoehtojen käyttökelpoisuus sopivaksi vertailuhoidoksi riippuu potilaan aiemmista hoidoista, ja refraktorisuudesta esimerkiksi pomalidomille ja daratumumabille (isatuksimabi on CD38-vasta-aine, kuten daratumumabi). Joka tapauksessa useamman lääkkeen kombinaatioterapia on suositeltavaa, aina kun se on mahdollista optimaalisen hoitovasteen saavuttamiseksi.

2.3 Elranatamabi

Elranatamabi on bispesifinen IgG2 kappa -vasta-aine, joka on johdettu anti-BCMA ja anti-CD3 monoklonaalisista vasta-aineista. Elranatamabi kiinnittyy T-solujen CD3-ketjuun ja kasvainsolujen BCMA-antigeeniin tuoden solut lähelle toisiaan. Tämä johtaa T-solujen aktivoitumiseen aikaansaaden tulehdusreaktiota vahvistavien sytokiinien vapautumisen ja multippelin myelooman solujen hajoamisen. (15)

Elranatamabi on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (15). Elranatamabille myönnettiin ehdollinen myyntilupa Euroopassa joulukuussa 2023 (16). Ehdollinen myyntilupa edellyttää myyntiluvan haltijaa toimittamaan elranatamabin turvallisuuteen liittyviä pitkäaikaisseurannan tuloksia niiden valmistuttua vuonna 2025. Elranatamabille ei ole myönnetty myyntilupaa muihin käyttöaiheisiin.

Elranatamabi annetaan pistoksena ihon alle. Valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annostus on:

- 12 mg päivänä 1 (viikko 1)
- 32 mg päivänä 4 (viikko 1)
- 76 mg kerran viikossa (päivä 1, viikot 2–24)
- 76 mg kerran kahdessa viikossa (päivä 1, viikosta 25 eteenpäin, mikäli potilas on saanut hoitovasteen)

Viikoittaisten annosten välillä pitää olla vähintään kuusi päivää. Valmistetta antavilla terveydenhuollon ammattilaisilla tulee olla riittävä lääketieteellinen koulutus ja käytössä asianmukaiset hoitovälineet vaikea-asteisten reaktioiden kuten sytokiinioireyhtymän (CRS) ja neurotoksisuuden (ICANS-oireyhtymä) hoitamiseksi. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan ihonalaisesta antotavasta huolimatta varsinkin elranatamabin käytön aloitus edellyttää sairaalaolosuhteita. (11)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Englannissa ja Walesissa, Kanadassa, Norjassa ja Ruotsissa. Irlanti suosittelee pika-arvioinnissaan täysimääräisen HTA-arvioinnin tekemistä. Muiden maiden arviointien aikatauluista ei ole tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Elranatamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Elranatamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla², Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (16) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö elranatamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen avoimeen faasin II monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-3). Lisäksi elranatamabia on tutkittu faasin I tutkimuksessa (MagnetisMM-1). Yhteenveto MagnetisMM-3- ja MagnetisMM-1-tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	MagnetisMM-3	MagnetisMM-1
Tutkimusasetelma	Faasin II avoin satunnaistamaton monikeskustutkimus	Faasin I avoin satunnaistamaton monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT04649359 EudraCT Number: 2020-004533-21 C1071003	ClinicalTrials.gov: NCT03269136 EudraCT Number: 2019-000822-24 C1071001
Potilaat	Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplel myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, joiden sairaus ei ole reagoinut aiempiin hoitoihin vähintään yhdellä immuunivasteen muuntajalla, proteasomin estäjällä ja CD38-vasta-aineella ja joiden sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana.	Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplel myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka olivat aiempina hoitoina saaneet vähintään immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta.
Interventio	Elranatamabi: Kohortti A: potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet BCMA-kohdennettua hoitoa (n = 123) Kohortti B: potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet BCMA-kohdennettua hoitoa (n = 64)	Elranatamabi (n = 101)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoitoa	Ei vertailuhoitoa
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Kokonaisvasteisuus (ORR)	Annosta rajoittava toksisuus (DLT) Kokonaisvasteisuus (ORR) Vasteen kesto (DOR)
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	Vain kohortti A: Kokonaisvasteisuus (ORR) potilailla, joiden tauti on levinnyt luuston ulkopuolelle Kaikki potilaat:	Turvallisuus Laboratorioarvojen poikkeamat Kokonaisvasteisuus (ORR) Aika vasteeseen (TTR)

² Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (4.12.2023) hakutermein [elranatamab]. Hakutuloksia löytyi 16 kpl, joista tunnistettiin 2 kpl artikkeleita (17,19), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

	MagnetisMM-3	MagnetisMM-1
	Kokonaisvasteosuus tutkijan arvioimana Täydellinen vaste (CR) osuus Aika vasteeseen (TTR) Vasteen kesto (DOR) Täydellisen vasteen kesto (DOCR) Jäännöstaudista (MRD) negatiivisten osuus Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Turvallisuus Farmakokinetiikka Immunogeenisyys	Täydellinen vaste (CR) osuus Vasteen kesto (DOR) Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Jäännöstaudin (MRD) negatiivisten osuus Farmakokinetiikka Immunogeenisyys Seerumin sytokiinitasot
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Tiedonkeruun katkaisu 14.10.2022: <ul style="list-style-type: none"> Kohortti A: 10,38 kk (0,23–20,14 kk) Kohortti B: 9,22 kk (0,33–12,32 kk) Primäärianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023): <ul style="list-style-type: none"> Kohortti A: 15,8 kk (ei raportoitu) Kohortti B: 15,0 kk (ei raportoitu) Tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023: ^a <ul style="list-style-type: none"> Kohortti A: 15,21 kk (2,40–24,21 kk) Kohortti B: 13,42 kk (2,43–16,95 kk) Päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023): <ul style="list-style-type: none"> Kohortti A: 17,6 kk (0,2–31,1 kk) 	Tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022: 12,0 kk (0,3–32,3 kk) ^b
Lähteet	Tiedonkeruun katkaisu 14.10.2022: <ul style="list-style-type: none"> EPAR (16) Tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023: <ul style="list-style-type: none"> Myyntiluvan haltijan materiaali Lesokhin ym. 2023 (17) Tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023: ^a <ul style="list-style-type: none"> EPAR (16) Tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023 <ul style="list-style-type: none"> Tomasson ym. 2023 (18) 	Tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022: <ul style="list-style-type: none"> Bahlis ym. 2023 (19)

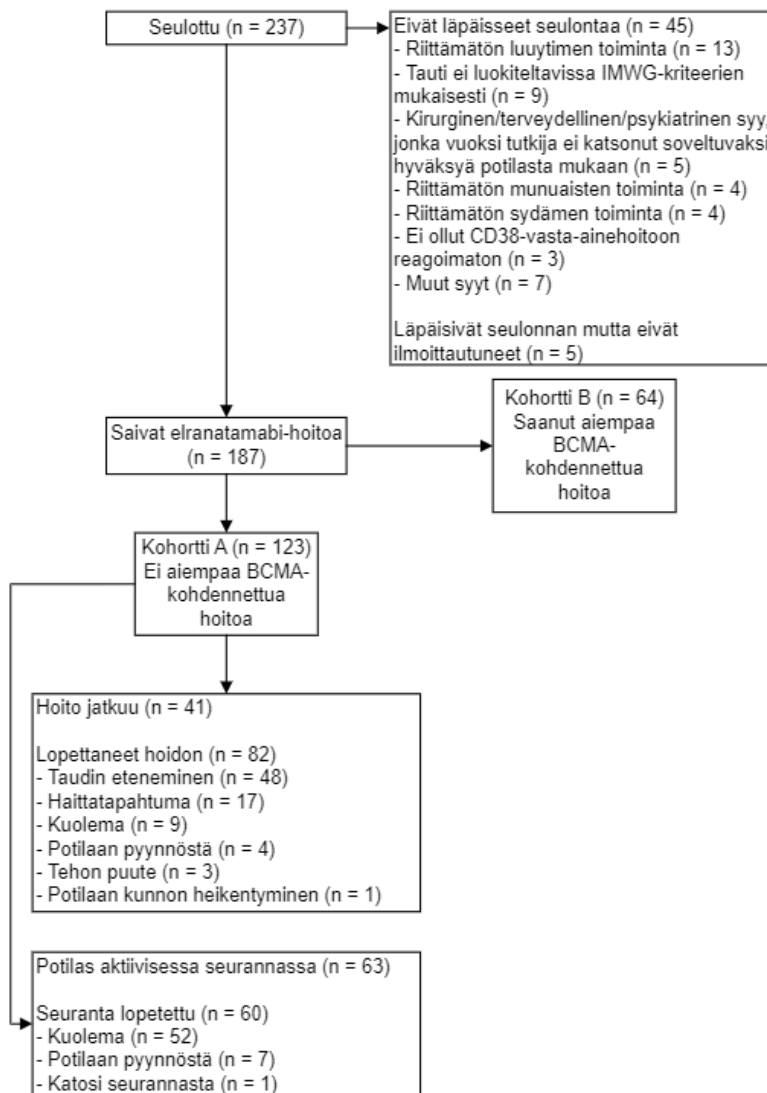
^a Vasteen saaneet potilaat.

^b Potilaat, jotka saivat elranatamabi-hoitoa tehokkailla annoksilla ($\geq 215 \mu\text{g}/\text{kg}$) ihon alle ($n = 55$).

3.1.1 MagnetisMM-3-tutkimus

MagnetisMM-3 on monikansallinen, avoin, faasin II satunnaistamaton monikeskustutkimus, jossa tutkittiin elranatamabi-hoidon tehoa ja turvallisuutta monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa vähintään neljännen hoitolinjan potilailla. Tutkimus toteutettiin 47 tutkimuskeskuksessa kymmenessä eri maassa. Tutkimuspotilaat ($n = 187$) jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan olivatko potilaat saaneet aikaisemmin BCMA-kohdennettua lääkevasta-ainekonjugaattihoitoa (kohortti B, $n = 64$) vaiko

eivät (kohortti A, n = 123) (**kuvio 1**). Elranatamabi-hoitoa annettiin molempien kohorttien potilaille. (16)



Kuvio 1. MagnetisMM-3-tutkimuksen kulku (tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023). Aiemmin BCMA-kohdennettua hoitoa saaneiden potilaiden (kohortti B) kulkukaaviota ei ole toistaiseksi julkaistu. Lähde: soveltaen (16,17).

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

MagnetisMM-3-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden sairaus oli uusiin tai ei ollut reagoinut hoitoon kun potilasta oli hoidettu vähintään yhdellä immuunivasteen muuntajalla, proteasomin estäjällä ja CD38-vasta-aineella ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Multipple myeloma tuli olla mitattavissa IMWG-kriteerien (International Myeloma Working Group) mukaisesti. Potilailla tuli olla riittävä luuytimen, maksan, munuaisten toiminta ja sydämen vasemman kammion toiminta sekä heidän ECOG-toimintakykyluokkansa tuli olla 0–2. (16,17)

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli piilevä multippeli myelooma, aktiivinen plasmamoluleukemia, amyloidoosi, POEMS-oireyhtymä (polyneuropatia, organomegalia, endokrinopatia, monoklonaalinen plasmolautauti, ihomuutokset), aktiivisia infektoita, kliinisesti merkittäviä neuropatioita tai jotka olivat saaneet, kantasolusiirron tutkimukseen mukaan hyväksymistä edeltävän 12 viikon aikana. Kohortin A potilaat eivät ole saaneet aiempaa BCMA-kohdennettua hoitoa (CAR-T tai bispesifinen vasta-aine) ja vastaavasti kohortin B potilaat ovat saaneet näitä. Valmiste on voinut olla myyntiluvallinen valmiste tai tutkimuslääke. Tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty tarkemmin **liitteessä 2.** (16,17)

Interventio ja vertailuhoito

Elranatamabia annettiin potilaille pistoksena ihon alle 76 mg viikon välein 28 päivän sykleissä. Ensimmäisessä syklissä elranatamabia annettiin nousevin annoksin 12 mg 1. päivänä ja 32 mg 4. päivänä, jonka jälkeen siirryttiin antamaan 76 mg:n ylläpitoannosta. Kuuden syklin jälkeen potilaat, jotka olivat saaneet vähintään osittaisen vasteen, joka oli kestänyt vähintään 2 kuukautta, siirtyivät kahden viikon välein annosteluun. Hoitoa elranatamabilla jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. (16,17)

MagnetisMM-3-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa.

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Primäärianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023) kohortin A potilaiden (n = 123) hoidon keston mediaani oli 5,6 kuukautta (vaihteluväli 0,03–24,4 kk) ja 33 %:lla potilaista hoito jatkui analyysin ajankohtana. Kohortin A potilaista 48 % sai hoitoa vähintään 6 kuukautta ja 36 % vähintään 12 kuukautta. Kaikkien valmisteyhteenvedon mukaisella suositusannostuksella hoidettujen kohorttien A ja B potilaiden (n = 183) hoidon keston mediaani oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli 0,03–20,3 kk). Näistä potilaista 30 % sai hoitoa vähintään 12 kuukautta ja 6 % vähintään 18 kuukautta. Primäärianalyysissä mediaani seuranta-aika oli kohortilla A 15,8 kuukautta ja kohortilla B 15,0 kuukautta, ja koko populaatiolla 15,7 kuukautta. (16,17)

Arvioinnin aikana myyntiluvan haltija toimitti Fimealle lisäksi tietoa päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023), jossa seuranta-ajan mediaani kohortilla A oli 17,6 kuukautta (vaihteluväli 0,2–31,1 kk). (18)

Tauti eteni hoidon aikana kohortissa A ■■■ potilaalla (tiedonkeruun katkaisu ■■■■). Näistä jatkohoitoa sai ■■■ potilasta ■■■■ ja jatkohoidon keston mediaani oli ■■■ kuukautta (vaihteluväli ■■■■ kk). Kohortissa B tauti eteni ■■■ potilaalla, jatkohoitoa sai ■■■ potilasta ■■■■ ja heidän jatkohoidon keston mediaani oli ■■■ kuukautta (vaihteluväli ■■■■ kk). (Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto)

Lopputulospuuttajat

MagnetisMM-3-tutkimuksen ensisijainen lopputulospuuttaja on kokonaisvasteisuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän arvion (BICR) ja IMWG-kriteerien mukaisesti. (16,17)

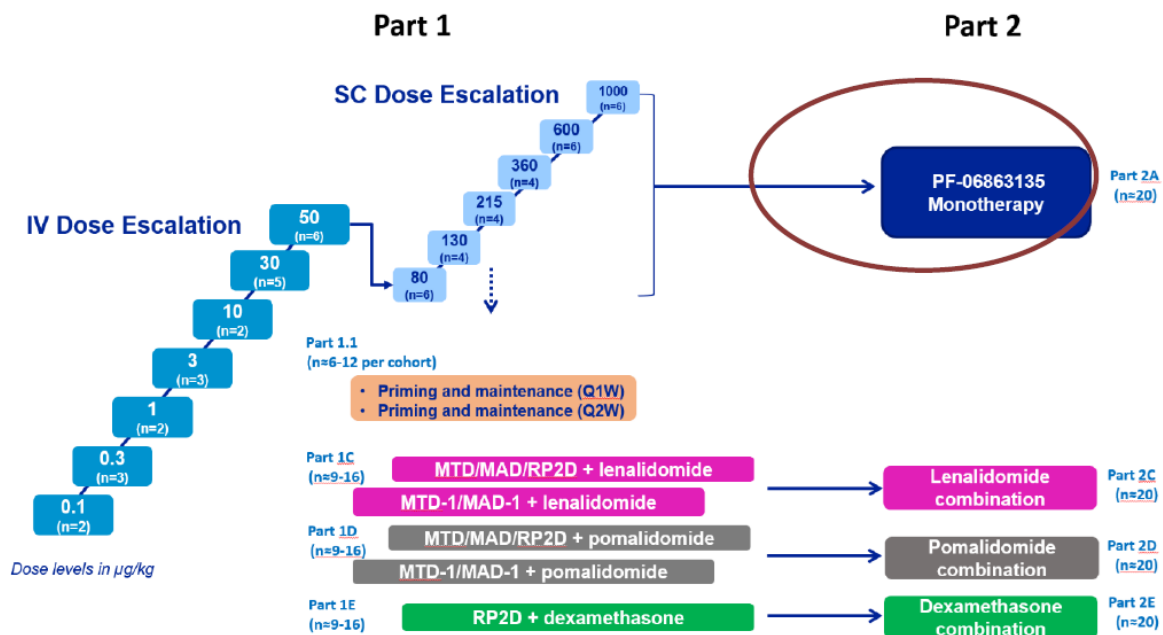
Toissijaiset lopputulospuuttajat olivat kokonaisvasteisuus (ORR) BICR:n arvioimana taudin luuytimen ulkopuolisen levinneisyyden mukaisesti, tutkijoiden määrittämä

kokonaisvasteisuus (ORR), täydellisen hoitovasteen (CR) saaneiden potilaiden osuus, aika hoitovasteen saavuttamiseen (TTR), hoitovasteen kesto (DOR), täydellisen hoitovasteen tai sitä paremman vasteen kesto (DOCR), jäännöstaudin aste (MDR), taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS), elossaoloaika (OS), turvallisuusprofiili, elranatamabin farmakokinetiikka ja immunogeenisyys. (16,17)

3.1.2 MagnetisMM-1-tutkimus

MagnetisMM-1-tutkimus on avoin faasin I monikeskustutkimus, jossa elranatamabia annettiin laskimoon tai ihon alle nousevin annoksin joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona immuunivasteen muuntajien kanssa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää elranatamabihoiton tehoa ja turvallisuutta. Tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää. (16,19)

MagnetisMM-1-tutkimus koostui kahdesta osatutkimuksesta (**kuvio 2**). Ensimmäisessä osassa toteutettiin laskimoon annetun ja ihon alle annetun hoidon annoseskalaatio (osa 1) ja toisessa osassa annoslaajennus (osa 2). MagnetisMM-1-tutkimukseen otettiin mukaan uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavia aikuisia potilaita, jotka olivat aiempina hoitoina, saaneet vähintään immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta. Multippeli myelooma tuli olla mitattavissa IMWG-kriteerien mukaisesti. Aiempi altistus BMCA-kohdennetulle hoidolle oli sallittu. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokan tuli olla 0–1 tai vähintään 2 (mikäli multippelin myelooman aiheuttama). Lisäksi potilailla tuli olla riittävät maksan, munuaisten ja hematopoeettinen toiminta. (16,19)



Kuvio 2. MagnetisMM-1-tutkimuksen rakenne. (16)

Potilaat saivat elranatamabia laskimoinfuusiona 0,1–50 µg/kg tai ihon alle annettuna 80–1000 µg/kg. Ihon alle annettaessa tehokkaan annoksen raja-arvoksi muodostui ≥ 215 µg/kg annos. Elranatamabin suositelluksi faasin II annokseksi (RP2D) päätettiin 1 000 µg/kg, joka vastaa keskimäärin kiinteää 76 mg:n annosta. Tutkimuksen osissa 1.1 ja 2A (**kuvio 2**) RP2D

annosta ennakoivasti potilaille annettiin elranatamabia 600 µg/kg esiannos, joka vastaa keskimäärin kiinteää 44 mg:n annosta. Osassa 2A potilaat saivat lisäksi esilääkityksen mahdollisten haittatapahtumien vähentämiseen. (19)

Tutkimusta varten seulottiin 134 potilasta, joista 101 valikoitui mukaan tutkimukseen. Valikoituneista potilaista 13 sai elranatamabia yhdistelmähoitona immuunivasteen muuntajan kanssa. Monoterapiaa saaneista 88 potilaasta elranatamabia sai laskimoinfuusiona 23 potilasta ja 65 potilasta myyntiluvan mukaisen käyttöindikaation mukaisesti ihon alle annettuna. Kokonaisuudessaan 55 potilasta sai hoitoa ihon alle annetulla ≥ 215 µg/kg annoksella. Tuloksia on julkaistu lähinnä elranatamabia ≥ 215 µg/kg annoksella ihon alle saaneista potilaista. (19)

Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli tutkimuksen ensimmäisessä osassa annosta rajoittava toksisuus (DLT) ja toisessa osassa kokonaisvasteosuus (ORR) IMWG-kriteerien mukaisesti arvioituna sekä hoitovasteen kesto (DOR) potilailla, jotka saivat elranatamabia ≥ 215 µg/kg annoksella. Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat turvallisuusprofiili, laboratorioarvojen poikkeamat, kokonaisvasteosuus (ORR), aika vasteeseen (TTR), täydellisten vasteiden (CR) osuus (määritelty \geq CR), hoitovasteen kesto (DOR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), jäännöstaudin aste (MRD), elranatamabin farmakokinetiikka ja immunogeenisyys sekä seerumin sytokiinitasot. (19)

3.1.3 Tutkimuksiin osallistuneet potilaat

Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otettujen tutkimusten potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3**. Yksityiskohtaisempi kuvaus MagnetisMM-3-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otettujen tutkimusten potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä. (16,17,19)

	MagnetisMM-3			MagnetisMM-1
	Kohortti A n = 123	Kohortti B n = 64	Yhteensä n = 187	≥ 215 µg/kg (n = 55)
Mediaani ikä, vuosina (vaihteluväli)	68,0 (36–89)	67,0 (41–84)	68,0 (36–89)	64,0 (42–80)
Sukupuoli, mies, n (%)	68 (55,3)	30 (46,9)	98 (52,4)	29 (52,7)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)				
0	45 (36,6)	20 (31,3)	65 (34,8)	50 (90,9)
1	71 (57,7)	40 (62,5)	111 (59,4)	
2	7 (5,7)	4 (6,3)	11 (5,9)	5 (9,1) ^a
R-ISS-riskiluokitus, n (%)				
I	28 (22,8)	11 (17,2)	39 (20,9)	14 (25,5)
II	68 (55,3)	36 (56,3)	104 (55,6)	20 (36,4)
III	19 (15,4)	15 (23,4)	34 (18,2)	11 (20,0)

	MagnetisMM-3			MagnetisMM-1
	Kohortti A n = 123	Kohortti B n = 64	Yhteensä n = 187	≥ 215 µg/kg (n = 55)
Ei tiedossa	8 (6,5)	2 (3,1)	10 (5,3)	10 (18,2)
Sytogeneettinen riskitaso, n (%)				
Normaali riskitaso	83 (67,5)	42 (65,6)	125 (66,8)	16 (29,1)
Korkea riskitaso	31 (25,2)	13 (20,3)	44 (23,5)	35 (63,6)
Ei tiedossa	9 (7,3)	9 (14,1)	18 (9,6)	4 (7,3)
Luuytimen plasmasoluja ≥ 50 %, n (%)	26 (21,1)	11 (17,2)	37 (19,8)	16 (29,1)
Luuston ulkopuolinen tauti, n (%)	39 (31,7) ^b	37 (57,8) ^b	76 (40,6) ^b	17 (30,9)
Aiempien hoitojen määrän mediaani, n (vaihteluväli)	5,0 (2–22)	7,5 (3–19)	5,0 (2–22)	5,0 (2–14)
Triplarefraktorinen, n (%)^c	119 (96,7)	62 (96,9)	181 (96,8)	50 (90,9)
Pentarefraktorinen, n (%)^d	52 (42,3)	33 (51,6)	85 (45,5)	32 (58,2)
Aiempi BCMA-kohdennettu hoito, n (%)	0	64 (100,0)	64 (34,2)	13 (23,6)

R-ISS: Revised-International Staging System.

^a MagnetisMM-1-tutkimuksessa ≥ 2.

^b Sökkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana.

^c Hoitoon reagoimaton yhdelle immuunivasteen muuntajalle, yhdelle proteasomin estäjälle ja yhdelle CD38-vasta-aineelle.

^d Hoitoon reagoimaton vähintään kahdelle immuunivasteen muuntajalle, kahdelle proteasomin estäjälle ja yhdelle CD38-vasta-aineelle.

3.2 Elranatamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan kliiniseen arviointiin mukaan otettujen tutkimusten tuloksia pääosin viimeisimmästä analyysiajankohdasta (MagnetisMM-3 tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023 ja MagnetisMM-1 tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022) (**taulukko 4**). MagnetisMM-3-tutkimuksen tuloksia on julkaistu pääasiassa kohortista A, jonka potilaat eivät olleet saaneet aiempaa BCMA-kohdennettua hoitoa.

Taulukko 4. Yhteenvedo kliiniseen arviointiin mukaan otettujen tutkimusten keskeisistä tuloksista (MagnetisMM-3 tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023 ja MagnetisMM-1 tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022, ellei toisin mainita). (16–19)

	MagnetisMM-3 Kohortti A (n = 123)	MagnetisMM-3 Kohortti B (n = 64)	MagnetisMM-1 ≥ 215 µg/kg (n = 55)
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Kuolleiden määrä, n (%)	56 (45,5)	-	-
OS-mediaani, kuukautta (95 %-n LV)	21,9 (13,4–NE) ^a	11,3 (6,5–NE)	21,2 (10,9–NE)
15 kuukauden elossaolo-osuus, % ^b	56,3	-	-

	MagnetisMM-3 Kohortti A (n = 123)	MagnetisMM-3 Kohortti B (n = 64)	MagnetisMM-1 ≥ 215 µg/kg (n = 55)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
PFS-tapahtumia, n (%)	70 (56,9) ^c	-	-
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	17,2 (9,8–NE) ^a	3,5 (1,9–6,6)	11,8 (6,0–19,1)
15 kuukauden PFS-osuus, % ^b	50,2	-	-
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto			
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	75 (61,0) (51,8–69,6)	NR (34,4)	35 (63,6) (50,4–75,1)
• täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), n (%)	19 (15,4)	-	15 (27,3)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	25 (20,3)	-	6 (10,9)
• CR tai parempi, n (%)	44 (35,8)	NR (10,9)	21 (38,2)
• erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), n (%)	25 (20,3)	-	10 (18,2)
• VGPR tai parempi, n (%)	69 (56,1)	NR (32,8)	31 (56,4)
• osittainen vaste (PR), n (%)	6 (4,9)	-	4 (7,3)
Stabiili tauti, n (%)	21 (17,1)	-	-
Progressiivinen tauti, (%)	22 (17,9)	-	-
Vaste ei arvioitavissa, n (%)	5 (4,1)	-	-
Vasteen keston (DOR) mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NE (NE–NE)	NE (11,8–NE)	17,1 (11,1–NE)
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTR) mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	1,22 (0,89–7,36)	1,92 (0,92–6,74)	1,18 (0,23–8,61) ^c
Vähintään täydellisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	6,1 (1,2–14,3) ^c	-	-
Negatiivinen minimaalinen jäännöstauti (10 ⁻⁵), n (%)	26 (21,1) ^d	-	13 (23,6) ^d

NE: ei arvioitavissa (not estimable); NR: ei raportoitu; HR: Riskitehyssuhde (Hazard ratio).

^a Kohortin A päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023) (18)

^b Kaplan-Meier-menetelmällä tehty arvio

^c Tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023 (17).

^d Suhteutettu kohortin potilasmäärään. Jäännöstauti määritettiin vähintään täydellisen vasteen saaneilta potilailta.

3.2.1 Hoitovaste

MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortista A (n = 123) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioiman kokonaisvasteen saavutti 75 potilasta (61 %) (**taulukko 4**) (16). Tutkijan arvioimana vasteen saavutti 59 % potilaista (17). BICR:n arvioimana täydellisen vasteen (CR) tai paremman saavutti 44 potilasta (36 %) ja erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) tai paremman saavutti 69 potilasta (56 %). Näistä potilaista täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) saavutti 19 potilasta (15 %), CR:n 25 potilasta (20 %) ja

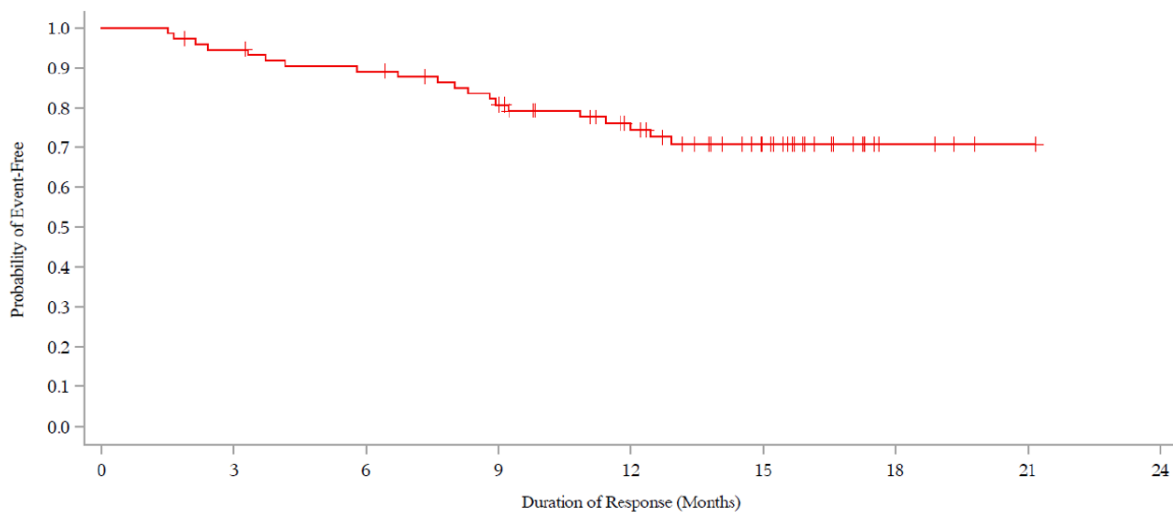
VGPR:n 25 potilasta (20 %). Osittaisen vasteen (PR) saavutti 6 potilasta (5 %). Potilaista 21:llä (17 %) oli stabiili tauti ja 22 potilaalla (18 %) oli progressiivinen tauti.

Potilaista, joilla oli lähtötilanteessa luuston ulkopuolelle levinnyt tauti (EMD), vasteen saavutti 38,5 %. Vastaavasti potilailla, joilla tauti ei ollut lähtötilanteessa levinnyt luuston ulkopuolelle, vasteen saavutti 71 %. (16)

MagnetisMM-1-tutkimuksen elranatamabia ≥ 215 $\mu\text{g}/\text{kg}$ annoksella saaneista potilaista ($n = 55$) vasteen saavutti 35 potilasta (64 %). CR:n tai paremman saavutti 21 potilasta (38 %) ja VGPR:n tai paremman saavutti 31 potilasta (56 %). Näistä potilaista 15 (27 %) saavutti sCR:n, CR:n 6 potilasta (11 %) sekä VGPR:n 10 potilasta (18 %). PR:n saavutti 4 potilasta (7 %). (19)

3.2.2 Vasteen kesto (DOR)

Tiedonkeruun katkaisupäivänä 16.4.2023 MagnetisMM-3-tutkimuksen potilaiden vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu kohortin A (**kuvio 3**) eikä B osalta. Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna todennäköisyys sille, että potilaan saavuttama vaste kestää 15 kuukautta oli kohortissa A 71 % (95 %:n LV 58,2–80,2 %) ja kohortissa B 68 % (95 %:n LV 40,9–84,1 %). Vasteen saavuttamiseen kulunut aika oli kohortilla A 1,22 kuukautta (vaihteluväli 0,89–7,36 kk) ja kohortilla B 1,92 kuukautta (vaihteluväli 0,92–6,74 kk). Vastaavasti, vähintään täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden hoidon keston mediaania ei ollut saavutettu kummassakaan kohortissa. (16)



Kuvio 3. MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A elranatamabi-hoidoista vasteen saaneiden potilaiden vasteen keston (DOR) Kaplan-Meier-käyrä (tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023) (16).

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023) vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu. Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna todennäköisyys sille, että potilaan saavuttama vaste kestää 18 kuukautta oli kohortissa A 69 % (95 %:n LV 56,5–78,2 %). Täydellisen vasteen saavuttaneiden osalta 15 kuukauden arvio oli 89 % (95 %:n LV 73,3–95,8 %). (18)

MagnetisMM-1-tutkimuksen (tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022) tehokkaalla $\geq 215 \mu\text{g/kg}$ annoksella elranatamabia saaneiden potilaiden ($n = 55$) vasteen keston mediaani oli 17,1 kuukautta (95 %:n LV 11,1–NE kk) (19).

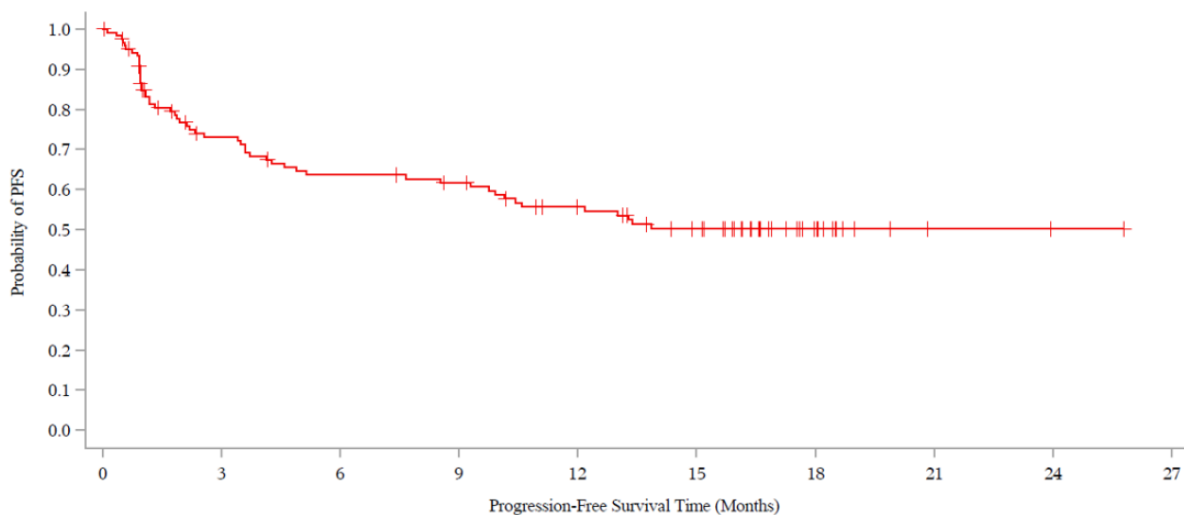
3.2.3 Minimaalinen jäännöstauti (MRD)

MagnetisMM-3-tutkimuksessa minimaalisen jäännöstaudin (MRD) määrittämisen raja-arvona käytettiin yhtä kasvainsolua per 10^5 luuydinsolua (10^{-5}). Kohortissa A vähintään täydellisen vasteen saaneista ($n = 44$) ja MRD:n suhteen arvioiduista potilaista ($n = 29$) negatiivisia oli 90 % ($n = 26$) (tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023). Kohortin A potilasmäärään suhteutettuna tämä vastasi 21 % potilaista. (16, taulukko 17)

MagnetisMM-1-tutkimuksen vähintään täydellisen vasteen saavuttaneista ($n = 21$) ja MRD:n suhteen arvioiduista potilaista ($n = 13$) kaikki olivat negatiivisia jäännöstaudin suhteen raja-arvolla 10^{-5} (tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022). Negatiivisen jäännöstaudin osuus vastasi 24 % MagnetisMM-1-tutkimuksen elranatamabia annostuksella $\geq 215 \mu\text{g/kg}$ saaneista potilaista ($n = 55$). (19)

3.2.4 Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Tiedonkeruun katkaisupäivänä 16.4.2023 MagnetisMM-3-tutkimuksen potilaiden mediaaniarvoa elossaoloajalle ennen taudin etenemistä ei ollut saavutettu kohortin A osalta (**kuvio 4**). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna todennäköisyys sille, että potilas on tapahtumavapaa 15 kuukauden kohdalla hoidon aloittamisesta oli 50 % (95 %:n LV 40,2–59,3 %). Kohortin B mediaaniarvo elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 3,5 kuukautta (95 %:n LV 1,9–6,6 kk).



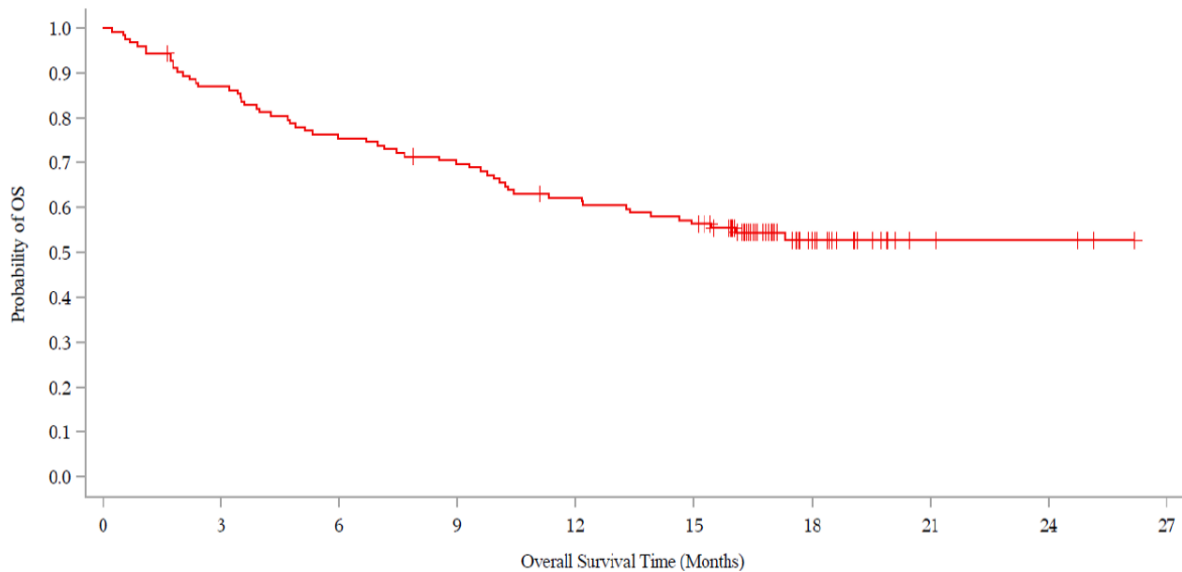
Kuvio 4. MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A potilaiden Kaplan-Meier-käyrä elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) (tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023) (16).

Päivitetysissä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023) kohortin A PFS-mediaani oli saavutettu ja oli 17,2 kuukautta (95 %:n LV 9,8-NE kk). (18)

MagnetisMM-1-tutkimuksen (tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022) tehokkaalla $\geq 215 \mu\text{g/kg}$ annoksella elranatamabia saaneiden potilaiden ($n = 55$) PFS:n mediaani oli 11,8 kuukautta (95 %:n LV 6,0–19,1 kk).

3.2.5 Kokonaiselossaoloaika (OS)

Tiedonkeruun katkaisupäivänä 16.4.2023 MagnetisMM-3-tutkimuksen potilaiden mediaaniarvoa kokonaiselossaoloajalle ei ollut saavutettu kohortin A osalta (**kuvio 5**). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna todennäköisyys potilaan elossaololle 15 kuukautta hoidon aloittamisesta oli 56 % (95 %:n LV 47,0–64,6 %). Kohortin B kokonaiselossaoloajan mediaani oli 11,3 kuukautta (95 %:n LV 6,5–NE kk).



Kuvio 5. MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A potilaiden kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrä (tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023) (16).

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023) kohortissa A oli saavutettu OS-mediaani 21,9 kuukautta (95 %:n LV 13,4-NE kk). Tulokset eivät ole vielä kypsiä OS:n suhteen, sillä vähintään 50 % potilaista oli vielä sensuroituna tiedonkeruun katkaisuaikajankohdassa. (18)

MagnetisMM-1-tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisu 30.9.2022) elranatamabia $\geq 215 \mu\text{g/kg}$ annoksella saaneiden potilaiden ($n = 55$) OS-mediaani oli 21,2 kuukautta (95 %:n LV 10,9–NE kk).

3.2.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL)

MagnetisMM-3-tutkimuksen protokollan mukaan terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin syöpäpotilaita varten suunnitelluilla mittareilla EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-MY20. Terveysteen liittyvää elämänlaatua yleisellä tasolla mitattiin EQ-5D-mittarilla, kemoterapian aiheuttamaa perifeeristä neuropatiaa EORTC QLQ CIPN20-mittarilla ja merkittävää muutosta potilaiden raportoimissa lopputulemissa PGI-S- ja PHI-C-mittareilla. (20)

MagnetisMM-3-tutkimuksen elämänlaatumittareiden tuloksia on julkaistu EORTC QLQ-C30-, QLQ-MY20-, EQ-5D- ja PGIC-mittareiden osalta vuonna 2024 (21). Elämänlaatua mitattiin syklin 1. ja 15. päivänä ensimmäisen kolmen syklin ajan ja sen jälkeen syklin 15. päivänä sykliin 12 saakka. Lähtötilanteessa QLQ-C30, MY20 ja EQ-5D-mittareihin vastasi 115 potilasta ja PGIC-mittariin 87 potilasta (tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023). Viimeisessä aikapisteessä vastaajia oli mittarista riippuen 42–44 potilasta. Pääsääntöisesti elranatamabihoidossa mittareiden tulokset joko paranivat hoidon jatkuessa tai pysyivät lähellä lähtötilanteen arvoja laskettuna muutoksena lähtötilanteesta pienimmän neliösumman menetelmää käyttäen. Mittauksista tulee kuitenkin huomioida se, että kyseessä on yksihaarainen tutkimus ja että vastaajien määrä vähenee tutkimuksen seuranta-ajan loppua kohden merkittävästi ja kokonaisuudessaan vastaajien määrä on matala. Tämä lisää tulosten tulkinnan epävarmuutta.

3.3 Alaryhmäanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kokonaisvasteosuutta (ORR) eksploraatiivisesti MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortissa A ennalta määritellyissä alaryhmissä (tiedonkeruun katkaisu 14.10.2022) (16, kuvio 10):

- Sytogeneettinen riskiprofiili lähtötilanteessa (korkea riski vs. matala riski)
- Luuytimen plasmaselujen määrä lähtötilanteessa (< 50 %, ≥ 50 %)
- Aiempi kantasolusiirto (kyllä, ei)
- Taudin vaihe (1–2, 3)
- Aiempien hoitolinjojen määrä (≤ 5, > 5)
- Myeloomatyyppi (IgG, ei-IgG, vain kevytketju);
- Ikä (< 65 vuotta, ≥ 65 vuotta; < 75 vuotta, ≥ 75 vuotta);
- Sukupuoli (mies, nainen)
- Etnisyys (kaukaasialainen, muut)
- Munuaisten toiminta (CrCl ≤ 60 ml/min, > 60 ml/min)
- Maksan toiminta (normaali, heikentynyt)
- Hoitoon reagoimaton edellisessä hoidossa (kyllä, ei)
- Pentarefraktorinen (kyllä, ei)
- ECOG-toimintakykyluokka (0, 1–2)
- Luuston ulkopuolinen sairaus (kyllä, ei)

Alaryhmäanalyysien forest plot -kuvio on esitetty **liitteessä 4**. Alaryhmäanalyysissä havaittiin ORR:n olevan merkitsevästi matalampi potilailla, joilla oli huonon ennusteen ominaisuuksia, kuten luuston ulkopuolelle levinnyt tauti (ORR 38,5 % vs. 71,4 %), taudin vaihe III R-ISS-riskiluokituksella ilmaistuna (26,3 % vs. R-ISS I-II 66,7 %) ja pentarefraktorinen³ tauti (46,2 % vs. 71,8 %). Muissa alaryhmissä ORR:n havaittiin olevan samankaltainen kohortin A keskimääräisen tuloksen kanssa. Kyseessä on eksploraatoriset alaryhmäanalyysit, joissa ryhmäkoot ovat pääosin pieniä, mikä rajoittaa tuloksista tehtäviä

³ Pentarefraktorinen = Vähintään kahdelle immuunivasteen muuntajalle, kahdelle proteasomin estäjälle ja yhdelle CD38-vasta-aineelle reagoimaton tauti.

päätelmiä. Tulokset antavat kuitenkin viitteitä siitä, että vasteosuudet ovat selkeästi pienempiä edellä mainituissa huonoennusteisissa ryhmissä.

Päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023) myyntiluvan haltija raportoi lisätietoa alaryhmistä, joilla on korkean sytogeneettisen riskin tauti, luuston ulkopuolelle levinnyt tauti (EMD), luuytimen plasmaseläimien määrä $\geq 50\%$ tai pentarefraktorinen tauti. Mikäli potilaan tauti oli ISS riskiluokituksessa tasolla III, oli näissä huonoennusteisten ryhmissä minkäänlaisen vasteen saavuttaminen epätodennäköistä, verrattuna ISS luokituksen I-II tautiin. ISS III -riskiluokituksen potilaat huonoennusteisten ryhmissä hyötyivät elranatamabi-hoidosta selkeästi muita vähemmän, mutta pienet ryhmäkoot rajoittavat tulkinnan merkitystä. Post hoc alaryhmäanalyysin tulokset esitetty tarkemmin **liitteessä 4**. (18)

3.4 Epäsuora vertailu

MagnetisMM-3-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus, eikä suoraa vertailevaa tietoa elranatamabi-hoidon tehosta verrattuna muihin käytössä oleviin hoitoihin ole. Myyntiluvan haltijan toimitti Fimealle epäsuoria vertailuja, joissa elranatamabi verrattiin teklistamabiin, ja normaaleihin hoitokäytäntöihin tosielämän havaintoihin pohjautuvissa (RW) tutkimuksissa. Seuraavassa osiossa keskitymme tämän arviointiraportin kannalta olennaisiin vertailuihin, joissa elranatamabi-hoitoa verrataan teklistamabi-hoitoon ja lääkärin valitsemaan nykyhoitokäytännön (SoC) mukaisesti myeloomahoitoihin.

3.4.1 Epäsuorien vertailujen menetelmät

Tässä osiossa tarkasteltavat myyntiluvan haltijan toimittamat epäsuorat vertailut on toteutettu käyttäen kaltaistettua epäsuoraa vertailua (MAIC). Vertailut toteutettiin ankkuroimattomina, eli niillä ei ollut yhteistä vertailuhoitoa. Vertailuissa käytettiin potilastasoista dataa MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortista A. Vertailuhoitojen osalta käytettiin aggregoitua dataa MajesTEC-1-tutkimuksesta (teklistamabi) ja LocoMMotion-tutkimuksesta (SoC). Tulokset elranatamabin ja SoC:n vertailusta on julkaistu artikkelissa vuonna 2023 (22).

MajesTEC-1-tutkimus oli faasin I/II avoin monikeskustutkimus, jossa tarkasteltiin teklistamabin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä (23). Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa. Tutkimuksen faasin II kohorttiin A (n = 165) otettiin mukaan potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kolmea hoitolinjaa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta, eivätkä olleet saaneet BCMA-kohdennettua hoitoa tai CAR-T-hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli ORR ja toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat DOR, TTR, PFS, OS, TTNT, MRD ja HRQoL. Tulokset elranatamabin ja teklistamabin vertailusta on julkaistu artikkelissa vuonna 2024 (24).

LocoMMotion-tutkimus oli prospektiivinen, havainnoiva tutkimus, jossa tutkittiin nykyisen hoitokäytännön (SoC) mukaisesti annettujen myeloomahoidojen vaikuttavuutta (25,26). LocoMMotion-tutkimuksessa oli mukana 248 potilasta 76 eri tutkimuspaikasta. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden oli täytynyt saada vähintään kolme aiempaa myeloomahoitoa (vähintään proteasomin estäjä, ja immuunivasteen muuntaja ja CD38-vasta-aine) tai heidän täytyi olla hoitoon reagoimattomia kahdelle lääkeaineryhmälle (proteasomin estäjä ja

immuunivasteen muuntaja). Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on ORR ja toissijaisia tulosmuuttujia ovat sCR, CR, VGPR, DOR, TTR, PFS, OS, potilaiden raportoimat tulokset sekä turvallisuus.

Molemmissa tarkastelluissa epäsuorissa vertailuissa ensisijaiset lopputulosmuuttajat olivat OS ja PFS. Lisäksi tarkasteltiin kokonaisvasteosuutta (ORR) ja täydellistä hoitovasteosuutta (CRR).

Myyntiluvan haltija tunnisti systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja kliinikoiden näkemysten perusteella olennaisiksi prognostisiksi tekijöiksi PFS:n suhteen seuraavat: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] OS:n suhteen [REDACTED] ORR ja CRR suhteen käytettiin PFS:n prognostisia tekijöitä. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Teklistamabin data otettiin MajesTEC-1-tutkimuksesta (n = 165) (23). Potilasjoukkoja yhtenäistettiin jättämällä MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortista A (n = 123) pois seitsemän potilasta, joiden ECOG oli vähintään 2 (24). Tämän jälkeen kohortin A potilaiden (n = 116) data uudelleenpainotettiin tunnistettujen prognostisten tekijöiden perusteella.

Uudelleenpainottamisen jälkeen elranatamabin efektiivinen otoskoko (ESS) perusanalyysissä oli OS:n suhteen 73 ja PFS:n suhteen 75. ORR:n ja CRR:n efektiivistä otoskoko ei raportoitu.

SoC-hoitojen data otettiin LocoMMotion-tutkimuksesta (n = 248) (22). MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A potilaiden data uudelleenpainotettiin tunnistettujen tekijöiden perusteella (22). Uudelleenpainottamisen jälkeen elranatamabin ESS perusanalyysissä oli OS:n ja PFS:n suhteen 68. ORR:n ja CRR:n efektiivistä otoskoko ei raportoitu.

3.4.2 Epäsuorien vertailujen tulokset

Myyntiluvan haltijan toteuttamissa epäsuorissa vertailuissa elranatamabi-hoito näyttäytyi pääsääntöisesti parempana muihin hoitoihin verrattuna (**taulukko 5**). Teklistamabiin verrattuna tosin kokonaiselossaoloajassa sekä täydellisissä vasteissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Myyntiluvan haltijan materiaalissa esillä olleet herkkyysanalyysit olivat tuloksiltaan samansuuntaisia perusanalyysin kanssa.

Taulukko 5. Myyntiluvan haltijan toimittamien epäsuorien vertailujen tulosten kooste verrattaessa MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A elranatamabi-hoitoa saavia potilaita MajesTEC-1-tutkimuksen teklistamabi-hoitoon ja LocoMMotion-tutkimuksen SoC-hoitoon.

Lopputulosmuuttuja	Elranatamabi vs. teklistamabi ^a	Elranatamabi vs. LocoMMotion ^b
OS HR (95 %:n LV)		
Naiivi vertailu	1,05 (0,74–1,50)	0,78 (0,57–1,06)
Perusanalyysi	0,66 (0,42–1,03)	0,62 (0,40–0,94)
Herkkyysanalyysi ^c	0,79 (0,52–1,18)	0,58 (0,38–0,89)

Lopputulosmuuttuja	Elranatamabi vs. teklistamabi ^a	Elranatamabi vs. LocoMMotion ^b
PFS HR (95 %:n LV)		
Naiivi vertailu	0,86 (0,61–1,21)	0,44 (0,32–0,60)
Perusanalyysi	0,59 (0,39–0,89)	0,32 (0,20–0,49)
Herkkyysanalyysi ^c	0,65 (0,44–0,95)	0,30 (0,19–0,46)
ORR erotus (95 %:n LV)		
Naiivi vertailu	-0,96 (-12,46–10,54)	29,12 (18,73–39,51)
Perusanalyysi	12,30 (0,70–23,90)	37,52 (26,20–48,83)
Herkkyysanalyysi ^c	12,44 (1,28–23,60)	38,53 (27,35–49,71)
ORR OR (95 %:n LV)		
Naiivi vertailu	0,96 (0,59–1,57)	3,34 (2,13–5,24)
Perusanalyysi	1,79 (1,01–3,19)	4,85 (2,85–8,23)
Herkkyysanalyysi ^c	1,80 (1,04–3,14)	5,08 (2,99–8,64)
CRR erotus (95 %:n LV)		
Naiivi vertailu	-3,19 (-14,68–8,31)	34,56 (26,09–43,02)
Perusanalyysi	3,63 (-9,08–16,33)	42,29 (31,84–52,74)
Herkkyysanalyysi ^c	3,70 (-8,50–15,89)	43,09 (32,68–53,50)
CRR OR (95 %:n LV)		
Naiivi vertailu	0,87 (0,53–1,43)	132,76 (17,99–979,64)
Perusanalyysi	1,16 (0,69–1,96)	184,01 (24,66–1 372,86)
Herkkyysanalyysi ^c	1,16 (0,70–1,93)	190,11 (25,50–1417,25)

CRR: Täydellinen vasteisuus (Complete response rate); **HR:** Riskitiheysuhde (Hazard ratio); **LV:** Luottamusväli (Confidence interval); **OS:** Kokonaiselossaoloaika (Overall survival); **OR:** Vetosuhde (Odds ratio); **ORR:** Kokonaisvasteisuus (Overall response rate); **PFS:** Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (Progression free survival).

^a Lähde: Mol ym. 2024 (24)

^b Lähde: Mol ym. 2023 (22)

^c Myyntiluvan haltija on imputoinut puuttuvan datan.

3.4.3 Yhteenveto ja Fimean kommentit epäsuoriin vertailuihin

Myyntiluvan haltija esitti elranatamabi-hoidon hoitovaikutuksen suuruudesta useita epäsuoria vertailuja, joista tässä arvioinnissa keskityttiin tarkastelemaan vertailuja teklistamabiin ja SoC-hoitoon. Vertailut toteutettiin käyttäen ankkuroimatonta MAIC-menetelmää, jolloin verrattavilla hoidoilla ei ollut yhteistä vertailuhoitoa. Ankkuroimattomissa vertailuissa joudutaan tekemään huomattavasti ankkuroitua vertailua vahvempia oletuksia. Harhattomien tulosten saamiseksi joudutaan erityisesti oletamaan, että kaikkien vaikutusta muovaavien tekijöiden ja kaikkien ennustavien tekijöiden vaikutus pystytään huomioimaan potilaskohtaisia painokertoimia laskettaessa (27,28). Käytännössä tämän oletuksen toteutumista ei ole mahdollista täysin arvioida, koska kaikkia vaikuttavia tekijöitä ei joko tunneta tai tietoja niistä ei ole saatavilla. Myyntiluvan haltija ei raportoinut käyttämänsä menetelmän ryhmien uudelleenpainotettuja ominaispiirteitä.

MajesTEC-1- ja LocoMMotion-tutkimuksia MagnetisMM-3-tutkimukseen verratessa elranatamabin vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää epäsuoran vertailun perusanalyysin tulosten mukaan olevan parempi kuin vertailuissa mukana olleilla teklistamabilla ja SoC-hoidoilla. Teklistamabiin verrattuna tosin kokonaisuolosuhteissa ja täydellisissä vasteissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Naiiveissa vertailuissa puolestaan elranatamabin ja teklistamabin välillä ei ole havaittavissa merkittäviä eroja lopputulemien suhteen.

Osalta potilaista puuttui tieto ISS-riskiluokasta ja sytogeneettisestä riskistä. Perusanalyysissä näitä tietopuutteita ei huomioitu. Myyntiluvan haltija toteutti herkkyysanalyysin, jossa

[REDACTED]

LocoMMotion-tutkimuksessa potilaat saivat SoC-hoitoa, joka saattoi koostua yhdestä lääkkeestä tai usean lääkkeen yhdistelmästä. Erilaisia hoitovaihtoehtoja oli tutkimuksessa noin sata, ja näistä vain osa on Suomessa käytössä vastaavassa hoitolinjassa. Epäselväksi jää, kuinka hyvin LocoMMotion-tutkimuksen myeloomahoidot vastaavat Suomessa käytettyjä hoitoja ja kuinka hyvin epäsuoran vertailun tulokset on sovellettavissa tämän arvioinnin vertailuhoitoin.

Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoituksista johtuen ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen hoitovaikutusten eron suhteen verrattuna teklistamabiin.

3.5 Turvallisuus

Elranatamabin koko turvallisuuspopulaatio (Pool 3, n = 265) perustuu neljään yksihaaraiseen tutkimukseen (MagnetisMM-3, MagnetisMM-1, MagnetisMM-2 ja MagnetisMM-9), joissa potilaat saivat elranatamabia painoon perustuvan annoksen (1 000 µg/kg) tai vakioannoksen (76 mg). Heistä 183 potilasta (Pool 1, sisältää potilaita vain MagnetisMM-3-tutkimuksesta) sai valmisteyhteenvedon suosittellemaa annostelua. Loput potilaat (Pool 2, n = 82) saivat 76 mg vakioannoksen tai painoon perustuvan annoksen (1 000 µg/kg) ilman annoksen nostoa. (16)

Turvallisuustulokset perustuvat tutkimusten osalta eri tiedonkeruun katkaisuaikakohtiin (MagnetisMM-1, tiedonkeruun katkaisu 22.6.2022; MagnetisMM-2, tiedonkeruun katkaisu 27.5.2022; MagnetisMM-3, tiedonkeruun katkaisu 14.10.2022; MagnetisMM-9, tiedonkeruun katkaisu 29.7.2022) ellei toisin mainita. Hoidon keston mediaaniaika oli 4,7 kuukautta. 112 (42 %) potilasta sai hoitoa vähintään kuusi kuukautta ja 34 (13 %) potilasta sai hoitoa vähintään 12 kuukautta. Seuranta-ajan mediaani oli Pool 1:n potilailla 10,4 kuukautta (kohortti A) ja 9,2 kuukautta (kohortti B). (16)

Koko turvallisuuspopulaation kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja reilulla kahdella kolmanneksella vakava haittatapahtuma (**taulukko 6**). 191:llä (72 %) potilaalla havaittiin vähintään 3. asteen haittatapahtuma. Yleisimmät minkä tahansa asteiset haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (64 %), anemia (53 %), neutropenia (51 %),

trombosytopenia (34 %), leukopenia (28 %). MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A (n = 123) potilaiden haittatapahtumat on esitetty tarkemmin **liitteessä 5.** (16)

Hoito keskeytyi hetkellisesti tai annosta pienennettiin suurella osalla (139 potilasta, 75 % Pool 1) valmisteyhteenvedon suosittamaa annostelua saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023). Lähes kaikkien näiden potilaiden (137/139) keskeytykset johtuivat haittatapahtumista ja noin neljänneksellä (42/139) annosta pienennettiin haittatapahtumien takia. Pysyvästi hoito keskeytyi haittatapahtumien takia noin neljänneksellä potilaista (41 potilasta). (16, taulukko 32)

Taulukko 6. Yhteenveto elranatamabin tutkimusten MagnetisMM-3, MagnetisMM-1, MagnetisMM-2 ja MagnetisMM-9 aikana ilmenneistä haittatapahtumista (16, taulukot 31, 34).

	Pool 1^a (n = 183) n (% potilaista)	Pool 2^b (n = 82) n (% potilaista)	Pool 3^c (n = 265) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	183 (100,0)	82 (100,0)	265 (100,0)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	130 (71,0)	61 (74,4)	191 (72,1)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	125 (68,3)	58 (70,7)	183 (69,1)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	31 (16,9)	10 (12,2)	41 (15,5)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	84 (45,9)	28 (34,1)	112 (42,3)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	-	-	246 (92,8)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	-	-	-
Vakava haittatapahtuma (SAE)	-	-	-
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	15 (8,2)	5 (6,1)	20 (7,5)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	6 (3,3)	1 (1,2)	7 (2,6)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

^a MagnetisMM-3-tutkimuksen valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta saaneet potilaat

^b Vakioannoksen ilman annoksen nostoa saaneet potilaat

^c Koko turvallisuuspopulaation potilaat (Pool 1:n ja 2:n potilaat)

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

3.5.1 Kuolemat

Analyysiajankohdassa 12.1.2023 yhteensä 112 (42 %) Poolin 3 potilaista oli kuollut tutkimuksen aikana. Heistä 73 (28 %) potilasta oli kuollut 90 päivää viimeisen elranatamabi-annoksen saamisen jälkeen ja 10 (4 %) potilasta 30 päivän aikana hoidon aloittamisesta. Yleisin kuolemansyy oli taustasairaus (73 potilasta). Muista syistä tapahtuneita kuolemia raportoitiin 20 potilaalla, tuntemattomista syistä tapahtuneita 12 potilaalla, ja vähiten yleisin kuolemansyy oli hoidon toksisuus (7 potilasta). (16)

3.5.2 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Keskeisimmät elranatamabi-hoitoon liittyvät seurattavat haittatapahtumat ja niiden yleisyydet valmisteyhteenvedon suositusannosta saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 16.4.2023) olivat

- Sytokiinioireyhtymä (CRS) (58 % Poolin 1 potilaista)
- ICANS-oireyhtymä (3 % Poolin 1 potilaista)
- Vakavat infektiot (39 % Poolin 3 potilaista)

Sytokiinioireyhtymää esiintyi pääosin elranatamabin ensimmäisen (43 % Pool 1:n potilaista) ja toisen (19 % Pool 1:n potilaista) annoksen yhteydessä. Se oli luonteeltaan ohimenevää (keston mediaani kaksi päivää) ja vaikeusasteeltaan pääosin 1. ja 2. asteista aiheuttaen ainoastaan kaksi 3. asteen haittatapahtumaa koko turvallisuuspopulaatiossa (Pool 3). (16)

Lisäksi tarkkailussa olivat muut neurologiset haittatapahtumat (enkefalopatia, perifeerinen neuropatia), sytopeniat (anemia, neutropenia, trombosytopenia), hypergammaglobulinemia, iho-oireet ja pistospaikan reaktiot. (16)

3.5.3 Immunogeenisyys

Potilailta tutkittiin tilaisuuden mukaan lääkeaineeseen kohdistuvien vasta-aineiden (ADA ja Nab) muodostumista. Kyseisten vasta-aineiden esiintyminen oli keskimääräistä tasoa ja pitoisuudet pääosin pieniä, joten niiden ei uskota vaikuttavan juurikaan elranatamabin farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen. (16)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia elranatamabi-hoidon tehosta multipppelin myelooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 5**. Tietokannasta tunnistettiin seitsemän tutkimusta, jotka olivat tämän arvioinnin kannalta relevantteja.

Meneillään on kolme faasin III tutkimusta, joissa elranatamabin tehoa ja turvallisuutta verrataan elranatamabi-daratumumabi-yhdistelmiin (NCT05020236, MagnetisMM-5), elranatamabi-daratumumabi-lenalidomidi-yhdistelmiin (NCT05623020, MagnetisMM-6) sekä lenalidomidiin (NCT05317416, MagnetisMM-7). Tutkimuksiin otetaan multipplei myeloomapotilaita, jotka ovat saaneet vähintään yhtä hoitolinjaa (MagnetisMM-5), jotka eivät sovellu kansasolusiirtoon (MagnetisMM-6) tai jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron

(MagnetisMM-7). Tutkimuksen ensisijaiset päättymispäivät ovat joulukuussa 2024 (MagnetisMM-5), maaliskuussa 2028 (MagnetisMM-6) ja elokuussa 2027 (MagnetisMM-7).

Meneillään on myös kolme faasin I/II tutkimusta (MagnetisMM-4, MagnetisMM-8, MagnetisMM-9), joissa elranatamabin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan vähintään kolmea hoitolinjaa saaneilla multippeli myeloomapotilailla. Näiden tutkimusten tuloksia odotetaan vuoteen 2025 mennessä.

Meneillään olevien tutkimusten perusteella elranatamabin käyttöaihe tulee todennäköisesti tulevaisuudessa laajenemaan myelooman aiempiin hoitolinjoihin sekä yhdistelmähoitoihin.

3.7 Pohdinta

Näyttö elranatamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen avoimeen faasin II monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-3). Lisäksi elranatamabia on tutkittu yhdessä faasin I tutkimuksessa (MagnetisMM-1). MagnetisMM-3-tutkimuksen tutkimuspotilaat (n = 187) jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan olivatko potilaat saaneet aikaisemmin BCMA-kohdennettua lääkevasta-ainekonjugaattihoitoa. Tuloksia esitettiin pääosin niistä potilaista, jotka eivät olleet saaneet BCMA-kohdennettua hoitoa (kohortti A, n = 123).

Päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023) MagnetisMM-3-tutkimuksen OS-mediaani oli 21,9 kuukautta ja PFS-mediaani 17,2 kuukautta (18). Tulokset eivät ole vielä kypsiä OS:n suhteen, sillä vähintään 50 % potilaista oli sensuroitu tiedonkeruun ajankohdassa. Riippumattoman arviointiryhmän arvioimana tutkimuspotilaista 61 % sai hoitovasteen ja täydellisten tai tätä paremman hoitovasteen 37 %. Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu 18 kuukauden seurannan jälkeen. Arvioitu todennäköisyys sille, että vaste kestää 18 kuukautta oli 69 % hoitovasteen saaneilla potilailla.

MagnetisMM-3-tutkimuksen aiempaa BCMA-kohdennettua hoitoa saaneiden potilaiden (kohortti B, n = 64) OS-mediaani oli 11,3 kuukautta, PFS-mediaani 3,5 kuukautta ja hoitovasteen sai 34 % potilaista. Elranatamabin vaikutukset kohortissa B olivat selkeästi kohorttia A heikommät. Lisäksi kohortin B potilaat olivat altistuneet useammalle hoitolinjalle kohorttiin A verrattuna (hoitolinjojen mediaani 7,5 vs. 5,0).

Kliinisen vaikuttavuuden arviointia vaikeuttaa MagnetisMM-3-tutkimuksen lyhyt seuranta-aika välianalyysissä (mediaani 15,7 kk, tiedonkeruun katkaisu 14.3.2023) sekä päivitetystä analyysissä (kohortti A mediaani 17,6 kk, tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023).

Lähitulevaisuudessa on odotettavissa MagnetisMM-3-tutkimuksen (odotettu päättymisaika 9.1.2024) lopullinen OS-analyysi, jossa potilailla on vähintään kahden vuoden seuranta-aika elossaolon suhteen. Lisäksi elranatamabille myönnetty ehdollinen myyntilupa edellyttää myyntiluvan haltijaa toimittamaan päivitettyä tietoa pitkäaikaisesta turvallisuudesta MagnetisMM-3-tutkimukseen perustuen viimeistään maaliskuussa 2025 sekä päivitettyä tietoa pitkäaikaisesta tehosta ja turvallisuudesta faasin III MagnetisMM-5 (C1071005) -tutkimukseen perustuen viimeistään kesäkuussa 2027. Päivitettyä tietoa saadaan myös käynnissä olevasta MagnetisMM-5-tutkimuksesta, jossa tutkitaan elranatamabin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana sekä yhdistelmähoitona daratumumabin ja daratumumabi-pomalidomidi-deksametasonin kanssa uusiutuneen tai leikkaukseen soveltumattoman multippelin myelooman hoidossa.

MagnetisMM-1-tutkimuksessa 215–1000 µg/kg annostuksella elranatamabia saaneilla potilailla (n = 55) OS-mediaani oli 21,2 kuukautta, PFS-mediaani 11,8 kuukautta ja hoitovasteen sai 64 % potilaista. MagnetisMM-1-tutkimuksen tulokset tukevat MagnetisMM-3-tutkimuksen havaintoja.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MagnetisMM-3-tutkimuksessa syöpäpotilaita varten suunnitelluilla mittareilla EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-MY20 sekä yleisellä tasolla mitattiin EQ-5D-mittarilla, kemoterapian aiheuttamaa perifeeristä neuropatiaa EORTC QLQ CIPN20-mittarilla ja merkittävää muutosta potilaiden raportoimissa lopputulemissa PGI-S- ja PHI-C-mittareilla. Mittareiden tuloksissa oli viitteitä arvioitavan hoidon suotuisasta tehosta ja siedettävyydestä tulosten joko parantuessa hoidon jatkuessa tai pysyessä lähellä lähtötilanteen arvoja laskettuna muutoksena lähtötilanteesta. Saatuja tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta. Lisäksi useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni ja eniten hoitosyklejä saaneet potilaat usein kestävätkä hoitoa parhaiten ja saavat siitä vastetta. Näin ollen elämänlaadusta ei voida vetää lopullisia johtopäätöksiä.

MagnetisMM-3-tutkimuksesta tehtyjen alaryhmäanalyysien perusteella vaikuttaisi siltä, että potilailla hoitovasteen saaneiden osuus on selvästi pienempi huonon ennusteen omaavilla potilailla (luuston ulkopuolinen tauti, taudin vaihe III R-ISS-riskiluokalla ilmaistuna ja pentarefraktorinen tauti). Jatkoanalyysit antoivat viitteitä siitä, että ISS-riskiluokka III heikentää huonon ennusteen potilailla vasteen saavuttamista. Tulokset ovat kuitenkin lähinnä suuntaa antavia johtuen pienistä alaryhmistä sekä analyysien eksploratorisesta luonteesta.

Myyntiluvan haltija vertasi elranatamabia teklistamabiin sekä nykyhoitokäytännön mukaisiin myeloomahoitoihin epäsuoran vertailun keinoin. Ankkuroimattomien kaltaistettujen epäsuorien vertailujen perusanalyyseissä elranatamabi-hoito näyttäytyi pääsääntöisesti parempana vertailuhoitoihin verrattuna. Tulokset perustuivat ankkuroimattomiin epäsuoriin vertailumenetelmiin, jolloin niistä tehtäviin päätelmiin sisältyy lähtökohtaisesti merkittävää epävarmuutta, jonka suuruutta ei voida sinänsä menetelmällisesti validista toteutuksesta arvioida luotettavasti.

Elranatamabia saaneilla potilailla kaikilla havaittiin vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma ja noin kahdella kolmanneksella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (64 %), anemia (53 %), neutropenia (51 %), trombosytopenia (34 %), leukopenia (28 %). Analyysiajankohdassa 12.1.2023 yhteensä 112 potilasta oli kuollut MagnetisMM-3-tutkimuksen turvallisuuskohortin (Pool 1, n = 183) potilaista, ja yleisin kuolemansyy oli edennyt taustasairaus.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan elranatamabi on uusi tehokas hoitovaihtoehto teklistamabin rinnalle potilaille, joiden tauti etenee aiemmista, hyväksytyistä hoidoista huolimatta. Menossa olevat tutkimukset aikaisemmissa hoitolinjoissa tuonevat lisätietoa bispesifisten vasta-aineiden käyttökelpoisuudesta vertailuhoitoihin nähden.

Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan pääosin samankaltaisia kuin muidenkin myelooman hoidossa käytettyjen lääkkeiden mukaan lukien trombosytopenia, anemia, lymfopenia sekä neutropenia. Sytokiinioireyhtymä pitää tunnistaa ja hoitaa varsinkin hoidon alkuvaiheessa asianmukaisesti. Elranatamabi-hoitoon,

kuten muihinkin myelooman hoidossa käytettyihin bispesifisiin vasta-ainehoitoihin, liittyy ylipäätensä lisääntynyt riski infektioihin ja myös vakaviin infektioihin.

Tarkasteltujen MagnetisMM-1- ja MagnetisMM-3-tutkimusten lisäksi meneillään on useita MagnetisMM-tutkimuksia, joissa elranatamabin monoterapian sekä yhdistelmähoitojen tehoa ja turvallisuutta verrataan muihin myelooman hoidossa käytettäviin lääkkeisiin. Näiden tutkimusten perusteella elranatamabin käyttöaihe tulee todennäköisesti tulevaisuudessa laajenemaan multippelin myelooman aiempiin hoitolinjoihin sekä yhdistelmähoitoihin.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa elranatamabia verrataan teklistamabiin ja useista nykyhoitokäytännön mukaisista myeloomahoidoista muodostettuun vertailuhoitoon (SoC-hoitokori). Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään myyntiluvan kustannusvaikuttavuusmalliin pohjautuen Fimean perusanalyysi elranatamabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta (**luku 4.4**) sekä skenaarioanalyysjä (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Potilaiden ominaisuudet (MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A populaatioon perustuen): <ul style="list-style-type: none"> • Miesten osuus: 55,3 % • Iän keskiarvo: 67,1 vuotta • Yli 75-vuotiaiden osuus: 19,5 % • Ihon pinta-alan keskiarvo: 1,85 m² • Painon keskiarvo: 74,05 kg • Yli 110 kg painavien osuus: █████
Arvioitava lääkehoito	Elranatamabi
Vertailuhoito	Teklistamabi Nykyhoitokäytäntö (SoC-hoitokori), joka muodostettiin neljästä eri pomalidomidi-hoidosta: <ul style="list-style-type: none"> • Pd (pomalidomidi + deksametasoni) • PCd (pomalidomidi + deksametasoni + syklofosfamidi) • IsaPd (isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni) • EPd (elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni)
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, laatupainotetut elinvuodet, kustannusvaikuttavuus (€/LYG, €/QALY)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja

Arvioinnin rajaus	
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 % (kustannukset, terveyshyödyt)
Aikahorisontti	Elinaika (25 vuotta)
Syklin pituus	Viikko (7 päivää)
Elranatamabin tulosten ekstrapolointi	Perustuu MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A analyysiin
Vertailuhoitojen tulosten ekstrapolointi	Perustuu teklistamabin ja SoC-hoitokorin osalta ei-ankkuroituihin kaltaistettuihin epäsuoriin vertailuihin (MAIC)
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen, deterministinen, skenaarioanalyysit

4.1.1 Vertailuhoito

Myyntiluvan haltija käytti mallinnuksessa vertailuhoitoina teklistamabia sekä myelooman nykyhoitokäytännöistä muodostettua hoitojen yhdistelmää (SoC-hoitokori). Teklistamabi valittiin ensisijaiseksi vertailuhoidoksi, sillä se on saatavilla Suomessa sekä sen käyttöaihe ja B-solujen kypsymsiantigeenia (BCMA) ja CD3-reseptoreita vastaan kohdentuva vaikutusmekanismi ovat samankaltaisia elranatamabin kanssa. Toiseksi vertailuhoidoksi valittu SoC-hoitokori johdettiin aiemmasta multippelin myelooman tutkimuksesta (LocoMMotion) ja koostui pomalidomidi-yhdistelmähoidoista (**taulukko 8**) perustuen myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen sekä Fimean aiemmin julkaisemaan siltakabtageeniautoleuseelin arviointiraporttiin (29).

Myyntiluvan haltijan asiantuntijan mukaan palveluvalikoimaan kuuluva siltakabtageeniautoleuseeli kohdentuu eri potilasryhmälle kuin bispesifiset vasta-aineet (teklistamabi ja elranatamabi) eikä hoitojen välinen vertailu ole siten päätöksenteon kannalta perusteltua. Vertailuhoidoiksi ei myöskään sisällytetty käyttöaiheeseen Euroopassa hyväksytyjä mutta ei Suomessa kaupan olevia (idekabtageenivikleuseeli, selineksori) tai palveluvalikoimaan kuulumattomia hoitovaihtoehtoja (belantamabi-mafodotiini).

Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käyttämä SoC-hoitokorin koostumus.

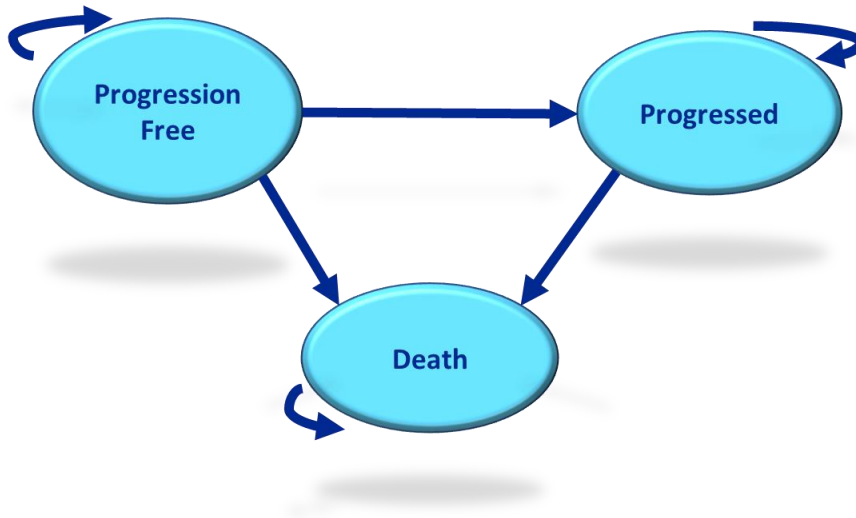
Hoito	Osuus (%)
Pd (pomalidomidi + deksametasoni)	■
PCd (pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni)	■
IsaPd (isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni)	■
EPd (elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni)	■

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on ositettu elinaikamalli, jossa terveyden tiloina ovat tila ennen taudin etenemistä (progression free), edennyt tauti (progressed) ja kuolema (death) (**kuvio 6**). Kaikki potilaat aloittavat mallinnuksen tilasta ennen taudin etenemistä ja siirtyvät taudin edetessä edenneen taudin tilaan tai vaihtoehtoisesti kuolevat. Siirtyminen edenneen taudin tilaan perustui International Myeloma Working Group (IMWG) -kriteerien mukaiseen

taudin etenemiseen. Potilaiden osuudet eri terveystiloissa arvioitiin parametristen elinaikamallien avulla.

Mallin aikahorisonttina käytettiin 25 vuotta, joka vastasi tarkasteltavilla potilailla elinaikahorisonttia.



Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu elranatamabi-hoidon osalta MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) suurimman uskottavuuden menetelmällä useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun ja tilastollisten kriteerien perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC).

Vertailuhoitojen osalta käytettiin referenssikäyrinä painottamattomia elranatamabin kokonaiselossaoloajan (OS) ja ajan ennen taudin etenemistä (PFS) ekstrapolaatiokäyriä. Vertailuhoitojen OS ja PFS mallinnettiin riskitiheyssuhteiden (HR) ja ankkuroimattomien kaltaistettujen epäsuorien vertailujen (MAIC) avulla. Koska elranatamabille tehdyt jakaumavalinnat vaikuttivat suoraan myös vertailuhoitoihin, jakaumavalinnoissa huomioitiin myös suhteellisten riskitiheyksien oletusten toteutuminen. Vertailuhoitojen hoidon kestosta ei ollut saatavilla muuta tietoa kuin hoidon keston mediaani, mitä rajoitti hoidon keston (TTD) mallinnuksessa käytettäviä lähestymistapoja.

Yhteenveto perusanalyysissä käytetyistä sovitejakaumista on esitetty **taulukossa 9**. Kunkin valitun ekstrapolaation vaihtoehdot esitetään tarkemmin **liitteessä 7**.

Taulukko 9. Yhteenveto perusanalyysin ekstrapolointien valinnoista.

Lopputulospuuttaja	Hoitoaara	Lähestymistapa	Perusteet
OS	Elranatamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
	Teklistamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
	SoC-hoitokori	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS	Elranatamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
	Teklistamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
	SoC-hoitokori	[REDACTED]	[REDACTED]
TTD	Elranatamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
	Teklistamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
	SoC-hoitokori	[REDACTED]	[REDACTED]

HR: Riskitehyssuhde (Hazard ratio); **PFS:** Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (Progression free survival); **OS:** Kokonaiselossaoloaika (Overall survival); **TTD:** Aika hoidon lopettamiseen (Time to treatment discontinuation).

Kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä ja aika hoidon lopettamiseen

Elranatamabin kokonaiselossaoloajan (OS) ja elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) mallinnuksessa käytetyt [REDACTED] (OS) ja [REDACTED] (PFS) sovitteet on esitetty **kuviossa 7**. OS:n ja PFS:n mallinnus perustui MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A (mediaani seuranta-aika 15,2 kuukautta) dataan, lisäksi OS:n mallinnuksessa huomioitiin Tilastokeskuksen (30) tietoihin perustuva taustakuolleisuus. Malli laskee tulokset käyttäen ekstrapoloituja käyriä, eikä Kaplan-Meier-käyriä huomioida laskennassa.

Hoidon kesto eri hoitoaaroissa perustui mallinnukseen ajasta hoidon lopettamiseen (TTD) (**kuvio 7**). Kunkin hoidon TTD mallinnettiin eksponentiaalijakaumalla käyttämällä raportoituja hoidon keston mediaaneja 5,5 kuukautta elranatamabille (MagnetisMM-3-tutkimus), 8,5 kuukautta teklistamabille (23) ja 4,0 kuukautta SoC-hoitokorille (25). Teklistamabin ja SoC-hoitokorin TTD-käyrät on esitetty **liitteessä 7**.



Kuvio 7. Elranatamabin kokonaiselossaoloajan (OS), elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) ja hoidon keston (TTD) Kaplan-Meier-käyrät ja niiden ekstrapolaatiojakaumat hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto.

4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin sellaiset 3.–4. asteen haittatapahtumat, joita tutkimuksissa ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista. Haittavaikutusten ilmaantuvuudet kerättiin jokaiselle hoitohaaralle samoista lähteistä kuin terveyshyödytkin. Haittatapahtumat vaikuttivat sekä potilaiden kustannuksiin että elämänlaatuun. [REDACTED]

[REDACTED] Haittatapahtumien esiintymistodennäköisyydet, utiliteetit ja kustannukset on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.

4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MagnetisMM-3-tutkimuksessa EQ-5D-5L-mittarilla. [REDACTED]

[REDACTED] MagnetisMM-3-tutkimuksesta johdettuja utiliteetteja käytettiin [REDACTED]

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Mallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, terveydenhuollon resurssien käytön kustannukset, jatkohoitojen kustannukset, haittavaikutusten kustannukset sekä kuoleman kustannukset.

Lääkekustannukset

Kaikkien lääkkeiden kustannukset laskettiin listahinnoin. Laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.) annettavia lääkkeitä ei jaettu. Suun kautta otettavat (p.o.) lääkepakkaukset oletettiin jaettaviksi.

Valmisteyhteenvedon mukaisesti elranatamabia annosteltiin 12 mg ja 32 mg nostovaiheen annoksin ja 76 mg ylläpitovaiheen annoksella. Yhden 44 mg injektiopullon hinta oli 2 913,00 € ja 76 mg injektiopullon hinta 5 032,00 €. Kustannuksissa huomioitiin elranatamabilla ja teklistamabilla suhteellinen annosintensiteetti (RDI) (78,4 % vs. 93,7 %), ajankohta joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun siirtymiseen (24 vk vs. 48 vk) sekä siirtyneiden potilaiden osuus (92,3 % vs. 57,7 %). SoC-hoitokorilla huomioitiin suhteellinen annosintensiteetti, jonka oletettiin olevan 90 % kirjallisuuteen perustuen (31). Koska teklistamabin potilaspopulaatio oletettiin elranatamabin kaltaiseksi, potilaista [REDACTED] painoi yli 110 kg ja heidät mallinnettiin saamaan yhden 1,7 ml x 90 mg/ml -teklistamabi-injektiopullon sijaan kaksi pulloa. Hoitohaarojen hinnat ja annostelut on esitetty **liitteissä 9 ja 10**.

Annostelukustannukset

Lääkkeiden annostelukustannukset saatiin Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa 2017 -julkaisusta (32). Ihonalaisen ja suonensisäisen annostelun annostelukustannuksena käytettiin yliopistollisen sairaalan syöpätautien avohoitokäynnin kustannusta, joka indeksikorjattiin vastaamaan vuoden 2022 hintatasoa (393,12 €). Suun kautta annosteltaville lääkkeille ei käytetty annostelukustannuksia. Suhteellista annosintensiteettiä (RDI) ei huomioitu annostelukustannuksissa.

Terveystieteiden resurssien käytön kustannukset

Terveystieteiden resurssien käytön kustannukset saatiin Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa 2017 -julkaisusta (32) sekä TYKS:n Laboratoriotuotteen vuoden 2022 hinnastosta (33). Resurssien käytön frekvenssi perustui tehtyjen oletuksien lisäksi NICE:n isataksimabin, pomalidomidin ja deksametasonin (IsaPd) arviointiin (34). Resurssien käyttö oletettiin kustannuksiltaan ja frekvenssiltään samanlaiseksi kaikkien hoitojen kesken pois lukien elranatamabin ja teklistamabin hoidon aloituskustannus, joka koostui [REDACTED] sytokiinioreyhtymän ja neurotoksisuuden aiheuttamien riskien tarkkailun vuoksi. Muu terveystieteiden resurssien käyttö on esitetty tarkemmin **liitteessä 9**.

Jatkohoidot

Jatkohoidojen osuudet, kestot ja kustannukset perustuivat elranatamabi- ja teklistamabi-hoitohaaroissa MagnetisMM-3-tutkimukseen ja SoC-hoitohaarassa LocoMMotion-tutkimukseen (**taulukko 10**). [REDACTED]

[REDACTED] Jatkohoidojen kustannukset on esitetty **liitteessä 9**.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 11**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 11**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä elranatamabi dominoi teklistamabiin verrattuna tarkastellessa inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (ICER). SoC-hoitokoriin verrattuna ICER on noin 12 000 €. Mallinnuksen mukaan elranatamabia saavien potilaiden oletetaan elävän 0,7 vuotta ja 0,5 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin teklistamabia saavat potilaat ja 0,8 vuotta ja 0,6 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin SoC-hoitoa saavat potilaat. Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista on esitetty **taulukoissa 12 ja 13**. Suurin ero elranatamabin ja vertailuhoitojen kustannuksissa aiheutuu lääkekustannuksista.

Taulukko 11. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Elranatamabi	2,08	1,46	141 667	-	-	-	-
Teklistamabi	1,40	0,97	241 671	0,68	0,49	-100 005	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,31	0,86	134 333	0,77	0,59	7 334	12 327

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta.

Kustannus (€)	Elranatamabi	Teklistamabi	SoC-hoitokori
Kokonaiskustannukset	141 667	241 671	134 333
Ennen taudin etenemistä	126 587	217 763	79 875
• Lääke	104 379	189 425	75 897
• Annostelu	10 729	17 293	2 331
• Terveysthuollon resurssit	5 622	4 728	548
• Seuranta	98	57	25
• Haittavaikutukset	5 759	6 259	1 074
Edennyt tauti	10 875	19 614	50 151
• Lääke	9 371	16 748	45 586
• Annostelu	1 348	2 565	3 613
• Terveysthuollon resurssit	150	289	911
• Seuranta	7	13	41
Kuolema	4 205	4 294	4 306

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia terveysvaikutusten osalta.

Terveyshyödyt	Elranatamabi	Teklistamabi	SoC-hoitokori
Elinvuodet (LY)	2,08	1,40	1,31
• Ennen taudin etenemistä	1,94	1,14	0,49
• Edennyt tauti	0,13	0,26	0,82
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	1,46	0,97	0,86
• Ennen taudin etenemistä	1,37	0,80	0,35
• Edennyt tauti	0,09	0,16	0,52

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta herkkyys- ja skenaarioanalyysien avulla.

Yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty tornadokuvaajana **liitteessä 12**. Herkkyysanalyysissä elranatamabia verrattiin vain SoC-hoitokoriin, sillä teklistamabin oletettiin olevan julkisilla tukkuhinnoilla selvästi elranatamabia kalliimpi. Herkkyysanalyysin perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä erityisesti elranatamabin suhteelliselle annosintensiteetille (RDI) ja hoidon kestolle.

Probabilistisen herkkyysanalyysin tuloksia on esitetty kustannusvaikuttavuustasossa sekä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä **liitteessä 12**. Kustannusvaikuttavuustason perusteella elranatamabi on kaikissa tapauksissa teklistamabia kustannusvaikuttavampi ja todennäköisesti kalliimpi ja vaikuttavampi SoC-hoitokoriin verrattuna. Hyväksyttävyyssäyrällä elranatamabi on todennäköisesti kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden ollessa yli 50 000 €/QALY.

Skenaarioanalyysien tuloksia on esitetty **liitteessä 12**. Skenaarioanalyysien tulosten perusteella elranatamabi dominoi teklistamabia kaikissa skenaarioissa. Elranatamabia SoC-hoitokoriin verrattaessa korkeimmat ICER-arvot saavutettiin, kun lääke- tai annostelukustannuksissa ei huomioitu suhteellista annosintensiteettiä (51 700 €/QALY) tai kun käytettiin SoC-hoitokorin PFS:n arvioinnissa MAIC:n sijaan riskitehyysuhteeseen perustuvaa arviointia (30 100 €/QALY). Muutoin ICER-arvot vaihtelivat välillä 8 700–12 300 €/QALY.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Fimean arvion mukaan mallinnuksessa käytetyt vertailuhoidot ovat relevantteja käyttöaiheeseen nähden. Myyntiluvan haltija huomioi SoC-hoitokorissa ainoastaan pomalidomidihoidot (Pd, PCd, IsaPd, EPd). Fimean klinisen asiantuntijan mukaan näiden hoitovaihtoehtojen käyttökelpoisuus sopivaksi vertailuhoidoksi riippuu potilaan aiemmista hoidoista ja refraktorisuudesta esimerkiksi pomalidomille ja daratumumabile (isatuksimabi on CD38-vasta-aine, kuten daratumumabi).

Mallin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon elranatamabi-hoidon vaikutuksista vertailuhoitoihin nähden sekä pitkällä aikavälillä. Koska suoraa vertailevaa tutkimusta ei ole saatavilla, vertailuhoidojen ekstrapolaatiokäyrät nojaavat vahvasti epäsuoriin vertailuihin. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen tehoeron suhteen verrattuna teklistamabiin (luku 3.4.3). Kustannusvaikuttavuusmallin tulokset riippuvat paljon siitä ovatko epäsuorien vertailujen riskitehyssuhteet oikeaa suuruusluokkaa.

Epäsuorassa vertailussa MagnetisMM-3-tutkimuksen potilasdata painotetaan samankaltaiseksi MajesTEC-1-tutkimuksen potilasdatan kanssa. Painotuksen myötä elranatamabia saaneiden potilaiden PFS piteni johtaen pienempään riskitehyksien suhteeseen verrattuna teklistamabiin (liitekuvio 7).

Mallissa PFS-mediaani
Mallinnetut tutkimuksissa
havaituista PFS-mediaaneista elranatamabin (17,2 kk)
teklistamabin (12,5 kk) (35).

Hoitovaikutuksen suhteen elranatamabin ja teklistamabin välillä ei ole juuri eroa naiivissa vertailussa mutta epäsuorassa vertailussa elranatamabi näyttäytyi parempana hoitovaihtoehtona. Kustannusvaikuttavuusmallin OS- ja PFS-käyrien ekstrapolaatiot käyttävät elranatamabin käyriä referenssikäyrinä, joihin sovelletaan epäsuorista vertailuista saatuja HR-arvoja. Epäsuoriin vertailuihin liittyvistä epävarmuustekijöistä johtuen Fimean arviointiryhmä pitää uskottavampana tilannetta, jossa elranatamabin ja teklistamabin hoitovaikutus olisi samankaltainen johtuen niiden samankaltaisesta vaikutusmekanismista.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli laskee ensin lääkehukka huomioiden hoitokustannuksen, josta vähennetään osa suhteellisen annosintensiteetin (RDI) perusteella. Teklistamabin RDI oli 93,7 % ja SoC-hoitokorin 93,4 %. Elranatamabin RDI oli 78,4 %, joka myyntiluvan haltijan mukaan selittyy 44 mg:n injektiopullon käytöllä 76 mg:n sijasta ja väliin jääneillä annoksilla. Elranatamabin valmisteyhteenvedossa kuitenkin huomautetaan, että hoitoannoksen pienentämistä ei suositella, vaikka pienemmän annoksen käyttö voi tulla tarpeeseen annoksen viivästyttyä tarpeeksi pitkään (15). Mallista ei käy ilmi missä suhteessa RDI olisi selitettävissä pienempien pakkausten käytöllä. RDI:n huomioiminen sekoittaa mallissa lääkehukan huomioimista. RDI huomioidaan lääke- muttei annostelukustannuksissa, jolloin malli olettaa yhtä aikaa annostelun tapahtuvan täysimääräisesti sekä lääkehukan muodostumisen, vaikka annostelu jouduttaisiin keskeyttämään tai antamaan pienempi annos sekä RDI:n alentama lääkekustannus. Tästä syystä RDI:n huomioiminen mallissa aliarvioi hoitojen lääkekustannuksia.

Myyntiluvan haltija on käyttänyt analyseissään TTD-käyrien mallinnuksen pohjana hoitojen mediaaniarvoja vedoten kaikille hoitovaihtoehdoille käytettävissä olevaan yhtäläiseen tietoon. Mallinnettujen TTD-käyrien pohjalta lasketut hoidonkeston keskiarvot ovat elranatamabille teklistamabille kk ja SoC-hoitokorille kk. Hoitojen pituuden keskiarvoja ei ole julkaistu, joten ei voida arvioida kuvastaako mallin TTD-käyrien ekstrapolaatiosta lasketut

keskiarvot todellisuutta. Myyntiluvan haltija tarkasteli hoitojen kestoa skenaarioanalyysissään ja tuli siihen tulokseen, että teklistamabi-hoidon kestolla ■■■ kuukautta ja SoC-hoidon kestolla ■■■ kuukautta elranatamabi ei olisi enää kustannusvaikuttava vaihtoehto. Pohjaten olettamukseen elranatamabin ja teklistamabin mahdollisesti samankaltaisesta hoitovaikutuksesta, Fimean arviointiryhmä tarkastelee hoitojen kestoja skenaarioanalyysissä.

Myyntiluvan kustannusvaikuttavuusmalli huomioi elranatamabin ja teklistamabin antamisen harventamisen kerran viikossa (Q1W) tapahtuvasta annostelusta kahden viikon välein tapahtuvaksi (Q2W). Elranatamabin suhteen vaihdos tapahtuu hoitoviikolla 25 potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa vähintään kuusi hoitosykliä sekä vähintään kaksi kuukautta kestäneen hoitovasteen. MagnetisMM-3-tutkimuksessa hoitovasteen sai kohortissa A (n = 123) 75 potilasta (61,0 %) (16). Q2W-annosteluun siirtyminen tapahtui 92,3 %:lla vasteen saaneista potilaista, jotka olivat saaneet hoitoa yli kuusi kuukautta (n = 60/65). Teklistamabin valmisteyhteenvedon mukaan vaihtoa voidaan harkita potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kuusi kuukautta kestäneen täydellisen tai sitä paremman vasteen (6). MajesTEC-1-tutkimuksessa Q2W annosteluun siirtyi 57,7 % potilaista (n = 60/104) mediaaniajassa 11,1 kuukautta (36). Q2W-annosteluun siirtymisen ajankohta sekä siirtyvien potilaiden osuus poikkesivat siis toisistaan elranatamabin ja teklistamabin välillä. Ei ole kuitenkaan varmuutta tulisiko poikkeama olemaan kliinisessä käytännössä näin merkittävä. Pohjaten olettamukseen mahdollisesti samankaltaisesta hoitovaikutuksesta Fimean arviointiryhmä tarkastelee siirtymistä Q2W annosteluun skenaarioanalyysissä.

Myyntiluvan haltijan mallissa jatkohoitojen kesto ja kustannukset lasketaan taudin etenemisen jälkeisestä tilasta (post-progression survival, PPS). Mallin käyttämät PPS-ajat elranatamabilille (noin 1,7 kk) ja teklistamabilille (noin 3,2 kk) olivat selvästi lyhyemmät kuin SoC-hoitokorille käytetty MagnetisMM-3-tutkimukseen perustuva jatkohoitojen mediaanikesto ■■■ kuukautta. Myyntiluvan haltija perustelee tilannetta sillä, että elranatamabin ja teklistamabin PFS- ja OS-käyrät kulkevat osittain päällekkäin, jolloin taudin edetessä potilas kuolee eikä jatkohoitoa keretä aloittaa. SoC-hoidon jälkeen ■■■ potilaista sai LocoMMotion-tutkimuksessa vähintään kahta jatkohoitolinjaa. Aiemmin LocoMMotion-tutkimuksessa havaittiin ensimmäisen jatkohoitolinjan keston mediaanin olleen 2,8 kuukautta, ajan tutkimuksen alkamisesta taudin etenemiseen ensimmäisessä jatkohoitolinjassa 10,8 kuukautta ja OS-mediaanin 13,8 kuukautta (25). Näin ollen malli mahdollisesti aliarvioi elranatamabin ja teklistamabin jatkohoitojen kestoja ja niiden kustannuksia lisäten epävarmuutta kokonaiskustannusten tulkintaan.

4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimean perus- ja skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 14**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 14. Fimean ja myyntiluvan haltijan perus- ja skenaarioanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde ^a	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean analyysi
Fimean perusanalyysi		
Suhteellinen annosintensiiteetti (RDI)	Elranatamabi RDI = 78,4 % Teklistamabi RDI = 93,7 % SoC-hoitokori RDI = 93,4 %	Elranatamabi RDI = 100 % Teklistamabi RDI = 100 % SoC-hoitokori RDI = 100 %
Riskitiheysuhde (HR)	Elranatamabi vs. teklistamabi Kokonaiselossaoloaika (OS) HR = 0,66 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) HR = 0,59	Elranatamabi vs. teklistamabi Kokonaiselossaoloaika (OS) HR = 1,00 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) HR = 1,00
Skenaarioanalyysi 1		
Q2W annosteluun siirtyvien potilaiden osuus	Elranatamabi Q2W = 92,3 % Teklistamabi Q2W = 57,7 %	Elranatamabi Q2W = 92,3 % Teklistamabi Q2W = 92,3 %
Q2W annosteluun siirtymisen ajankohta	Elranatamabi Q2W = 25 vk Teklistamabi Q2W = 11,1 kk	Elranatamabi Q2W = 25 vk Teklistamabi Q2W = 25 vk
Skenaarioanalyysi 2		
Q2W annosteluun siirtyvien potilaiden osuus	Elranatamabi Q2W = 92,3 % Teklistamabi Q2W = 57,7 %	Elranatamabi Q2W = 57,7 % Teklistamabi Q2W = 57,7 %
Q2W annosteluun siirtymisen ajankohta	Elranatamabi Q2W = 25 vk Teklistamabi Q2W = 11,1 kk	Elranatamabi Q2W = 11,1 kk Teklistamabi Q2W = 11,1 kk
Skenaarioanalyysi 3		
Hoitojen kesto (aika hoidon lopettamiseen, TTD)	Elranatamabi TTD = 5,5 kk Teklistamabi TTD = 8,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk	Elranatamabi TTD = 5,5 kk Teklistamabi TTD = 5,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk
Skenaarioanalyysi 4		
Hoitojen kesto (aika hoidon lopettamiseen, TTD)	Elranatamabi TTD = 5,5 kk Teklistamabi TTD = 8,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk	Elranatamabi TTD = 8,5 kk Teklistamabi TTD = 8,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk
Skenaarioanalyysi 5		
Q2W annosteluun siirtyvien potilaiden osuus	Elranatamabi Q2W = 92,3 % Teklistamabi Q2W = 57,7 %	Elranatamabi Q2W = 92,3 % Teklistamabi Q2W = 92,3 %
Q2W annosteluun siirtymisen ajankohta	Elranatamabi Q2W = 25 vk Teklistamabi Q2W = 11,1 kk	Elranatamabi Q2W = 25 vk Teklistamabi Q2W = 25 vk
Hoitojen kesto (aika hoidon lopettamiseen, TTD)	Elranatamabi TTD = 5,5 kk Teklistamabi TTD = 8,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk	Elranatamabi TTD = 5,5 kk Teklistamabi TTD = 5,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk

Muutoksen kohde ^a	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean analyysi
Skenaarioanalyysi 6		
Q2W annosteluun siirtyvien potilaiden osuus	Elranatamabi Q2W = 92,3 % Teklistamabi Q2W = 57,7 %	Elranatamabi Q2W = 57,7 % Teklistamabi Q2W = 57,7 %
Q2W annosteluun siirtymisen ajankohta	Elranatamabi Q2W = 25 vk Teklistamabi Q2W = 11,1 kk	Elranatamabi Q2W = 11,1 kk Teklistamabi Q2W = 11,1 kk
Hoitojen kesto (aika hoidon lopettamiseen, TTD)	Elranatamabi TTD = 5,5 kk Teklistamabi TTD = 8,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk	Elranatamabi TTD = 8,5 kk Teklistamabi TTD = 8,5 kk SoC-hoitokori TTD = 4,0 kk

Q2W: kahden viikon välein.

^a Fimean skenaarioanalyysien pohjalla on samat muutokset, kun on toteutettu Fimean perusanalyysissä

4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 15**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 13**. Koska Fimean arviointiryhmä käytti olettamusta yhtäläisestä hoidollisesta arvosta hoitojen välillä (HR = 1), elranatamabia ja teklistamabia saavat potilaat elävät mallissa yhtä pitkään (2,08 vuotta ja 1,46 laatupainotettua elinvuotta). Elranatamabia ja teklistamabia saavat potilaat elävät mallissa 0,77 vuotta ja 0,59 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin SoC-hoitoa saavat potilaat. Fimean perusanalyysissä elranatamabi on kustannuksia säästävä teklistamabiin verrattuna. SoC-hoitokoriin verrattuna ICER on noin 52 000 €/QALY. Myyntiluvan haltijan perusanalyysiin verrattuna ero SoC-hoitoon selittyy lääkehukan huomioimisella RDI-vaikutuksen poiston yhteydessä. Suurin ero elranatamabin ja vertailuhoidojen kustannuksissa aiheutuu lääkekustannuksista. Tarkempi erittely Fimean perusanalyysin kustannuksista on esitetty **taulukossa 16**.

Taulukko 15. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Elranatamabi	2,08	1,46	170 503	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	264 819	0,00	0,00	-94 316	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	30 770	51 716

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year);

Taulukko 16. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta.

Kustannus (€)	Elranatamabi	Teklistamabi	SoC-hoitokori
Kokonaiskustannukset	170 503	264 819	139 734
Ennen taudin etenemistä	155 424	249 739	85 276
• Lääke	133 216	219 064	81 299
• Annostelu	10 729	18 696	2 331
• Terveysthuollon resurssit	5 622	5 622	548
• Seuranta	98	98	25
• Haittavaikutukset	5 759	6 259	1 074
Edennyt tauti	10 875	10 875	50 151
• Lääke	9 371	9 371	45 586
• Annostelu	1 348	1 348	3 613
• Terveysthuollon resurssit	150	150	911
• Seuranta	7	7	41
Kuolema	4 205	4 205	4 306

4.4.2 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Fimea tarkasteli myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin ja Fimean perusanalyysiin liittyvää epävarmuutta probabilistisen ja yksisuuntaisen herkkyysanalyysin sekä skenaarioanalyysien avulla.

Skenaarioanalyysissä käytettiin pohjana Fimean perusanalyysiä. Niissä tarkasteltiin erityisesti hoidon keston ja kahden viikon välein tapahtuvaan annosteluun siirtymisen vaikutuksia perusanalyysin tuloksiin. Skenaariot rakennettiin pohjautumaan joko elranatamabin tai teklistamabin tutkimukseen ja näin vastaamaan paremmin perusanalyysin oletusta yhtäläisestä hoitovaikutuksesta. Toteutettujen analyysien kuvaukset on esitelty tarkemmin **taulukossa 14** ja tulokset **taulukossa 17**. Niissä skenaarioissa, joissa yhtenäistettiin sekä elranatamabin ja teklistamabin siirtyminen kahden viikon välein annosteluun että niiden hoidon kesto yhteen lähteeseen pohjautuvaksi, elranatamabi aiheutti enemmän kustannuksia kuin teklistamabi. Muissa skenaarioissa elranatamabi-hoito oli teklistamabi-hoitoa edullisempää.

Herkkyysanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 14**.

Taulukko 17. Fimean skenaarioanalyysien tulokset. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttorokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Skenaario 1							
Elranatamabi	2,08	1,46	170 503	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	219 229	0,00	0,00	-48 726	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	30 770	51 716
Skenaario 2							
Elranatamabi	2,08	1,46	199 743	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	264 819	0,00	0,00	-65 076	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	60 010	100 860
Skenaario 3							
Elranatamabi	2,08	1,46	170 503	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	193 089	0,00	0,00	-22 586	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	30 770	51 716
Skenaario 4							
Elranatamabi	2,08	1,46	225 662	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	264 819	0,00	0,00	-39 157	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	85 928	144 423
Skenaario 5							
Elranatamabi	2,08	1,46	170 503	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	166 437	0,00	0,00	4 067	5 030 139
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	30 770	51 716
Skenaario 6							
Elranatamabi	2,08	1,46	275 147	-	-	-	-
Teklistamabi	2,08	1,46	264 819	0,00	0,00	10 327	12 773 350
SoC-hoitokori	1,31	0,86	139 734	0,77	0,59	135 413	227 594

4.5 Pohdinta

Elranatamabin kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli pohjautuu pääosin faasin II tutkimukseen (MagnetisMM-3), jossa arvioitavalla hoidolla ei ollut vertailuhoitoa. Mallissa vertailuhoitoina on huomioitu teklistamabi ja nykyhoitokäytännön mukaisista

myeloomahoidoista koostettu hoitokori (SoC-hoitokori), jotka on lisätty malliin epäsuoran vertailun keinoin. Teklistamabi valittiin ensisijaiseksi vertailuhoidoksi elranatamabin kanssa samankaltaisen käyttöaiheen ja vaikutusmekanismin perusteella. SoC-hoitokori johdettiin aiemmasta multippelin myelooman tutkimuksesta (LocoMMotion) ja koostui pomalidomidi-yhdistelmähoidoista. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näiden hoitovaihtoehtojen käyttökelpoisuus sopivaksi vertailuhoidoksi riippuu potilaan aiemmista hoidoista ja refraktorisuudesta esimerkiksi pomalidomille ja daratumumabille.

Suurin epävarmuus kustannusvaikuttavuusmallissa liittyy vertailuhoidojen vaikuttavuuden arviointiin. Mallin tulokset riippuvat paljon siitä ovatko epäsuorien vertailujen riskitiheyssuhteet (HR) oikeaa suuruusluokkaa. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen tehoeron suhteen verrattuna teklistamabiin (**luku 3.4.3**). Tämän takia Fimea teki myyntiluvan haltijan malliin pohjautuvan perusanalyysin, jossa elranatamabin ja teklistamabin hoidollinen arvo oletettiin yhtäläiseksi (HR = 1). Samalla oletettiin kaikille hoidoille yhtäläinen suhteellinen annosintensiteetti (RDI = 1). Fimean perusanalyysissä elranatamabi dominoi teklistamabia ja SoC-hoitokoriin verrattuna ICER on noin 52 000 €/QALY. Tulokset olivat vastaavanlaisia myyntiluvan haltijan perusanalyysin kanssa sillä erotuksella, että Fimean perusanalyysissä elranatamabin ICER SoC-hoitokoriin verrattuna oli 39 000 €/QALY suurempi.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä hoidon kesto on keskeinen kustannusajuri ja epävarmuuden lähde. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä hoidon kestoa arvioivat TTD-käyrät perustuivat kaikkien hoitojen osalta saatavilla oleviin mediaaniarvoihin. Fimean perusanalyysiin perustuvassa skenaarioanalyysissä muutettiin elranatamabin ja teklistamabin hoidon kesto yhteen lähteeseen perustuvaksi (joko 5,5 kk tai 8,5 kk). Molemmista tapauksista elranatamabi dominoi teklistamabia, ja elranatamabin ICER SoC-hoitokoriin verrattuna oli 52 000 €/QALY (5,5 kk) ja 144 000 €/QALY (8,5 kk).

Epävarmuutta liittyy myös elranatamabin ja teklistamabin harvempaan kahden viikon välein tapahtuvaan annosteluun (Q2W) siirtymisen ajankohtaan ja siirtyvien potilaiden osuuteen. Teklistamabin valmisteyhteenvetdon mukaan vaihtoa harvempaan Q2W-annosteluun voidaan harkita potilaille, joilla on täydellinen tai sitä parempi vaste vähintään 6 kuukauden ajan (6). Fimean perusanalyysiin perustuvassa skenaarioanalyysissä haettiin ICER:n vaihteluväliä siirtymällä molemmilla hoidoilla harvempaan Q2W-annosteluun mahdollisimman aikaisin (92,3 % potilaista 25 vk kohdalla) tai myöhään (57,7 % potilaista 11,1 kk kohdalla). Molemmista tapauksista elranatamabi dominoi teklistamabia, ja elranatamabin ICER SoC-hoitokoriin verrattuna oli vastaavasti 52 000 €/QALY ja 101 000 €/QALY. Lisäksi tehtiin skenaario, jossa Q2W-annosteluparemetrien (siirtymisajankohta, osuus) muutosten lisäksi oletettiin yhteneviksi hoidon kestot samaan lähteeseen perustuen (joko 5,5 kk tai 8,5 kk skenaarioissa 5 ja 6). Elranatamabin ICER oli tällöin teklistamabiin verrattuna 5–13 miljoonaa €/QALY ja SoC-hoitokoriin verrattuna 52 000–228 000 €/QALY. Tuloksista huomataan ICER:n olevan herkkä hoidon keston ja Q2W-annostelun muutokselle käytetyssä mallissa. Kun oletetaan elranatamabin ja teklistamabin hoitovaikutuksen olevan sama (HR = 1), mallinnetut terveyshyödyt eroavat ainoastaan haittavaikutuksista muodostuvan olemattoman utiliteettieron (alle 0,01 QALY) verran.

Lääkekustannukset muodostavat suurimman osan arvioitavien hoitojen kokonaiskustannuksista. Keskeisimmät lääkekustannuksiin vaikuttavat tekijät ovat hoidon

kesto sekä elranatamabilla ja teklistamabilla Q2W-annosteluun siirtyvien osuus ja ajankohta. Näihin tekijöihin liittyy myös merkittävää epävarmuutta kuten edellä on käsitelty. Fimean skenaarioanalyysin mukaan kokonaiskustannukset kasvavat noin 100 000 € verrattaessa kahta skenaariota, joissa elranatamabin ja teklistamabin hoitojen kestojen mediaanit, Q2W-annosteluun siirtyminen sekä siirtyvien potilaiden osuus perustuivat yhteen lähteeseen (**taulukko 17**, skenaariot 5 ja 6). Lisäksi myyntiluvan haltijan malli mahdollisesti aliarvioi elranatamabin ja teklistamabin jatkohoitojen kestoja ja kustannuksia. Jonkun verran epävarmuutta liittyy myös SoC-hoitokorin [REDACTED] [REDACTED] eivät välttämättä vastaa todellisuutta. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Myyntiluvan haltijan mallintamat OS- ja PFS-mediaanit poikkeavat julkaistuista arvoista elranatamabin (OS [REDACTED] kk vs. 21,9 kk ja PFS [REDACTED] kk vs. 17,2 kk) ja teklistamabin (OS [REDACTED] kk vs. 21,9 kk ja PFS [REDACTED] kk vs. 12,5 kk) osalta (18,35). Eroavaisuus voi osittain johtua siitä, että malli perustuu elranatamabin aiempaan tiedonkeruun katkaisuun ja riskitiheyssuhteiden pohjana käytettyyn epäsuoraan vertailuun. SoC-hoitokorin suhteen malli tuottaa samankaltaiset tulokset LocoMMotion-tutkimuksen jatkoseurannan kanssa. Elranatamabilla ja teklistamabilla on viimeisimpien analyysien mukaan saman mittainen kokonaisedossaoloaika, vaikka MagnetisMM-3-tutkimuksessa suurempi osuus potilaista oli huonompiennusteisia. MagnetisMM-3-tutkimuksen OS-data on tosin vielä epäkypsää, sillä yli 50 % potilaista on vielä sensuroitu.

Kustannusvaikuttavuusanalyysi on laskettu listahinnoin. Myyntiluvan haltija on esittänyt halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönotton sopimuksesta ja esittänyt luottamuksellisesti tähän liittyviä laskelmia.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön arvion elranatamabin potilasmäärästä sekä kustannus- ja budjettilaskelman. Budjettivaikutuslaskelma perustuu samoihin menetelmiin kuin kustannusvaikuttavuusanalyysi.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Budjettivaikutusarviossa käytettiin samoja oletuksia kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä, jota on kuvattu tarkemmin **luvussa 4**. Kustannukset laskettiin MagnetisMM-3-tutkimuksen mukaiselle potilaspopulaatiolle (**taulukko 7**).

Lääke- ja annostelukustannukset laskettiin valmisteyhteenvedon mukaisilla suositusannoksilla ja kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyillä pakkauskoilla hoitoviikoittain eriteltynä (**taulukko 18**). Kustannuksissa huomioitiin suhteellinen annosintensiteetti (RDI), ajankohta joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun siirtymiseen sekä siirtyneiden potilaiden osuus. Lisäksi teklistamabilla huomioitiin oletettujen yli 110 kg painavien potilaiden [REDACTED] lisäkustannus. Kustannuksissa ei huomioitu jatkohoitojen kustannuksia.

Laskelmassa käytettiin lääkkeiden tukkumyyntihintoja (s.c. ja i.v.) ja verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.) (**liite 9**). Laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.) annettavia lääkkeitä ei jaettu. Suun kautta otettavat (p.o.) lääkepakkaukset oletettiin jaettaviksi.

Annostelukustannuksena käytettiin yliopistollisen sairaalan syöpätautien vuoden 2022 hintatasoon indeksikorjattua kustannusta (393,12 €) (32, liitetaulukko 3,37).

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmassa huomioidut lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset hoitoviikkoa kohden.

Lääkeaine	Annostelu	Lääke-kustannus (€)	Annostelu-kustannus (€) ^a	Yhteensä (€)
Elranatamabi				
Nostovaihe	Päivä 1: 12 mg s.c. kerta-annoksena	2913,00	393,12	3 306,12
	Päivä 4: 32 mg s.c. kerta-annoksena	2913,00	393,12	3 306,12
Ylläpitovaihe	Viikot 2-24: 76 mg s.c. viikoittain	5032,00	393,12	5 425,12
	Viikot 25-: 76 mg s.c. joka toinen viikko ^b	5032,00	393,12	5 425,12
Teklistamabi				
Nostovaihe (alle 110 kg potilas)	Päivä 1: 0,06 mg/kg s.c. kerta-annoksena	905,00	393,12	1 298,12
	Päivä 3: 0,3 mg/kg s.c. kerta-annoksena	905,00	393,12	1 298,12
	Päivä 5: 1,5 mg/kg s.c. kerta-annoksena	4615,40	393,12	5 008,52
Ylläpitovaihe (alle 110 kg potilas)	Viikko edellisen jälkeen 1,5 mg/kg s.c. viikoittain	4615,40	393,12	5 008,52
	1,5 mg/kg s.c. joka toinen viikko ^c	4615,40	393,12	5 008,52

Lääkeaine	Annostelu	Lääke-kustannus (€)	Annostelu-kustannus (€) ^a	Yhteensä (€)
Teklistamabi (yli 110 kg potilas)	Nosto- ja ylläpitovaiheet kuten edellä (alle 110 kg potilas). Lisäkustannuksia ainoastaan 1,5 mg/kg s.c. annostelulla	4 767,71	393,12	5 160,83
SoC-hoitokori ^d				
Pomalidomidi-yhdistelmähoidot Pd, PCd, IsaPd ja EPd, [redacted]	Viikko 1: keskimääräinen viikkokustannus	3967,56	196,56	4 164,12
	Viikot 2-4: keskimääräinen viikkokustannus	3967,56	147,42	4 114,98
	Viikot 5-8: keskimääräinen viikkokustannus	3316,40	147,42	3 463,82
	Viikot 9-: keskimääräinen viikkokustannus	2913,97	73,71	2 987,68

Pd: pomalidomidi ja deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi, deksametasoni ja syklofosfamidi; **IsaPd:** isatuksimabi, pomalidomidi ja deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi, pomalidomidi ja deksametasoni; **vk:** viikko.

^a Mäklin ym. 2021, Yliopistolliset sairaalat, syöpätaudit, muu avohoitokäynti (32). Indeksoitu vuoteen 2022 (37)

^b Potilaille, jotka ovat saaneet elranatamabi-hoitoa vähintään 24 viikkoa ja jotka ovat saaneet hoitovasteen

^c Potilaille, jotka ovat saaneet teklistamabi-hoidosta täydellisen tai sitä paremman vasteen vähintään 6 kk ajan

^d SoC-hoitokoriin sisällytettyjen hoitojen hoito-ohjelmat annosteluineen on esitetty tarkemmin **liitteessä 10**

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan kokonaispotilasmäärä myyntiluvan mukaisessa hoitolinjassa on noin 15–20 vuosittaista potilasta perustuen Fimean aiempiin arviointiraportteihin siltakabtageeniautoleuseelista ja belantamabi-mafodotiinista (29,38). Tämä potilasmäärä jakautuu kaikkien uusien neljänteen hoitolinjaan hyväksytyjen valmisteiden kesken.

Myyntiluvan haltija olettaa elranatamabin korvaavan enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkun verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja. Elranatamabin käyttöönotto tulisi tapahtumaan asteittain neljän vuoden aikana huomioiden sekä hoitoa jatkaneet että uudet hoidon piiriin tulevat potilaat (**taulukko 19**).

Taulukko 19. Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio elranatamabin käyttöönoton jälkeisille vuosille.

	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Potilaita	■	■	■	■

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

5.3.1 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Hoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat elranatamabi-hoidolla noin 115 000 €, teklistamabi-hoidolla noin 207 000 € ja SoC-hoitokorilla noin 78 000 € (**taulukko 20**). Elranatamabi-hoidon keston mediaaniksi oletettiin 5,6 kuukautta, teklistamabi-hoidon 8,5 kuukautta ja SoC-hoitokorin 4,0 kuukautta. Potilaskohtaiset kustannukset perustuivat kustannusvaikuttavuusmallin elinaikahorisontin 3 %:n diskonttorolla diskontattuihin

kustannuksiin. Potilaskohtaisissa kustannuksissa ei huomioitu mahdollisten jatkohoitojen kustannuksia.

Taulukko 20. Myyntiluvan haltijan esittämät potilaskohtaiset kustannukset arvioitavalle hoidolle ja vertailuhoidolle hoitojaksoittain.

Hoito	Hoidon kesto (kk)	Lääkekustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)	Yhteensä (€)
Elranatamabi	5,55 ^a	104 379	10 729	115 109
Teklistamabi	8,5 ^b	189 425	17 293	206 718
SoC-hoitokori	4,0 ^c	75 897	2 331	78 229

^a MagnetisMM-3-tutkimuksen mukaan toteutunut kohortin A hoidon keston mediaani.

^b MajesTEC-1-tutkimuksen mukaan toteutunut hoidon keston mediaani (23)

^c LocoMMotion-tutkimuksen mukaan toteutunut hoidon keston mediaani (25)

5.3.2 Fimean skenaario potilaskohtaisista kustannuksista

Hoitojen kestojen epävarmuudesta johtuen Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset myyntiluvan haltijan malliin perustuen (**taulukko 21**). Fimean esittämässä laskelmissa on huomioitu samat muutokset kuin kustannusvaikuttavuusarvion perusanalyysissä (**taulukko 14**). Lisäksi SoC-hoitokorille oletettiin yhtäläinen hoidollinen arvo suhteessa elranatamabiin ja poistettiin diskonttokoron vaikutus. Kaikkien elranatamabia saavien potilaiden oletettiin siirtyvän kahden viikon välein annosteluun kuuden kuukauden kohdalla. Teklistamabille laskettiin kokonaiskustannusten vaihteluväli olettaen, että kaikki potilaat siirtyvät kahden viikon väliseen annosteluun kuuden kuukauden kohdalla (188 000 €) tai että kaikki potilaat saavat teklistamabia kerran viikossa 12 kuukauden ajan (269 000 €). Näillä oletuksilla hoitojen vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset olisivat elranatamabi-hoidolla noin 193 000 €, teklistamabi-hoidolla noin 188 000–269 000 € ja SoC-hoitokorilla noin 171 000 €.

Taulukko 21. Fimean laskemat vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset arvioitavalle hoidolle ja vertailuhoidolle myyntiluvan haltijan malliin perustuen.

Hoito	Hoidon keston keskiarvo (kk)	Lääkekustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)	Yhteensä (€)
Elranatamabi	12,0	178 586	14 274	192 859
Teklistamabi ^a	12,0	173 034–248 027	14 901–21 084	187 935–269 111
SoC-hoitokori	12,0	167 028	4 389	171 416

^a Kokonaiskustannukset laskettu vaihteluvälille olettaen, että teklistamabia annostellaan kaikille potilaille kerran viikossa tai siirrytään annosteluun kahden viikon välein heti 6 kk kohdalla.

5.4 Budjettivaikutukset

5.4.1 Myyntiluvan haltijan arvio elranatamabin budjettivaikutuksista

Myyntiluvan haltijan esittämällä potilasmäärällä (15–20 potilasta) elranatamabin vuosittaiset kustannukset olisivat noin 1,7–2,3 miljoonaa euroa. Myyntiluvan haltija arvioi elranatamabin säästävän kustannuksissa vuosittain 1,0–1,3 miljoonaa euroa vertailuhoitoihin verrattuna

olettaen, että elranatamabi korvaa enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkun verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja.

5.4.2 Fimean arvio elranatamabin budjettivaikutuksista

Fimea arvioi budjettivaikutusta 10–20 potilaalle aiemmin arvioituihin potilasmääriin perustuen (29,38). Fimean skenaarion vuotuisia kustannuksia (**taulukko 21**) käytettäessä potilaiden kokonaiskustannukset olisivat elranatamabilla noin 1,9–3,9 miljoonaa euroa. Verrattuna siihen että potilaat saisivat teklistamabia, tästä syntyisi noin 49 000–98 000 euron lisäkustannus (teklistamabin annostelu kahden viikon välein kuuden kuukauden jälkeen) tai 0,8–1,5 miljoonan euron kustannussäästö (teklistamabin viikoittainen annostelu). Mikäli oletetaan elranatamabin korvaavan enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkin verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja, Fimean skenaarion mukaisilla hoidon kestoilla ja potilasmäärillä elranatamabin budjettivaikutus olisi arviolta 165 000 euron lisäkustannuksesta 1,1 miljoonan euron kustannussäästöön.

5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle budjettivaikutusanalyysin, joka sisälsi arvion potilasmäärästä sekä hoitojen jakautumisesta arvioitavan hoidon ja vertailuhoitojen välille. Myyntiluvan haltija arvioi vuosittaisen potilasmäärän olevan noin 15–20 potilasta Fimean aiempiin arviointiraportteihin perustuen (29,38). Fimean kliininen asiantuntija pitää potilasmääräarviota uskottavana. Myyntiluvan haltija olettaa elranatamabin korvaavan enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkun verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan myös tämä oletus on uskottava. Mahdollinen talketamabin hyväksyntä samaan hoitolinjaan voi kuitenkin muuttaa hoitojen jakautumista eri valmisteiden välillä.

Budjettivaikutusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoitojen kesto. Myyntiluvan haltija käytti analyysissään toteutuneiden hoitojen keston mediaaneja (elranatamabi 5,55 kk, teklistamabi 8,5 kk ja nykyhoitokäytännön mukaiset myeloomahoidot 4,0 kk). Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan hoitojen kestoihin liittyy merkittävää epävarmuutta, sillä esimerkiksi elranatamabin hoidon kesto (5,55 kk) jää merkittävästi MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A PFS-mediaanista (17,2 kk). Tämän takia Fimea tarkasteli epävarmuutta skenarioanalyysillä, jossa kaikkien hoitojen keston keskiarvoiksi asetettiin 12 kuukautta. Analyysissä myös SoC-hoitokorin hoidon kesto oletettiin 12 kuukauden pituiseksi perustuen ajatukseen, että hoitokorin hoidon loppuessa todennäköisesti aloitetaan jatkohoitona jokin toinen hoitokorin hoidoista.

Fimean skenaariossa potilaskohtaiset kustannukset kasvoivat elranatamabilla noin 78 000 € ja SoC-hoitokorilla 93 000 € myyntiluvan haltijan arvioon nähden. Myyntiluvan haltijan arvioimat teklistamabin kokonaiskustannukset (207 000 €) olivat Fimean laskemalla vaihteluvälillä (188 000–269 000 €). Fimean arvioimalla potilasmäärällä (10–20 potilasta) elranatamabi-hoidon budjettivaikutus vaihtelisi vuosittain noin 165 000 euron lisäkustannusten ja 1,1 miljoonan euron kustannussäästöjen välillä, mikä sivuaa myyntiluvan haltijan 15–20 potilaalle laskettua vuosittaista 1,0–1,3 miljoonan euron kustannuksia säästävää budjettivaikutusta. Sekä Fimean että myyntiluvan haltijan laskemissa oletettiin

elranatamabin korvaavan enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkun verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja.

Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa erityisesti hoitojen kesto sekä kahden viikon välein annosteluun siirtymisen ajankohta ja siirtyvien potilaiden osuus. Teklistamabin valmisteyhteenvedon mukaan vaihtoa harvempaan Q2W-annosteluun voidaan harkita potilaille, joilla on täydellinen tai sitä parempi vaste vähintään 6 kuukauden ajan (6). Tämä eroaa elranatamabista siinä, että elranatamabilla vaihto harvempaan Q2W-annosteluun ohjeistetaan potilaille, jotka ovat saaneet hoitoa vähintään 24 viikkoa ja jotka ovat saaneet hoitovasteen (15). Fimean skenaariossa teklistamabia saavat potilaat siirtyvät Q2W-annosteluun kuuden kuukauden hoidon jälkeen olettaen, että potilaat saavat heti täydellisen tai sitä paremman vasteen ja vaste jatkuu hoidon ajan. Tämä oletus johtaa todennäköisesti kustannusten aliarvioon. Tämän takia teklistamabille esitettiin myös vuosikustannus perustuen kerran viikossa annosteluun. Todellisuudessa teklistamabin vuosikustannukset ovat jotain tältä väliltä.

Budjettivaikutuksen epävarmuutta lisäävät myös hoitojen arvioidut markkinaosuudet sekä SoC-hoitokoriin valitut vertailuhoidot. Myyntiluvan haltija oletti SoC-hoitokorin (Pd, PCd, IsaPd, EPd) koostuvan pelkästään pomalidomidia sisältävistä yhdistelmähoidoista. Arviossa ei ole otettu kantaa pomalidomidi-yhdistelmähoitojen markkinaosuuksiin [REDACTED] mikä ei välttämättä vastaa todellisuutta. IsaPd- ja EPd-hoidot ovat huomattavasti kalliimpia kuin Pd- ja PCd-hoidot joten näiden hoitovaihtoehtojen markkinaosuuksilla on jonkin verran vaikutusta SoC-hoitokorin kokonaiskustannuksiin. Koska myeloomahoitojen valinta on jossain määrin yksilöllistä, markkinaosuuksien tarkka arviointi neljännessä ja myöhäisemmissä hoitolinjoissa on haastavaa.

Budjettivaikutuslaskelmat on tehty valmisteiden listahinnoilla. Myyntiluvan haltija on esittänyt halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

6 Johtopäätökset

- Elranatamabin vaikutuksia edenneen multipppelin myelooman hoidossa vähintään kolmea aiempaa hoitoa saaneilla aikuispotilailla tutkittiin faasin II avoimessa yksihaaraisessa monikeskustutkimuksessa (MagnetisMM-3) sekä sitä edeltäneessä faasin I avoimessa yksihaaraisessa monikeskustutkimuksessa (MagnetisMM-1).
- MagnetisMM-3-tutkimuksessa kokonaisvasteen saavutti 61 % potilaista, jotka eivät olleet saaneet aiempaa BCMA-kohdennettua hoitoa. Yli puolet saaduista vasteista olivat täydellisiä tai sitä parempia. Elossaoloajan mediaani oli 21,9 kuukautta ja mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 17,2 kuukautta.
- MagnetisMM-3-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin useilla mittareilla. Lopullisten johtopäätösten tekemiseen liittyy kuitenkin epävarmuutta.
- MagnetisMM-3-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi elranatamabi-hoidosta toista enemmän.
- Arvioinnissa elranatamabi-hoitoa verrattiin teklistamabi-hoitoon sekä nykyhoitokäytännön mukaisiin myeloomahoitoihin. Epäsuorat vertailut elranatamabin ja vertailuhoidojen välillä sisältävät paljon epävarmuutta eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.
- Turvallisuuspopulaation potilaista kaikilla havaittiin jokin haittatapahtuma ja noin kahdella kolmanneksella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, anemia ja neutropenia, joita esiintyi yli puolella potilaista. Yleisin kuolemansyy oli edennyt taustasairaus.
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä elranatamabi dominoi teklistamabiin verrattuna ja nykyhoitokäytäntöihin verrattuna inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhdetta (ICER) on noin 12 000 €/QALY. Fimean perusanalyysissä elranatamabi dominoi teklistamabiin verrattuna ja nykyhoitokäytäntöihin verrattuna ICER on noin 52 000 €/QALY. Ero johtuu pääosin siitä, että Fimean arviointiryhmä ei pitänyt uskottavana myyntiluvan haltijan tapaa mallintaa vertailuhoidojen riskitiheyssuhteita ja suhteellista annosintensiiteettiä.
- Fimea arvioi 12 kuukauden elranatamabi-hoidon potilaskohtaisten lääke- ja annostelukustannusten olevan listahinnoin yhteensä noin 193 000 euroa. Tämä on jokseenkin vastaavan suuruinen tai annostelusta johtuen mahdollisesti pienempi kuin vastaavan kestoisen hoito teklistamabilla. Elranatamabi-hoidon vuosittaiset kustannukset olisivat 10–20 potilaalle noin 1,9–3,9 miljoonaa euroa.
- Fimea arvioi 10–20 potilaan elranatamabi-hoidon vuosittaisen budjettivaikutuksen olevan 165 000 euron lisäkustannuksesta 1,1 miljoonan euron kustannussäästöön. Budjettivaikutukseen liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen vertailtavien hoitojen kestoajoista ja annostelutiheydestä. Ero Fimean ja myyntiluvan haltijan tulosten välillä johtuu pääasiassa eroavaisuuksista hoidon kestossa.
- Myyntiluvan haltija on esittänyt halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

Lähteet

1. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, ym. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105–18. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30756-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30756-7)
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Säily M, Silvennoinen R, Jantunen E, ym. Monimuotoinen myelooma. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim.* 2019;135(12):1171–9.
4. Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2023. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
5. Suomen Myeloomaryhmä (FMG). Myelooman hoitosuositus 2023. 2023 [Viitattu 16.10.2023]. https://hematology.fi/wp-content/uploads/2023/06/Myelooma_hoitosuositus_2023.pdf
6. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 13.10.2022. Tecvayli (teklistamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005865. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_en.pdf
7. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 27.5.2021. Nexpovio (selineksori). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005127. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_en.pdf
8. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 25.8.2021. Abecma (idekabtageenivikleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004662. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf
9. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 17.1.2023. Carvykti (siltakabtageeniautoleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005095. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf
10. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 17.9.2020. Blenrep (belantamabimafodotiini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004935. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_fi.pdf
11. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 21.09.2023. Talvey (talketamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005864/0000. [Viitattu 16.10.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_en.pdf

12. European Medicines Agency EMA. EMA recommends non-renewal of authorisation of multiple myeloma medicine Blenrep. 2023 [Viitattu 1.11.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>
13. Palveluvalikoimaneuvosto. Palveluvalikoimaneuvoston suositus: Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. STM051:00/2020 VN/28412/2020. 2021 [Viitattu 1.11.2023]. <https://palveluvalikoima.fi/belantamabi-mafodotiini>
14. Palveluvalikoimaneuvosto. Palveluvalikoimaneuvoston suositus: Siltakabtageeniautoleuseeli (Caryvkti®) edenneen multippelin myelooman hoidossa. STM051:00/2020 VN/25511/2022. 2023 [Viitattu 1.11.2023]. <https://palveluvalikoima.fi/siltakabtageeniautoleuseeli>
15. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 25.01.2024. Elrexio (elranatamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005908/0000. [Viitattu 26.1.2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elrexio-epar-product-information_en.pdf
16. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 25.01.2024. Elrexio (elranatamabi). EPAR (European public assessment report). [Viitattu 26.1.2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexio-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, ym. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–67. DOI:10.1038/s41591-023-02528-9
18. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, ym. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Teoksessa: 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting · December 9-12, 2023 · San Diego, CA, USA. San Diego, CA; 2023.
19. Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, ym. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2570–6. DOI:10.1038/s41591-023-02589-w
20. ClinicalTrials.gov. MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb. [Viitattu 4.12.2023]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359>
21. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, ym. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol.* 29 2 2024;n/a(n/a). DOI:<https://doi.org/10.1111/bjh.19346>
22. Mol I, Hu Y, Fanton-Aita F, ym. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Elranatamab Versus Physician’s Choice of Treatment Among Patients with

- Triple-Class Exposed/Refractory Multiple Myeloma in Canada. *Blood*. 2023;142:6738. DOI:<https://doi.org/10.1182/blood-2023-186559>
23. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, ym. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):495–505. DOI:10.1056/nejmoa2203478
 24. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, ym. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2024;1–9. DOI:10.1080/10428194.2024.2313628
 25. Moreau P, Weisel K, De Stefano V, ym. LocoMMotion: A prospective, observational, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma – Final analysis at 2-year follow-up. *Hemasphere*. 2023;7(S3):e05307aa. https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/p904__locommotion__a_prospective,_observational,.804.aspx
 26. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, ym. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371–6. DOI:10.1038/s41375-022-01531-2
 27. Faria R, Alava MH, Manca A, ym. NICE DSU Tehcnical Support Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: Methods for comparative individual patient data. 2015. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/observational-data>
 28. Philippo DM, Ades AE, Dias S, ym. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/population-adjusted>
 29. Grönholm E, Lamminsalo M, Ruotsalainen J. Siltakabtageeniautoleuseeli (Carvykti) edenneen multipppelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2022. <https://www.julkari.fi/handle/10024/145274>
 30. Tilastokeskus. Kuolleisuus- ja eloonjäämislukuja iän ja sukupuolen mukaan, 1986-2022. https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__kuol/statfin_kuol_pxt_12ap.px/
 31. Siegel DS, Schiller GJ, Song KW, ym. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment failure. *Br J Haematol*. 2020;188(4):501–10. DOI:10.1111/bjh.16213
 32. Mäklin S, Kokko P. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. THL työpäpaperi 21/2020. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 12.5.2023]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>

33. TYKS. Palveluhinnasto 2022. TYKS laboratoriot.
<https://www.tyks.fi/sites/default/files/2022-10/T12%20Laboratorioimialue%20hinnasto%202022.pdf>
34. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA658]. 2020.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta658>
35. van de Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, ym. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 31 5 2023;41(16_suppl):8011. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8011
36. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, ym. Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16).
https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8034
37. Tilastokeskus. Julkisten menojen hintaindeksi, vanhat, kuntatalous tehtävääalueittain, vuositieto muuttujina Vuosi, Tehtävääala ja Tiedot. Tehtävääalue 122 Terveystieteiden tutkimuskeskus, Pisteluku 2010 = 100.
https://pxdata.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__jmhi/statfin_jmhi_pxt_11me.px
38. Wikman E, Kotajärvi J. Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2020.
<https://www.julkari.fi/handle/10024/140824>
39. Howell TA, Matza LS, Jun MP, ym. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. *Pharmacoecoon Open*. 7 5 2022;6(3):367–76. DOI:10.1007/s41669-021-00316-0
40. Croft J, Hall A, Walker K, ym. Cyclophosphamide, Pomalidomide and Dexamethasone Significantly Improves Response over Poma/Dex in Relapsed/Refractory Myeloma Patients Previously Treated with Cyclophosphamide Combination Therapy - Initial Results of the Randomised Multicentre Mukseven Trial. *Blood*. 29 11 2018;132(Supplement 1):3274–3274. DOI:10.1182/blood-2018-99-111835
41. Sarclisa (isatuksimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004977/0000. European medicines agency EMA. 2020. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200530148173/anx_148173_fi.pdf
42. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, ym. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 8 11 2018;379(19):1811–22. DOI:10.1056/NEJMoa1805762

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät elranatamabi-hoitoon multipplein myelooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 27.02.2024.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi kesken. Arvioitu valmistumispäivä 05.06.2024
Espanja (AEMPS)	Ei tiedossa
Irlanti (NCPE)	Pika-arviointi valmistunut 29.11.2023. Suositellaan täysimääräisen HTA-arvioinnin tekemistä.
Italia (AIFA)	Ei tiedossa
Kanada (CADTH)	Arviointi kesken. Arvioitu valmistumispäivä 16.5.2024
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken
Ranska (HAS)	Ei tiedossa
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointi kesken. NT-rådet suositaa 8.2.2024 antamassaan lausunnossa pidättäytymään elranatamabin käytöstä ennen arvioinnin valmistumista.
Saksa (IQWiG)	Ei tiedossa
Skotlanti (SMC)	Ei tiedossa
Tanska (Medicinrådet)	Ei aloitettu

Liite 2. MagnetisMM-3-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (16).**Inclusion Criteria (Main)**

1. Male or female participants age ≥ 18 years.
2. Prior diagnosis of MM as defined according to IMWG criteria (Rajkumar et al, 2014).
3. Measurable disease based on IMWG criteria as defined by at least 1 of the following:
 - a. Serum M-protein >0.5 g/dL by SPEP
 - b. Urinary M-protein excretion >200 mg/24 hours by UPEP
 - c. Serum immunoglobulin FLC ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) AND abnormal serum immunoglobulin kappa to lambda FLC ratio (<0.26 or >1.65)
4. Refractory to at least one ImiD
5. Refractory to at least one PI
6. Refractory to at least one anti-CD38 antibody
7. Relapsed or refractory to last anti-MM regimen.

Note: Refractory is defined as having disease progression while on therapy or within 60 days of last dose in any line, regardless of response.

8. Cohort A: Has not received prior BCMA-directed therapy. Cohort B: Has received prior BCMA-directed ADC or BCMA-directed CAR T-cell therapy, either approved or investigational.
9. ECOG performance status ≤ 2 .
10. LVEF $\geq 40\%$ as determined by a MUGA scan or ECHO.
11. Adequate hepatic function characterised by the following:
 - a. Total bilirubin ≤ 2 x ULN (≤ 3 x ULN if documented Gilbert's syndrome);
 - b. AST ≤ 2.5 x ULN; and
 - c. ALT ≤ 2.5 x ULN
12. Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance ≥ 30 mL/min (according to the Cockcroft Gault formula, by 24-hour urine collection for creatinine clearance, or according to local institutional standard method).
13. Adequate BM function characterised by the following:
 - d. ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (use of granulocyte-colony stimulating factors is permitted if completed at least 7 days prior to planned start of dosing);
 - e. Platelets $\geq 25 \times 10^9/L$ (transfusion support is permitted if completed at least 7 days prior to planned start of dosing); and
 - f. Hemoglobin ≥ 8 g/dL (transfusion support is permitted if completed at least 7 days prior to planned start of dosing).
14. Resolved acute effects of any prior therapy to baseline severity or CTCAE Grade ≤ 1 .

Exclusion Criteria (Main)

1. Smoldering MM.
2. Active plasma cell leukaemia.
3. Amyloidosis.
4. POEMS syndrome
5. Stem cell transplant within 12 weeks prior to enrollment or active GVHD.
6. Ongoing Grade ≥ 2 peripheral sensory or motor neuropathy.
7. History of any grade peripheral sensory or motor neuropathy with prior BCMA-directed therapy (Cohort B).
8. History of GBS or GBS variants, or history of any Grade ≥ 3 peripheral motor polyneuropathy.
9. Active HBV, HCV, SARS-CoV2, HIV, or any active, uncontrolled bacterial, fungal, or viral infection. Active infections must be resolved at least 14 days prior to enrolment.
10. Previous treatment with an anti-BCMA bispecific antibody.

Liite 3. MagnetisMM-3-tutkimuksen hoitoaiepopulaation (ITT) ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (16).

Liitetaulukko 3a. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Age (Years), n (%)			
18 -< 65	43 (35.0)	28 (43.8)	71 (38.0)
≥ 65	80 (65.0)	36 (56.3)	116 (62.0)
≥ 65 -< 75	56 (45.5)	24 (37.5)	80 (42.8)
< 75	99 (80.5)	52 (81.3)	151 (80.7)
≥ 75	24 (19.5)	12 (18.8)	36 (19.3)
Mean (SD)	67.1 (9.45)	65.7 (9.42)	66.6 (9.43)
Q1	63.0	60.5	61.0
Median	68.0	67.0	68.0
Q3	73.0	71.5	73.0
Range	(36, 89)	(41, 84)	(36, 89)
Gender, n (%)			
Male	68 (55.3)	30 (46.9)	98 (52.4)
Female	55 (44.7)	34 (53.1)	89 (47.6)
Race, n (%)			
White	72 (58.5)	44 (68.8)	116 (62.0)
Black or African American	9 (7.3)	2 (3.1)	11 (5.9)
Asian	16 (13.0)	1 (1.6)	17 (9.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiracial	0	0	0
Unknown	2 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
Not reported	24 (19.5)	16 (25.0)	40 (21.4)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	11 (8.9)	7 (10.9)	18 (9.6)
Not Hispanic or Latino	85 (69.1)	34 (53.1)	119 (63.6)
Not reported	26 (21.1)	22 (34.4)	48 (25.7)
Missing	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)
Geographic Region, n (%)			
North America	58 (47.2)	37 (57.8)	95 (50.8)
Europe	45 (36.6)	26 (40.6)	71 (38.0)
Asia	12 (9.8)	0	12 (6.4)
Other	8 (6.5)	1 (1.6)	9 (4.8)

Cutoff date is 14 October 2022 for all participants.

Liitetaulukko 3b. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) (16).

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
ECOG Performance Status, n(%)			
0	45 (36.6)	20 (31.3)	65 (34.8)
1	71 (57.7)	40 (62.5)	111 (59.4)
2	7 (5.7)	4 (6.3)	11 (5.9)
3	0	0	0
Missing	0	0	0
Disease Stage (R-ISS), n(%)			
I	28 (22.8)	11 (17.2)	39 (20.9)
II	68 (55.3)	36 (56.3)	104 (55.6)
III	19 (15.4)	15 (23.4)	34 (18.2)
UNKNOWN	8 (6.5)	2 (3.1)	10 (5.3)
Missing	0	0	0
Cytogenetic Risk, n(%)			
Standard Risk	83 (67.5)	42 (65.6)	125 (66.8)
High-Risk	31 (25.2)	13 (20.3)	44 (23.5)
Missing	9 (7.3)	9 (14.1)	18 (9.6)
Extramedullary Disease by INV, n(%)			
Yes	38 (30.9)	36 (56.3)	74 (39.6)
Target EMD	25 (20.3)	25 (39.1)	50 (26.7)
non-Target EMD only	13 (10.6)	11 (17.2)	24 (12.8)
Missing	0	0	0
No	85 (69.1)	28 (43.8)	113 (60.4)
Non-target Bone Lesions Only	34 (27.6)	14 (21.9)	48 (25.7)
No Lesion	51 (41.5)	14 (21.9)	65 (34.8)
Missing	0	0	0
Extramedullary Disease by BICR, n(%)			
Yes	39 (31.7)	37 (57.8)	76 (40.6)
Target EMD	37 (30.1)	36 (56.3)	73 (39.0)
non-Target EMD only	2 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
Missing	0	0	0
No	84 (68.3)	27 (42.2)	111 (59.4)
Non-target Bone Lesions Only	43 (35.0)	21 (32.8)	64 (34.2)
No Lesion	41 (33.3)	6 (9.4)	47 (25.1)
Missing	0	0	0
Participants with non-target bone lesions only by INV, n(%)			
1-4	25 (20.3)	12 (18.8)	37 (19.8)
5-10	9 (7.3)	2 (3.1)	11 (5.9)
>10	0	0	0
Participants with non-target bone lesions only by BICR, n(%)			
1-4	42 (34.1)	21 (32.8)	63 (33.7)
5-10	1 (0.8)	0	1 (0.5)
>10	0	0	0
Type of Myeloma, n(%)			
IgG	65 (52.8)	41 (64.1)	106 (56.7)
Non-IgG	21 (17.1)	8 (12.5)	29 (15.5)
IgA	20 (16.3)	7 (10.9)	27 (14.4)
IgD	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)
IgE	0	0	0

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
IgM	0	0	0
Light chain only	24 (19.5)	10 (15.6)	34 (18.2)
Unknown	13 (10.6)	5 (7.8)	18 (9.6)
Measurable Disease at Baseline, n(%)			
Yes	123 (100.0)	63 (98.4)	186 (99.5)
Type			
Serum M-protein	78 (63.4)	37 (57.8)	115 (61.5)
Urine M-protein	32 (26.0)	17 (26.6)	49 (26.2)
Serum free light chain*	24 (19.5)	16 (25.0)	40 (21.4)
No	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Missing	0	0	0
Baseline bone marrow plasma cells, n(%)			
<50%	89 (72.4)	44 (68.8)	133 (71.1)
>=50%	26 (21.1)	11 (17.2)	37 (19.8)
Missing	8 (6.5)	9 (14.1)	17 (9.1)
Renal Function, n(%)			
CrCl ≤ 60 mL/min	42 (34.1)	23 (35.9)	65 (34.8)
CrCl > 60 mL/min	81 (65.9)	41 (64.1)	122 (65.2)
Missing	0	0	0
Liver Function, n(%)			
Normal	106 (86.2)	49 (76.6)	155 (82.9)
Impaired	17 (13.8)	15 (23.4)	32 (17.1)
Missing	0	0	0
Participants with at least one poor prognosis feature**, n(%)	81 (65.9)	48 (75.0)	129 (69.0)

Chromosomal abnormalities by FISH and/or Karyotyping.

“High-Risk” if any of the following 3 chromosomal abnormalities in interest is “YES”: T(4;14), T(14;16), DEL (17P).

Liver function: Normal = AST and total bilirubin ≤ ULN, Impaired = AST or total bilirubin > ULN (including both AST and total bilirubin >ULN).

Chromosomal abnormalities by FISH and Karyotyping.

* Includes measurable FLC only patients.

Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component.

** Includes participants who have at least one of the following: ECOG of 2, R-ISS of 3, EMD at baseline by BICR, high cytogenetic risk or bone marrow plasma cell involvement >=50%.

Cutoff date is 14 October 2022 for all participants.

Liitetaulukko 3c. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) (16).

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Number of Prior Anticancer Therapy Line			
2	5 (4.1)	0	5 (2.7)
3	21 (17.1)	1 (1.6)	22 (11.8)
4	33 (26.8)	5 (7.8)	38 (20.3)
5	22 (17.9)	9 (14.1)	31 (16.6)
6	16 (13.0)	7 (10.9)	23 (12.3)
7	10 (8.1)	10 (15.6)	20 (10.7)
8	4 (3.3)	12 (18.8)	16 (8.6)
9	4 (3.3)	6 (9.4)	10 (5.3)
10	5 (4.1)	4 (6.3)	9 (4.8)
> 10	3 (2.4)	10 (15.6)	13 (7.0)
1 – 3	26 (21.1)	1 (1.6)	27 (14.4)
4 – 5	55 (44.7)	14 (21.9)	69 (36.9)
> 5	42 (34.1)	49 (76.6)	91 (48.7)
Missing	0	0	0
Mean (SD)	5.2 (2.58)	7.9 (3.03)	6.1 (3.01)
Median (range)	5.0 (2, 22)	7.5 (3, 19)	5.0 (2, 22)
Participants with Prior ImiDs	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Lenalidomide	121 (98.4)	62 (96.9)	183 (97.9)
Pomalidomide	100 (81.3)	61 (95.3)	161 (86.1)
Thalidomide	36 (29.3)	18 (28.1)	54 (28.9)
Iberdomide	1 (0.8)	4 (6.3)	5 (2.7)
Other ImiDs	2 (1.6)	2 (3.1)	4 (2.1)
Participants with Prior PI	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Bortezomib	119 (96.7)	62 (96.9)	181 (96.8)
Carfilzomib	93 (75.6)	56 (87.5)	149 (79.7)
Ixazomib	30 (24.4)	21 (32.8)	51 (27.3)
Other PI	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)
Participants with Prior Anti-CD38	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Daratumumab	113 (91.9)	60 (93.8)	173 (92.5)
Isatuximab	16 (13.0)	15 (23.4)	31 (16.6)
Other anti-CD38	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Participants who are Triple-class Exposed ^a	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Participants who are Triple-class Refractory ^b	119 (96.7)	62 (96.9)	181 (96.8)
Participants who are Penta-drug Exposed ^c	87 (70.7)	54 (84.4)	141 (75.4)
Participants who are Penta-drug Refractory ^d	52 (42.3)	33 (51.6)	85 (45.5)
Refractory to Last Line of Therapy	118 (95.9)	56 (87.5)	174 (93.0)
Participants with Prior Stem Cell Transplant	87 (70.7)	53 (82.8)	140 (74.9)
Autologous	84 (68.3)	53 (82.8)	137 (73.3)
Allogeneic	7 (5.7)	2 (3.1)	9 (4.8)
Syngeneic	0	0	0
Unknown	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Participants with Prior BCMA-targeted therapy	0	64 (100.0)	64 (34.2)
ADC	0	46 (71.9)	46 (24.6)
CAR-T	0	21 (32.8)	21 (11.2)
ADC and CAR-T	0	3 (4.7)	3 (1.6)
Anti-BCMA Bi-specific	0	1 (1.6)	1 (0.5)

^a Triple-class exposed refers to having received at least 1 PI, 1 IMiD and 1 anti-CD38.

^b Triple-class refractory refers to refractory to at least 1 PI, 1 IMiD and 1 anti-CD38.

^c Penta-drug exposed refers to having received at least 2 PIs, 2 IMiDs and 1 anti-CD38.

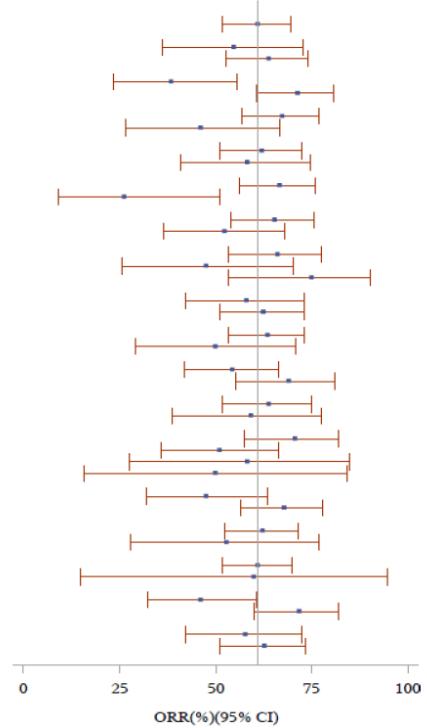
^d Penta-drug refractory refers to refractory to at least 2 PIs, 2 IMiDs and 1 anti-CD38.

Cutoff date is 14 October 2022 for all participants.

Liite 4. MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortin A alaryhmäanalyytit.

Liitetaulukko 4a. Kokonaisvasteisuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana (tiedonkeruun katkaisu 14.10.2022) (16, kuvio 11).

Subgroup	Responders(n)/Participants(N)	ORR (%) (95% CI)
All Participants	75/123	61.0 (51.8, 69.6)
Baseline Cytogenetics		
High Risk	17/31	54.8 (36.0, 72.7)
Standard Risk	53/83	63.9 (52.6, 74.1)
Baseline Extramedullary Disease		
Yes	15/39	38.5 (23.4, 55.4)
No	60/84	71.4 (60.5, 80.8)
Baseline Bone Marrow Plasma Cells		
<=50%	60/89	67.4 (56.7, 77.0)
>=50%	12/26	46.2 (26.6, 66.6)
Prior Stem Cell Transplant		
Yes	54/87	62.1 (51.0, 72.3)
No	21/36	38.3 (40.8, 74.5)
Disease stage		
1-2	64/96	66.7 (56.3, 76.0)
3	5/19	26.3 (9.1, 51.2)
Number of Prior Lines		
<=5	53/81	65.4 (54.0, 75.7)
>5	22/42	52.4 (36.4, 68.0)
Type of Myeloma		
IgG	43/65	66.2 (53.4, 77.4)
Non-IgG	10/21	47.6 (25.7, 70.2)
Light chain only	18/24	75.0 (53.3, 90.2)
Age (Years)		
<=65	25/43	58.1 (42.1, 73.0)
>=65	50/80	62.5 (51.0, 73.1)
<=75	63/99	63.6 (53.4, 73.1)
>=75	12/24	50.0 (29.1, 70.9)
Sex		
Male	37/68	54.4 (41.9, 66.5)
Female	38/55	69.1 (55.2, 80.9)
Race		
White	46/72	63.9 (51.7, 74.9)
Others	16/27	59.3 (38.8, 77.6)
Region		
North America	41/58	70.7 (57.3, 81.9)
Europe	23/45	51.1 (35.8, 66.3)
Asia	7/12	58.3 (27.7, 84.8)
Other	4/8	50.0 (15.7, 84.3)
Renal Function		
CrCl <= 60 mL/min	20/42	47.6 (32.0, 63.6)
CrCl > 60 mL/min	55/81	67.9 (56.6, 77.8)
Liver Function		
Normal	66/106	62.3 (52.3, 71.5)
Impaired	9/17	52.9 (27.8, 77.0)
Refractory to Last Therapy		
Yes	72/118	61.0 (51.6, 69.9)
No	3/5	60.0 (14.7, 94.7)
Feeta Refractory		
Yes	24/52	46.2 (32.2, 60.5)
No	51/71	71.8 (59.9, 81.9)
ECOG		
0	26/45	57.8 (42.2, 72.3)
1-2	49/78	62.8 (51.1, 73.5)



Liitetaulukko 4b. Myyntiluvan haltijan raportoimat alaryhmäanalyytien kokonaisvasteosuudet (ORR) heikon prognoosin alaryhmissä ISS-riskiluokituksen mukaan MagnetisMM-3-tutkimuksessa (18).

	Alaryhmät	ORR %	Alaryhmä	ISS-luokitus	ORR %
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ORR: Kokonaisvasteisuus.

Liite 5. MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortilla A (n = 123) esiintyneet haittatapahtumat (17).

Haittatapahtuma	Kohortin A potilaat (n = 123) n, (%)	
	Minkä tahansa asteinen haittatapahtuma	3.–4. asteinen haittatapahtuma
Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma	123 (100)	87 (70,7)
Hematologiset haittatapahtumat		
Anemia	60 (48,8)	46 (37,4)
Neutropenia	60 (48,8)	60 (48,8)
Trombosytopenia	38 (30,9)	29 (23,6)
Lymfopenia	33 (26,8)	31 (25,2)
Ei-hematologiset haittatapahtumat		
Sytokiinioireyhtymä	71 (57,7)	0
Ripuli	52 (42,3)	2 (1,6)
Uupumus	45 (36,6)	4 (3,3)
Vähentynyt ruokahalu	41 (33,3)	1 (0,8)
Kuume	37 (30,1)	5 (4,1)
COVID-19-liittyvä haittatapahtuma	36 (29,3) ^a	19 (15,4)
Pistopaikkareaktio	33 (26,8)	0
Pahoinvointi	33 (26,8)	0
Hypokalemia	32 (26,0)	13 (10,6)
Yskä	31 (25,2)	0
Päänsärky	29 (23,6)	0

^a 25/36 (69,4%) potilaista sai COVID-19-taudin tai siihen liittyvän keuhkokuumeen ja 10/36 (30,6%) potilailla oli vain positiivinen SARS-CoV-2-testitulokset ilman tautia

Liite 6. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät elranatamabi-hoitoa multippelin myelooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 04.12.2023. Hakutermit: [Elranatamab OR PF-06863135] | [Multiple Myeloma] | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 11 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 7 tutkimusta, ja 4 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 3)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT04649359 (MagnetisMM-3)

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT05090566 (MagnetisMM-4) (faasi IB/II)	Aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet vähintään kolmea hoitolinjaa	Elranatamabi + nirogasestaatti	105	Annosta rajoittava toksisuus (DLT) Kokonaisvasteisuus (ORR) Hoidon aikana ilmenevät haittatapahtumat Laboratorioarvojen poikkeamat	03.03.2025
NCT05228470 (MagnetisMM-8) (faasi IB/II)	Kiinalaisia aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitolinjaa ja ovat hoitoon reagoimattomia triplana (TCR)	Elranatamabi	39	Annosta rajoittava toksisuus (DLT) Kokonaisvasteisuus (ORR)	06.08.2023
NCT05020236 (MagnetisMM-5) (faasi III)	Aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet vähintään yhtä hoitolinjaa	Osa 1: Elranatamabi + daratumumabi Osa 2: Elranatamabi Elranatamabi + daratumumabi Daratumumabi + pomalidomidi + deksametasoni Osa 3: Elranatamabi (vaihtoehtoinen annos) + daratumumabi Elranatamabi + daratumumabi	854	Osa 1: Annosta rajoittava toksisuus (DLT) Osa 2: Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Osa 3: Hoidon aikana ilmenevät haittatapahtumat	27.12.2024

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT05623020 (MagnetisMM-6) (faasi III)	Aikuispotilaita, joilla vasta diagnosoitu multipplei myelooma ja jotka eivät sovellu kantasolun siirtoon	Osa 1: Elranatamabi + daratumumabi + lenalidomidi Osa 2: Elranatamabi + daratumumabi + lenalidomidi Daratumumabi + lenalidomidi + deksametasoni	966	Osa 1: Annosta rajoittava toksisuus (DLT) Osa 2: Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Jatkuva minimaalisen jäännöstaudin (MRD) negatiivisuusaste	31.03.2028
NCT05317416 (MagnetisMM-7) (faasi III)	Aikuispotilaita, joilla vasta diagnosoitu multipplei myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron	Elranatamabi Lenalidomidi	760	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	04.08.2027
NCT05014412 (MagnetisMM-9) (faasi I/II)	Aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multipplei myelooma ja jotka ovat TCR	Elranatamabi Elranatamabi + deksametasoni	86	Osuus potilaista joilla vähintään haitta-asteen 2 sytokiinioireyhtymä Kokonaisvasteosuus (ORR)	15.06.2023
NCT06057402 (MagnetisMM-15) (faasi IV)	Potilaita, jotka ovat saaneet aiemmissa tutkimuksissa elranatamabia, ja jotka jatkavat valmisteen saamista alkuperäisten tutkimusten jälkeen	Elranatamabi	72	Ei-vakavien haittojen määrä, jotka johtavat pysyvään lääkkeen käytön lopettamiseen Vakavien haittatapahtumien (SAE) määrä	22.02.2031

Liite 7. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset.

Kokonaiselossaoloaikaan (OS) liittyvät tulokset



Liitekuvio 7a. Elranatamabin kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Liitetaulukko 7a. Elranatamabin OS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Parametrinen malli	AIC	BIC	Keskiarvo	Järjestys
Weibull	██████	██████	██████	█
Lognormaali	██████	██████	██████	█
Exponentiaali	██████	██████	██████	█
Loglogistinen	██████	██████	██████	█
Gompertz	██████	██████	██████	█
Yleistetty gamma	██████	██████	██████	█
Gamma	██████	██████	██████	█

Elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) liittyvät tulokset



Liitekuvio 7b. Elranatamabin elossaoloajan taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Liitetaulukko 7b. Elranatamabin PFS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Parametrinen malli	AIC	BIC	Keskiarvo	Järjestys
Weibull	██████	██████	██████	█
Lognormaali	██████	██████	██████	█
Exponentiaali	██████	██████	██████	█
Loglogistinen	██████	██████	██████	█
Gompertz	██████	██████	██████	█
Yleistetty gamma	██████	██████	██████	█
Gamma	██████	██████	██████	█

Teklistamabin kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun (MAIC) liittyvät tulokset

Liitetaulukko 7c. Elranatamabin ja teklistamabin vertailun kokonaiselossaoloajan (OS) MAIC riskitiheyssuhteet. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Skenaario	ESS	HR (95 % LV)	p-arvo
Naiivi vertailu	■	1,05 ■ (0,7 ■, 1,50 ■)	0,7 ■
Perusskenaario	■	0,66 ■ (0,42 ■, 1,03 ■)	0,0 ■
Herkkyysanalyysi (imputaatio)	■	0,7 ■ (0,52 ■, 1,18 ■)	0,2 ■

ESS: Efektiivinen otoskoko; **HR:** riskitiheyssuhde; **LV:** luottamusväli.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 7c. Elranatamabin ja teklistamabin vertailun kokonaiselossaoloajan (OS) MAIC-käyrät. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Liitetaulukko 7d. Elranatamabin ja teklistamabin vertailun elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) MAIC riskitiheyssuhteet. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Skenaario	ESS	HR (95 % LV)	p-arvo
Naiivi vertailu	■	0,8■ (0,6■, 1,2■)	0,37■
Perusskenaario	■	0,5■ (0,3■, 0,8■)	0,01■
Herkkyysanalyysi (imputaatio)	■	0,6■ (0,4■, 0,9■)	0,0■

ESS: Efektiivinen otoskoko; **HR:** riskitiheyssuhde; **LV:** luottamusväli.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 7d. Elranatamabin ja teklistamabin vertailun elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) MAIC-käyrät. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

SoC-hoitokorin kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun (MAIC) liittyvät tulokset

Liitetaulukko 7e. Elranatamabin ja SoC-hoitokorin (LocoMMotion) vertailun kokonaiselossaoloajan (OS) MAIC riskitiheyssuhteet. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Skenaario	ESS	HR (95 % LV)	p-arvo
Naiivi vertailu	■	0,7■ (0,5■, 1,06■)	0,1■
Perusskenaario	■	0,6■ (0,40■, 0,94■)	0,0■
Herkkyysanalyysi (imputaatio)	■	0,58■ (0,38■, 0,88■)	0,01■

ESS: Efektiivinen otoskoko; **HR:** riskitiheyssuhde; **LV:** luottamusväli.



Liitekuvio 7e. Elranatamabin ja SoC-hoitokorin (LocoMMotion) vertailun kokonaiselossaoloajan (OS) MAIC-käyrät. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Liitetaulukko 7f. Elranatamabin ja SoC-hoitokorin (LocoMMotion) vertailun elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) MAIC riskitehyssuhteet. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Skenaario	ESS	HR (95 % LV)	p-arvo
Naiivi vertailu	■	0,4■ (0,3■, 0,59■)	0,000
Perusskenaario	XX	0,3■ (0,20■, 0,49■)	0,000
Herkkyysanalyysi (imputaatio)	■	0,29■ (0,19■, 0,46■)	0,000

ESS: Efektiivinen otoskoko; HR: riskitehyssuhde; LV: luottamusväli.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 7f. Elranatamabin ja SoC-hoitokorin (LocoMMotion) vertailun elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) MAIC-käyrät. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Hoidon keston (TTD) liittyvät tulokset vertailuhoitojen osalta



Liitekuvio 7g. Teklistamabin OS:n, PFS:n ja hoidon keston (TTD) Kaplan-Meier-käyrät ja niiden ekstrapolaatiojakaumat hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.



Liitekuvio 7h. SoC-hoitokorin OS:n, PFS:n ja hoidon keston (TTD) Kaplan-Meier-käyrät ja niiden ekstrapolaatiojakaumat hoitoaie-populaatiossa (ITT). Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto.

Liite 8. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitua haittavaikutuksia

Taulukko 8a. Haittavaikutusten ilmaantuvuudet (%) eri hoitoaaroissa.

Haittavaikutus, ilmaantuvuus (%)	Elranatamabi ^a	Teklistamabi ^b	SoC-hoitokori ^c
Trombosytopenia	23,6	22,4	17,7
Anaemia	37,4	37,6	10,9
Neutropenia	48,8	65,5	13,3
Leukopenia	13,0	9,1	4,8
Hypokalemia	10,6	4,8	0,0
Hypofosfatemia	0,8	6,1	0,0
Lymphopenia	25,2	34,5	5,6
Infektio	10,6	21,2	6,5
Pneumonia	8,1	12,7	0,0
Hypertensio	6,5	5,5	0,0
Munuais- ja virtsahäiriöt	5,7	4,8	5,2
Kohonnut alaniiniaminotransferaasin	5,7	0,0	0,0
Sepsis	6,5	0,0	0,0
Neurotoksisuus (gradus 1 ja 2)	31,7	13,9	0,0
Neurotoksisuus (gradus 3 ja 4)	1,6	0,6	0,0
CRS (gradus 1 ja 2)	57,7	71,5	0,0
CRS (gradus 3 ja 4)	0,0	0,6	0,0

^a Perustuu MagnetisMM-3-tutkimukseen

^b Perustuu MajesTEC-1-tutkimukseen (23, taulukko 2;35)

^c Perustuu LocoMMotion-tutkimukseen (26, taulukko 5)

Taulukko 8b. Haittavaikutusten disutiliteetit, kestot ja lähteet.

Haittavaikutus	Disutiliteetti	Kesto (vrk)	Lähde
Trombosytopenia		■	
Anaemia		■	
Neutropenia		■	
Leukopenia		■	
Hypokalemia		■	
Hypofosfatemia		■	
Lymphopenia	■	■	■
Infektio		■	
Pneumonia		■	
Hypertensio		■	
Munuais- ja virtsahäiriöt		■	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasin		■	
Sepsis		■	
Neurotoksisuus (gradus 1 ja 2)	■	■	■
Neurotoksisuus (gradus 3 ja 4)	■	■	■
CRS (gradus 1 ja 2)	■	■	■
CRS (gradus 3 ja 4)	■	■	■

Taulukko 8c. Haittavaikutusten kustannukset.

Haittavaikutus	Kustannus (€)	Lähde
Trombosytopenia	882	TAYS Tuotteet ja hinnat 2022, Trombosyyttiinsiirto
Anaemia	980	HUS Palveluhinnasto 2022, Syöpäkeskus 816O Hematologia, pientoimenpide
Neutropenia	980	HUS Palveluhinnasto 2022, Syöpäkeskus 816O Hematologia, pientoimenpide
Leukopenia	980	HUS Palveluhinnasto 2022, Syöpäkeskus 816O Hematologia, pientoimenpide
Hypokalemia	417	IQVIA 9/2023, Addex-Kaliumkloridi (20 x 20 ml), th
Hypofosfatemia	980	HUS Palveluhinnasto 2022, Syöpäkeskus 816O Hematologia, pientoimenpide
Lymfopenia	980	HUS Palveluhinnasto 2022, Syöpäkeskus 816O Hematologia, pientoimenpide
Infektio	4 650	HUS Palveluhinnasto 2022, Syöpäkeskus 423 Infektiosairaudet, muut
Pneumonia	2 505	HUS Palveluhinnasto 2022, Porvoon ja Hyvinkään sairaanhoitoalue keskiarvo, DRG090, Pneumonia tai pleuriitti, aikuinen, ei komplisoitunut
Hypertensio	1 319	PPSHP 2022 Palveluhinnasto. Hypertensio
Munuaisten tai virtsateiden häiriö	5 290	HUS 2022. Palveluhinnasto, HYKS vatsakeskus DRG315B Muu munuaisten ja virtsateiden toimenpiteet
Suurentuneet aminotransferaasit	805	HUS 2022. Palveluhinnasto, HYKS vatsakeskus DRG807, Maksan, sappiteiden ja haiman pientoimenpide.
Sepsis	4 240	HUS 2022. Palveluhinnasto, HYKS sisätaudit ja kuntoutus DRG416N Sepsis, aikuinen
Neurotoksisuus (gradus 1–2)	2 515	HUS 2022, MAKU Aivokeskus, DRG035 Keskushermoston muu häiriö, ei komplisoitunut
Neurotoksisuus (gradus 3–4)	4 295	HUS 2022, HYKS Sisätaudit ja kuntoutus, DRG034 Keskushermoston muu häiriö, komplisoitunut
CRS (gradus 1–2)	3 480	3 x 8 mg/kg annosta tosilitsumabia: IQVIA 9/2023 ROACTEMRA 20 mg/ml x 20 ml, th (5 pakkausta).
CRS (gradus 3–4)	7 646	6 x 8 mg/kg annosta tosilitsumabia ja kaksi vrk vuodeosastolla: IQVIA 9/2023 ROACTEMRA 20 mg/ml x 20 ml, th (9 pakkausta).

Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

Taulukko 9a. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt lääkepakkaukset ja niiden hinnat.

Lääkeaine	Muoto	Vahvuus (mg)	Pakkaus-koko	Hinta (€)	Lähde
Elranatamabi	Injektiopullo	44	1	2 913,00	Pfizer
	Injektiopullo	76	1	5 032,00	Pfizer
Deksametasoni	Tabletti	4	20	27,86	HILA 9/2023; Dexametason Abcur 4 mg x 20; vmh
Syklfosofamidi (IV)	Injektiopullo	1000	1	17,93	IQVIA 9/2023; Sendoxan ORI 1000 mg; th
Fludarabiini	Injektiopullo	25	1	160,00	IQVIA 9/2023; Fludarabine EBEWE 25 mg; th
Teklistamabi	Injektiopullo	30	1	905,00	IQVIA 9/2023; Tecvayli 30 mg; th
	Injektiopullo	153	1	4 615,40	IQVIA 9/2023; Tecvayli 153 mg; th
Karliftsomibi	Injektiopullo	60	1	1 354,58	IQVIA 9/2023; Kyprolis 60 mg; th
Pomalidomidi	Kapseli	4	21	7 915,92	HILA 9/2023; Imnovid 4 mg x 21; vmh
Iksatsomibi	Kapseli	4	3	4 476,94	HILA 9/2023; Ninlaro 4 mg x 3; vmh
Elotutsumabi	Injektiopullo	400	1	1 715,80	IQVIA 9/2023; Empliciti 400 mg; th
Deksametasoni (IV)	Injektiopullo	4	3	23,50	IQVIA 9/2023; Dexavit 4 mg x 3; th
Lenalidomid	Kapseli	25	21	61,36	HILA 9/2023; Lenalidomide Grindeks 25 mg x 21; vmh
Bendamustiini	Injektiopullo	25	1	39,00	IQVIA 9/2023; Bendamustine Medac 25 mg; th
Prednisoni	Tabletti	20	30	4,93	HILA 9/2023; Prednisolon 20 mg x 30; vmh
Etoposidi	Injektiopullo	100	1	21,86	IQVIA 9/2023; Etoposide Accord 100 mg; th
Sisplatiini	Injektiopullo	50	1	20,69	IQVIA 9/2023; Cisplatin Accord 50 mg; th
Bortetsomibi	Injektiopullo	4	1	27,00	IQVIA 9/2023; Bortezomib Reddy 3,5 mg; th
Daratumumabi	Injektiopullo	1800	1	4 731,50	IQVIA 9/2023; Darzalex 1800 mg; th
Talidomidi	Kapseli	50	28	396,30	Hila 9/2023; Thalidomide 50 mg x 28; vmh
Melfalaani	Tabletti	2	25	36,05	Hila 9/2023; Alkeran 2 mg x 25; vmh
Syklfosofamidi	Tabletti	50	100	100,40	IQVIA 9/2023; Sendoxan Tabs 50 mg x 100; vmh
Parasetamoli	Tabletti	500	100	2,73	Hila 9/2023; Paracetamol Krka 500 mg x 100; vmh
Setritsiini	Tabletti	10	100	5,54	HILA 9/2023; Hister 10 mg x 100; vmh
Ondanestroni	Tabletti	4	10	15,55	HILA 9/2023; Ondanestron Stada 4 mg x 10; vmh
Doksorubisiini	Injektiopullo	200	1	26,66	IQVIA 9/2023; Doxorubicin Accord 200 mg; th
Isatuksimabi	Injektiopullo	500	1	2 790,18	IQVIA 9/2023; Sarclisa 500 mg; th

Taulukko 9b. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt terveydenhuollon resurssien käytön kustannukset.

Resurssi	Kustannus (€) ^a	Lähde
Vuodeosastohoitopäivä (1 vrk)	691,10	(32, liitetaulukko 3)
Lääkärin vastaanottokäynti	93,01	(32, taulukko 2)
Verenkuva	1,80	(33, B-Perusverenkuva + trombosyytit)
Biokemialliset testit	2,40	(33, P-ALAT + U-Prot + P-Krea)

^a Kustannukset indeksoitiin vastaamaan vuoden 2022 hintatasoa (37)

Taulukko 9c. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjen terveydenhuollon resurssien käytön frekvenssit.

Resurssi	Frekvenssi	Lähde
Vuodeosastohoitopäivä	██	████
Lääkärin vastaanottokäynti	██	████
Verenkuva		
Biokemialliset testit		

Liite 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin lääkehoitojen hoito-ohjelmiin liittyvät tiedot ja lasketut kustannukset

Liitetaulukko 10a. Elranatamabin hoito-ohjelma.

Hoito-ohjelma	Viikko/päivä	Annos	
Nostovaiheen annostus ^{a, b}	Viikko 1: päivä 1	Nostovaiheen annos 1	12 mg
	Viikko 1: päivä 4	Nostovaiheen annos 2	32 mg
Viikoittainen annostus ^{a, c, d}	Viikot 2–24: päivä 1	Täysi hoitoannos	76 mg kerran viikossa
Kerran kahdessa viikossa toistettava annostus ^{d, e}	Viikosta 25 alkaen: päivä 1	Täysi hoitoannos	76 mg kerran kahdessa viikossa

^a Esilääkitys pitää antaa ennen kolmea ensimmäistä ELREXFIO-annosta.

^b Nostovaiheen annoksen 1 (12 mg) ja nostovaiheen annoksen 2 (32 mg) välillä pitää olla vähintään kaksi päivää.

^c Nostovaiheen annoksen 2 (32 mg) ja ensimmäisen täyden hoitoannoksen (76 mg) välillä pitää olla vähintään kolme päivää.

^d Annosten välillä pitää olla vähintään kuusi päivää.

^e Potilaille, jotka ovat saaneet hoitovasteen.

Liitetaulukko 10b. Teklistamabin hoito-ohjelma.

Hoito-ohjelma	Päivä	Annos ^a	
Kaikki potilaat			
Nostovaiheen hoito-ohjelma ^b	Päivä 1	1. nostovaiheen annos	0,06 mg/kg s.c. kerta-annoksena
	Päivä 3 ^c	2. nostovaiheen annos	0,3 mg/kg s.c. kerta-annoksena
	Päivä 5 ^d	Ensimmäinen ylläpitoannos	1,5 mg/kg s.c. kerta-annoksena
Viikoittainen hoito-ohjelma ^b	Viikko ensimmäisen ylläpitoannoksen jälkeen ja sen jälkeen viikoittain ^e	Seuraavat ylläpitoannokset	1,5 mg/kg s.c. kerran viikossa
Potilaat, joilla on täydellinen tai sitä parempi vaste vähintään 6 kuukauden ajan			
Hoito-ohjelma joka toinen viikko (kahden viikon välein) ^b	Harkitse antovälin pidentämistä tasolle 1,5 mg/kg s.c. joka toinen viikko		

^a Annos perustuu todelliseen painoon ja annetaan ihon alle

^b Suositukset TECVAYLI-hoidon jatkamisesta annoksen viivästyttyä, ks. taulukko 2.

^c 2. nostovaiheen annos voidaan antaa 2–7 päivää 1. nostovaiheen annoksen jälkeen

^d Ensimmäinen ylläpitoannos voidaan antaa 2–7 päivää 2. nostovaiheen annoksen jälkeen. Tämä on ensimmäinen täysi ylläpitoannos (1,5 mg/kg).

^e Viikoittaisten ylläpitoannosten välillä on oltava vähintään viisi päivää

Liitetaulukko 10c. Elranatamabin ja teklistamabin annostelutiheyden muutos ja RDI.

Hoito	Aika Q2W annosteluun	Q2W annosteluun vaihtavien osuus (%)	RDI (%)
Elranatamabi ^a	24 vk	92,3	78,4
Teklistamabi	48 vk (11,1 kk) ^b	57,7 ^b	93,7 ^c

^a Lähde (17)

^b Lähde (36)

^c Lähde (23)

Liitetaulukko 10d. SoC-hoitokorin yhdistelmähoitojen hoito-ohjelmat.

Hoitoyhdistelmä	Hoito-ohjelma	Lähde
Pd	Pomalidomidia 28 päivän sykleissä 4 mg päivittäin päivinä 1–21. Deksametasonia 40 mg päivässä alle 75-vuotiailla ja 20 mg yli 75-vuotiailla päivinä 1, 8, 15 ja 22	(31)
PCd	Pomalidomidi ja deksametasoni kuten Pd:ssä. Syklofosfamidia 500 mg päivinä 1, 8 ja 15 (28 pv sykli)	(40)
IsaPd	Pomalidomidi ja deksametasoni kuten Pd:ssä. Isatuksimabia ensimmäisessä 28 pv syklissä päivinä 1, 8, 15 ja 22. Myöhemmissä sykleissä päivinä 1 ja 15.	(34,41)
EPd	Pomalidomidi ja deksametasoni kuten Pd:ssä. Elotutsumabia sykleissä 1-2 10 mg/kg, ja sykleissä 3+ 20 mg/kg päivänä 1.	(42)

Pd: pomalidomidi ja deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi, deksametasoni ja syklofosfamidi; **IsaPd:** isatuksimabi, pomalidomidi ja deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi, pomalidomidi ja deksametasoni.

Liitetaulukko 10e. Myyntiluvan haltijan laskemat potilaskohtaiset kustannukset arvioitavalle hoidolle ja vertailuhoidoille 12–96 viikon ajanjaksoilla.

Hoito	Hoidon kesto (viikkoa)					
	12	24	36	48	72	96
Elranatamabi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• lääke	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• annostelu	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Teklistamabi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• lääke	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• annostelu	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC-hoitokori	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• lääke	██████	██████	██████	██████	██████	██████
• annostelu	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Liite 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %) sekä eriteltyt kustannukset.

	Elranatamabi	Teklistamabi	SoC-hoitokori
Terveyshyödyt			
Elinvuodet	2,21	1,46	1,36
• Ennen taudin etenemistä	2,07	1,19	0,50
• Edennyt tauti	0,14	0,27	0,86
Laatupainotetut elinvuodet	1,55	1,01	0,90
• Ennen taudin etenemistä	1,47	0,84	0,35
• Edennyt tauti	0,09	0,17	0,54
Kustannukset			
Kokonaiskustannukset	144 478 €	248 178 €	136 098 €
Ennen taudin etenemistä	128 489 €	223 473 €	80 914 €
• Lääke	105 969 €	194 617 €	76 902 €
• Annostelu	10 888 €	17 750 €	2 358 €
• Terveysthuollon resurssit	5 769 €	4 787 €	556 €
• Seuranta	104 €	60 €	25 €
• Haittavaikutukset	5 759 €	6 259 €	1 074 €
Edennyt tauti	11 510 €	20 226 €	50 704 €
• Lääke	9 922 €	17 271 €	46 050 €
• Annostelu	1 427 €	2 645 €	3 650 €
• Terveysthuollon resurssit	153 €	296 €	961 €
• Seuranta	7 €	13 €	43 €
Kuolema	4 479 €	4 479 €	4 479 €
Inkrementaaliset tulokset			
Laatupainotetut elinvuodet		0,54	0,66
Elinvuodet		0,75	0,85
Kustannukset		-103 700 €	8 380 €
ICER		Dominoi (Dominoi)	12 755 €/QALY (Dominoi)

ICER: Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde.

Liite 12. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 12a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin ICER-arvon muutoksia verrattuna perusanalyysiin (elranatamabi vs. SoC-hoitokori).



Liitekuvio 12b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 12c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

Liitetaulukko 12a. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

Skenaario	ICER vs. teklistamabi (€/QALY)	ICER vs. SoC (€/QALY)
Perusskenaario	Dominoi	12 327
Aikahorisontti		
5 vuotta	Dominoi	12 205
10 vuotta	Dominoi	12 335
15 vuotta	Dominoi	12 328
Diskonttokorko		
5 %	Dominoi	12 026
10 %	Dominoi	11 230
RDI		
Huomioidaan RDI annostelukustannuksissa	Dominoi	8 683
Ei huomioida RDI:tä lääke- tai annostelukustannuksissa	Dominoi	51 716
Jatkohoitojen pituus		
Jatkohoidot kuolemaan saakka	Dominoi	Dominoi
OS mallinnuksessa käytetty parametrinen malli		
██████	Dominoi	10 354
SoC PFS mallinnuksen lähestymistapa		
HR vs. MagnetisMM-3	-	30 089
PFS mallinnuksessa käytetty parametrinen malli		
██████	Dominoi	8 977

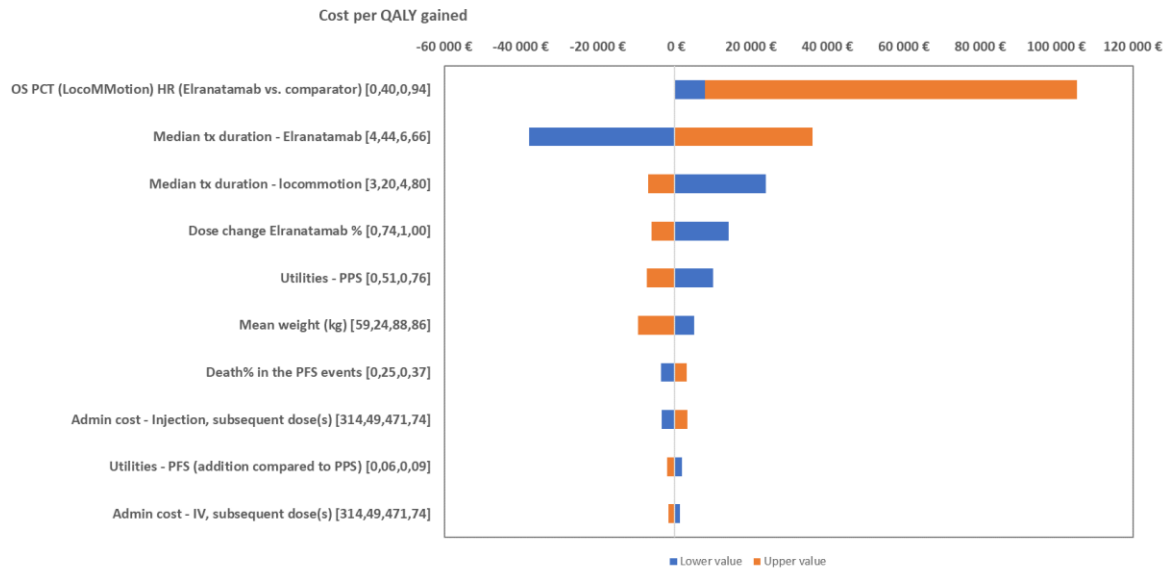
HR: riskitiheysuhde; **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi; **RDI:** suhteellinen annosintensiiteetti.

Liite 13. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin diskonttaamattomista tuloksista.

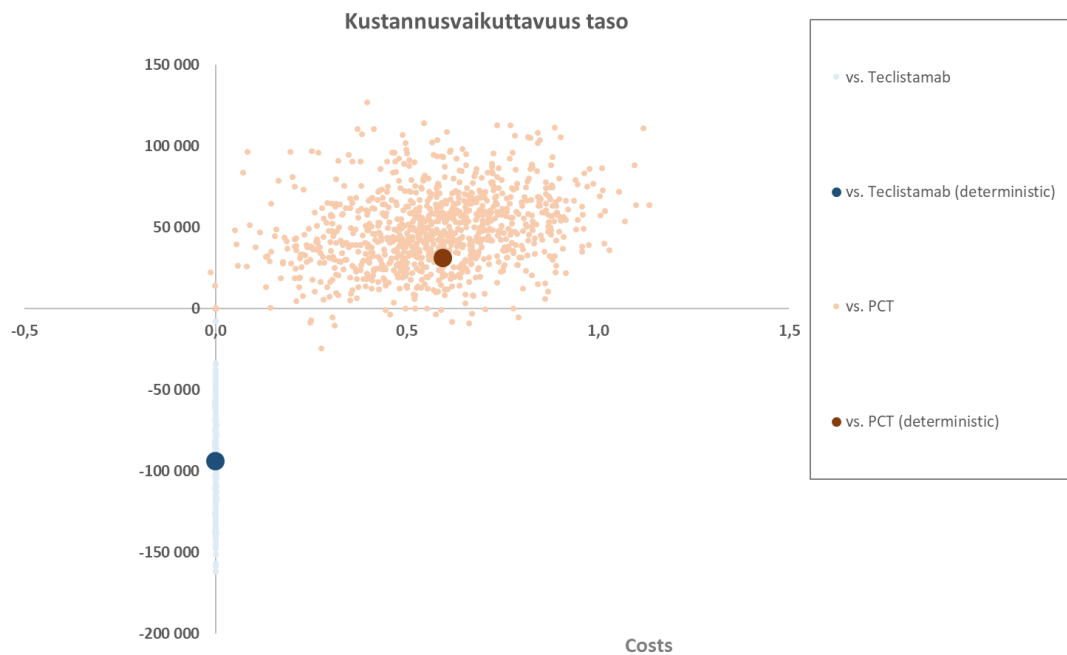
	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Elranatamabi	2,21	1,55	173 754	-	-	-	-
Teklistamabi	2,21	1,55	272 094	0,00	0,00	-98 341	Elranatamabi dominoi
SoC-hoitokori	1,36	0,90	141 571	0,85	0,66	32 183	48 986

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **SoC:** tavanomaiset myeloomahoidot

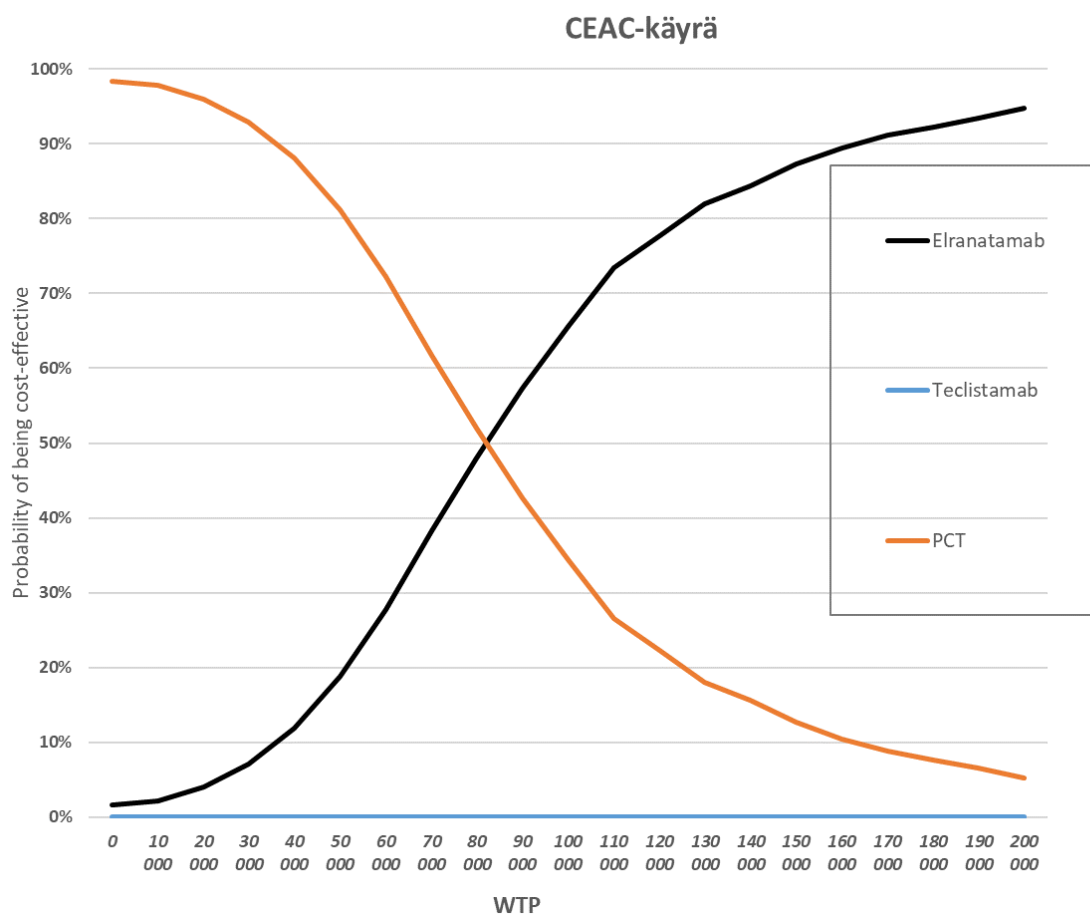
Liite 14. Fimean herkkyyssanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 14a. Fimean deterministisen herkkyyssanalyysin ICER-arvon muutoksia verrattuna Fimean perusanalyysiin (elranatamabi vs. SoC-hoitokori).



Liitekuvio 14b. Fimean haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 14c. Fimean probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-64-7

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency