

Isatuksimabin, karfilsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
11/2021

Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2021

Julkaisuajankohta heinäkuu 2021
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2021

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 978-952-7299-26-5
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7135 (painettu, poista, jos ei paineta)
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Ulla Härkönen

LL, TtM, tutkijalääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Wikman

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

Jarno Kotajärvi

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

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
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 kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	9
1. Arvioinnin tavoite.....	11
2. Arvioitava hoito ja terveysongelma	12
2.1. Multippeli myelooma	12
2.2. Hoitovaihtoehdot multippelin myelooman hoidossa	12
2.3. Isatuksimabi yhdessä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa.....	13
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	15
3.1. IKd-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset	15
3.2. IKd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	17
3.2.1. Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	18
3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS).....	19
3.2.3. Hoitovaste.....	19
3.2.4. Hoitovasteen kesto	20
3.2.5. Aika taudin etenemiseen ja aika seuraavaan hoitoon.....	20
3.2.6. Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	20
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	20
3.4. Epäsuora vertailu	20
3.4.1. Myyntiluvan haltijan toimittama epäsuora vertailu	21
3.4.2. Fimean epäsuora vertailu IKd- ja KdD-hoitojen välillä	23
3.5. Turvallisuus.....	25
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	27
3.7. Pohdinta.....	28
4. Kustannusvaikuttavuus.....	29
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	29
4.1.1. Mallin rakenne	30
4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	31
4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat	34
4.1.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	34
4.1.5. Resurssien käyttö ja kustannukset.....	34
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	37
4.2.1. Perusanalyysin tulokset	37
4.2.2. IKd-hoidon kustannukset DVd- ja KdD-hoitoihin verrattuna.....	38
4.2.3. Yhteenveto myyntiluvan haltijan esittämistä perusanalyysin tuloksista.....	38
4.2.4. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	39
4.2.5. Lääkkeiden alennusten vaikutus kustannusvaikuttavuuteen	40
4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista.....	42
5. IKd-hoidon kustannukset	44

5.1.	Myyntiluvan haltijan kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	44
5.2.	Potilaskohtaiset kustannukset	44
	5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	44
	5.2.2. Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista	44
5.3.	Potilasmäärä	46
	5.3.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä	46
	5.3.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan potilasmääräarvioon	47
5.4.	IKd-hoidon kokonaiskustannukset.....	47
5.5.	Pohdinta.....	48
6.	Johtopäätökset	49
	Lähteet	50
	Liitteet	52

Tiivistelmä

Härkönen U, Wikman E, Kotajärvi J. Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 11/2021. 69 s. ISBN 978-952-7299-26-5.

Avainsanat: isatuksimabi, karfiltsomibi, deksametasoni, multippeli myelooma

Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin (IKd) yhdistelmähoito on tarkoitettu multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. IKd-hoidon vaikutuksia on tutkittu pääosin yhdessä avoimessa ja satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa IKEMA. Tutkimuksessa 302 potilasta satunnaistettiin (3:2) saamaan IKd-hoitoa tai karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa (Kd).

IKEMA-tutkimuksessa IKd-hoidon PFS-tulokset vaikuttavat suotuisilta Kd-hoitoon verrattuna (HR: 0,53; 95 % LV: 0,36–0,79), mutta ero ryhmien välille muodostuu vasta kahdeksannesta kuukaudesta alkaen. IKEMA-tutkimuksen välialalyysiin mennessä PFS-mediaaniaikaa ei saavutettu IKd-ryhmän potilailla, mutta Kd-ryhmässä PFS-mediaani oli 19,2 kuukautta. Myös kokonaiselossaoloaika (OS) koskevat tulokset ovat vielä keskeneräiset. Kummassakin ryhmässä alle puolet potilaista oli kuollut.

IKd-ryhmässä ilmeni Kd-ryhmään verrattuna enemmän ≥ 3 . asteen haittatapahtumia (77 % vs. 67 %) ja hoitoon liittyviä haittatapahtumia (86 % vs. 80 %). Lisäksi joitakin yksittäisiä haittoja ilmeni IKd-ryhmässä enemmän kuin Kd-ryhmässä. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä kummassakin ryhmässä. Välialalyysiin mennessä hoidon keston mediaani oli IKd-ryhmässä pidempi kuin Kd-ryhmässä (80,0 viikkoa vs. 61,4 viikkoa).

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä IKd-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) Kd-hoitoon verrattuna on noin 370 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan esittämän perusanalyysin ICER on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa. Arvioon liittyy kuitenkin epävarmuutta, erityisesti johtuen IKEMA-tutkimusten OS-tulosten ekstrapoloinnista.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan toisessa hoitolinjassa IKd-hoitoa saavia potilaita on noin 29 kolmantena vuonna markkinoille tulosta. Fimean arviointiryhmän mukaan potilasmäärä on oikeaa suuruusluokkaa, kun otetaan huomioon ainoastaan toisen hoitolinjan potilaat. Jos oletetaan, että IKd-hoitoa annetaan myös kolmannessa hoitolinjassa, potilasmäärä on todennäköisesti suurempi.

IKd-hoidon potilaskohdaiset vuosikustannukset listahinnoin ovat myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 355 000 €. IKd-hoidon vuosikustannuksia ei pystytty tässä arvioinnissa vertaamaan muiden vertailuhoidojen kustannuksiin, eikä täten myöskään budjettivaikutusta pystytty arvioimaan.

Resumé

Härkönen U, Wikman E, Kotajärvi J. Isatuximab, carfilzomib och dexametason vid behandlingen av recidiverat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 11/2021. 69 s. ISBN 978-952-7299-26-5.

Nyckelord: isatuximab, carfilzomib, dexametason, multipelt myelom

Isatuximab i kombination med carfilzomib och dexametason (IKd) är avsedd för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har genomgått minst en behandling. Effekterna av behandling med IKd har främst undersökts i en öppen och randomiserad fas III-studie, IKEMA. I studien randomiserades 302 patienter (3:2) för att få behandling med IKd respektive behandling med en kombination av carfilzomib och dexametason (Kd).

I IKEMA-studien verkar PFS-resultaten av IKd-behandling vara gynnsammare än motsvarande av Kd-behandling (HR: 0,53; 95 % CI: 0,36–0,79), men skillnaden mellan grupperna börjar visa sig först vid ingången av den åttonde månaden. Vid tiden för mellananalysen i IKEMA-studien hade medianen för PFS inte uppnåtts bland patienterna i IKd-gruppen, men i Kd-gruppen var PFS-medianen 19,2 månader. Resultaten för den totala överlevnaden (OS) är också fortfarande ofullständiga. I vardera gruppen hade mindre än hälften av patienterna dött.

I IKd-gruppen förekom det flera biverkningar av en grad ≥ 3 biverkningar än i Kd-gruppen (77 % vs. 67 %) och biverkningar i samband med behandlingen (86 % vs. 80 %). Dessutom förekom vissa sporadiska biverkningar i större utsträckning i IKd-gruppen än i Kd-gruppen. Dödliga biverkningar var lika vanliga i båda grupperna. Vid tiden för mellananalysen var medianen för behandlingslängden längre i IKd-gruppen än i Kd-gruppen (80,0 veckor vs. 61,4 veckor).

I den basanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjorde är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för behandling med IKd jämförd med Kd-behandling ca 370 000 €/QALY. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är ICER i den basanalys som innehavaren av försäljningstillstånd presenterar sannolikt av rätt storleksordning. Uppskattningen är emellertid förknippad med osäkerhet, i synnerhet på grund av extrapoleringen av OS-resultaten i IKEMA-undersökningarna.

Enligt en uppskattning av innehavaren av försäljningstillstånd är antalet patienter som får IKd i andra linjens behandling ca 29 tredje året efter marknadsutsläppet. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är patientantalet av rätt storleksordning när man enbart beaktar patienterna i andra linjens behandling. Med antagande att IKd också ges i tredje linjens behandling är antalet patienter sannolikt högre.

De patientspecifika årskostnaderna för IKd-behandling per listpris är enligt innehavaren av försäljningstillstånd ca 355 000 €. De årskostnaderna för IKd-behandlingen kunde inte i denna utvärdering jämföras med kostnaderna för de andra referensbehandlingarna, och därför kunde inte heller budgeteffekterna uppskattas.

Abstract

Härkönen U, Wikman E, Kotajärvi J. Isatuximab, carfilzomib and dexamethasone in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 11/2021. 69 p. ISBN 978-952-7299-26-5.

Keywords: isatuximab, carfilzomib, dexamethasone, multiple myeloma

The isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (IKd) combination therapy is indicated for the treatment of relapsed multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy. The effects of the IKd therapy have been mainly studied in a single open-label, randomised phase III study IKEMA. In the study, 302 patients were randomised (3:2) to receive the IKd therapy or the carfilzomib and dexamethasone (Kd) combination therapy.

In the IKEMA study, the PFS results of the IKd therapy appear beneficial compared to the Kd therapy (HR: 0.53; 95% CI: 0.36–0.79), but the difference between the groups only emerges starting from the eighth month. The median PFS time was not reached by the IKEMA interim analysis in patients in the IKd group, but in the Kd group, the median PFS was 19.2 months. The results concerning overall survival (OS) remain incomplete as well. In both groups, less than half of the patients had died.

Grade ≥ 3 adverse events were more frequent in the IKd group compared to the Kd group (77% vs. 67%), as was also the case with treatment-related adverse events (86% vs. 80%). Additionally, certain individual adverse reactions were more frequent in the IKd group than in the Kd group. Lethal adverse events were equally common in both groups. The median treatment duration by the interim analysis was longer in the IKd group than in the Kd group (80.0 weeks vs. 61.4 weeks).

In the marketing authorisation holder's basic analysis, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the IKd therapy as compared to the Kd therapy was around €370 000/QALY. In the opinion of Fimea's assessment team, the ICER of the basic analysis presented by the marketing authorisation holder is probably of the correct order of magnitude. However, the estimate involves uncertainty, especially due to the extrapolation of the OS results of the IKEMA studies.

According to the marketing authorisation holder's estimate, the number of patients receiving the IKd therapy amounts to around 29 in the third year following placement on the market. In the opinion of Fimea's assessment team, the number of patients is of the correct order of magnitude when only the patients in the second line of treatment are taken into account. If it is assumed that the IKd therapy is also given in the third line of treatment, the number of patients is probably higher.

According to the marketing authorisation holder's estimate, the annual costs per patient of the IKd therapy are around €355 000 at list prices. The annual costs of the IKd therapy could not be compared against the costs of other comparator therapies in this assessment, for which reason it was also not possible to estimate the budget impact.

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.

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.

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

CVd	Syklofosfamidia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
DVd	Daratumumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
DRd	Daratumumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
ECOG	Suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto
ERd	Elotutsumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
EVd	Elotutsumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
IKd	Isatuksimabia, karfiltsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Itsenäinen arviontikoitea (Independent Review Committee)
ISS	International Staging System
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenosus)
Kd	Karfiltsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
KdD	Karfiltsomibia, deksametasonia ja daratumumabia sisältävä hoito
KRd	Karfiltsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
LV	Luottamusväli
MAIC	ei-ankkuroitu kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MRD	Jäännöstauti (minimal residual disease)
MRD[-]CR	Täydellinen vaste ilman jäännöstautia
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PanVd	Panobinostaattia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PP	Taudin etenemisen jälkeen (post progression)
PVd	Pomalidomidia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)

RDI	Suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (relative dose intensity)
sCR	Täydellinen hoitovaste tiukennetuin kriteerein (stringent complete response)
Vd	Bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
VPd	Bortetsomibia, pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
VRd	Bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoidon (IKd) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
Arvioitava lääkehoito	Isatuksimabi yhdessä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa (IKd)
Vertailuhoito	Karfiltsomibi + deksametasoni (Kd) Kafiltsomibi + deksametasoni + daratumumabi (KdD) Karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (KRd) Bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (VRd) Bortetsomibi + deksametasoni (Vd) Daratumumabi + lenalidomidi + deksametasoni (DRd) Daratumumabi + bortetsomibi + deksametasoni (DVd) Elotutsumabi + lenalidomidi + deksametasoni (ERd) Pomalidomidi + bortetsomibi + deksametasoni (PVd)
Lopputulokset	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Vasteosuus (response rate) Vasteen kesto Aika taudin etenemiseen Aika seuraavaan hoitoon Turvallisuus Elämänlaatu Kustannukset Kustannusvaikuttavuus

2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1. Multippeli myelooma

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudille on ominaista lisääntynyt plasmaselujen määrä luuytimessä, hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia ja osteolyttiset luustomuutokset.

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Myelooman ainoa mahdollisesti parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa potilaista (1). Myelooman hoidot ovat kehittyneet, ja nykyisin tautia voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja näin pyrkiä pitämään tauti kontrollissa. Myelooman hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkäkestoista elinaikaa ja hyvää elämänlaatua mahdollisimman vähin haitoin (2). Taudin ennusteen kannalta on tärkeää saavuttaa mahdollisimman hyvä hoitovaste. Saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan, joka kuluu seuraavaan hoitoon.

Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2019 Suomessa oli elossa 2 048 henkilöä, joilla oli todettu myelooma¹ (3). Samana vuonna uusia myeloomatapauksia todettiin 365 ja myeloomaan kuolleita raportoitiin 280. Yleisin taudin ilmaantuvuusikä oli 65–75 vuotta. Viiden vuoden elossaolo-osuus vuosina 2017–2019 oli noin 43 %.

2.2. Hoitovaihtoehdot multippelin myelooman hoidossa

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2021 (4). Hoitosuosituksen mukaan uusiutuneen multippelin myelooman hoitovaihtoehtoihin vaikuttaa vaste aiemmille hoidoille, saavutetut remissiot ja remissioiden kesto. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan käytännössä mahdollisia hoitovaihtoehtoja toisessa hoitolinjassa ovat yhdistelmähoitot, jotka on esitelty **taulukossa 1**. Näistä Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan bortetsomibi-yhdistelmähoitoja (VRd² ja Vd³) voisi harkita toisessa hoitolinjassa joillekin vanhemmille potilaille.

PVd⁴-yhdistelmähoitoa voidaan antaa potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin lenalidomidia (5). Suomessa ei käytännössä ole annettu PVd-hoitoa, kuin vasta kolmannelta hoitolinjasta eteenpäin, sillä pomalidomidin erityiskorvausoikeus voitiin myöntää vasta tästä linjasta eteenpäin. Kuitenkin 1.4.2021 alkaen pomalidomidin erityiskorvausoikeus muuttui niin, että erityiskorvausoikeus voidaan myöntää myös yhteiskäyttöön bortetsomibin ja deksametasonin kanssa vähintään yhden lenalidomidia sisältäneen lääkehoidon jälkeen (6).

Euroopan lääkevirasto EMA on myöntänyt vuoden 2021 alussa myyntiluvan isatuksimabi-karfiltsomibi-deksametasoni-yhdistelmähoitolle (IKd) multippelin myelooman hoidossa aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksessa todetaan seuraavaa (4):

¹ ICD-10: C90 Myelooma ja muut plasmaselutaudit.

² VRd: Bortetsomibi, lenalidomidi, deksametasoni

³ Vd: bortetsomibi, deksametasoni

⁴ PVd: pomalidomidi, bortetsomibi, deksametasoni

- CD38 monoklonaaliset vasta-aineet (**daratumumabi, isatuksimabi**)
 - Daratumumabia ja isatuksimabia voidaan käyttää samoissa lääkeaineyhdistelmissä yhdenvertaisesti. Valinta näiden kahden valmisteen välillä tehdään resurssien puolesta.
 - Molemmat CD38 vasta-aineet voidaan yhdistää lenalidomidiin, pomalidomidiin, bortetsomibiin tai karfiltsomibiin (kaikissa kombinaatioissa deksametasoni kolmantena lääkkeenä), edellyttäen että tauti ei ole hoitoon reagoimaton mainituille lääkkeille.
 - Käyttö suositellaan kohdistamaan varhaisempiin relapseihin myeloomassa (2-3. linjan hoito).
 - Monoterapiaa CD38 vasta-aineella suositellaan välttämään multipppelin myelooman hoidossa.
- **Elotutsumabi:**
 - Toistaiseksi jäädään odottelemaan lisää tutkimustuloksia. Käyttöaihe tulevaisuudessa voi olla yhdessä lenalidomidin kanssa hidaskulkuisessa relapsissa potilailla, joilla aikaisemmin on saatu tehoa lenalidomidihoidosta. Elotutsumabin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito (ERd) tulee harkittavaksi myös suuren riskin potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin lenalidomidia ja joilla ei voi käyttää daratumumabia.
- **Karfiltsomibi:**
 - Yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa karfiltsomibi on tarkoitettu multipppelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.

Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksessa mainitaan myös syklofosfamidin yhdistelmähoitovaihtoehtoja uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa (4): VCd⁵, KCd⁶ ja PCd⁷. Näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa ei kuitenkaan mainita tällaisia yhdistelmiä eikä Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan syklofosfamidin teho ole yhtä hyvä kuin uudempien myelooman hoidossa käytettävien lääkkeiden. Siksi tässä arvioinnissa ei oteta huomioon vertailuhoitoja VCd, KCd ja PCd.

Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksessa ei ole erikseen ohjeistettu taudin uusiutumisen jälkeisestä lääkehoidosta lenalidomidille reagoimattomien potilaiden hoidossa (4). Sen sijaan ESMOn (European Society for Medical Oncology) vuonna 2021 päivitetyn hoitosuosituksen mukaan suositellut yhdistelmähoidot lenalidomidia aiemmin saaneilla tai sille reagoimattomille potilaille olisivat KdD⁸, PVD⁹ ja IKd¹⁰ (7).

2.3. Isatuksimabi yhdessä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa

Isatuksimabi on IgG1 monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu CD38-proteiiniin. Tätä CD38-proteiinia on muun muassa pahanlaatuisten myeloomasolujen pinnalla. Isatuksimabin vaikutusmekanismi perustuu siihen, että se aktivoi elimistön immuunijärjestelmän tuhoamaan syöpäsoluja. (8, 9)

⁵ VCd: bortetsomibi, syklofosfamidi, deksametasoni

⁶ KCd: karfiltsomibi, syklofosfamidi, deksametasoni

⁷ PCd: pomalidomidi, syklofosfamidi, deksametasoni

⁸ KdD: karfiltsomibi, deksametasoni, daratumumabi

⁹ PVD: pomalidomidi, bortetsomibi, deksametasoni

¹⁰ IKd: isatuksimabi, karfiltsomibi, deksametasoni

Tämä arviointi käsittelee isatuksimabin, karfilsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa (IKd-hoitoa) multipppelin myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle isatuksimabin käyttöaiheen laajenukselle huhtikuussa 2021. Lisäksi isatuksimabilla on käyttöaihe yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa multipppelin myelooman kolmannen tai myöhemmän linjan hoitoon.

Hoitoa edeltävästi suositellaan antamaan esilääkitys, jonka avulla pyritään pienentämään infuusioreaktioiden riskiä ja vaikeusastetta. Deksametasonin (p.o. tai i.v.) lisäksi suositeltuja esilääkkeitä ovat parasetamoli (p.o.) ja difenhydramiini (p.o. tai i.v.). (8)

IKd-hoidon suositeltu annostus on kuvattu **taulukossa 2**. Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia

Taulukko 2. Suositeltu IKd-hoidon annostus. Hoitosyklin pituus on 28 päivää. (8)

Päivät	1	2	8	9	15	16	22	23
	1. hoitosykli							
Isatuksimabi (mg/kg) ^a	10	–	10	–	10	–	10	–
Karfilsomibi (mg/m ²) ^a	20	20	56	56	56	56	–	–
Deksametasoni (mg) ^b	20	20	20	20	20	20	20	20
	2. hoitosykli ja sitä seuraavat hoitosykli							
Isatuksimabi (mg/kg) ^a	10	–	–	–	10	–	–	–
Karfilsomibi (mg/m ²) ^a	56	56	56	56	56	56	–	–
Deksametasoni (mg) ^b	20	20	20	20	20	20	20	20

^a Annostelu laskimoon; ^b Deksametasoni annostellaan laskimonsisäisenä infuusiona ennen isatuksimabia tai karfilsomibia. Päivinä, jolloin potilas ei saa isatuksimabia tai karfilsomibia, deksametasoni annostellaan suun kautta.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. IKd-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

IKd-hoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääasiassa faasin III IKEMA-tutkimukseen. Supportiivista näyttöä on myös varhaisemman vaiheen tutkimuksista (TED10893, TCD12795 ja TCD14079), joissa isatuksimabia annettiin monoterapiana tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa. (10)

IKEMA on satunnaistettu, sokkouttamaton monikeskustutkimus, jossa isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa (IKd) verrattiin karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmään (Kd) (11). Yhteenveto IKEMA-tutkimuksesta on **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto IKEMA-tutkimuksesta.

	IKEMA
Tutkimusasetelma	Satunnaistettu, sokkouttamaton, faasin III tutkimus
Tunnisteet	NCT03275285, EFC15246, EudraCT: 2017-001940-37
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa
Interventio	Isatuksimabi + karfiltsomibi + deksametasoni
Vertailuhoito	Karfiltsomibi + deksametasoni
Ensisijainen tulosmuuttuja	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Toissijaiset tulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none">• Kokonaisvasteosuus (ORR)• Erittäin hyvä osittainen hoitovasteosuus (VGPR) tai tätä parempi hoitotulos• MRD-negatiivisuusosuus potilailla, jotka saavuttivat erittäin hyvän osittaisen hoitovasteen (VGPR) tai tätä paremman hoitotuloksen• Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen (CR)• Kokonaiselossaoloaika (OS)
Seuranta-ajan mediaani	20,7 kuukautta (välialalyysi 7.2.2020) (10)

CR: complete response; **MRD:** minimal residual disease; **ORR:** overall response rate; **OS:** overall survival; **PFS:** progression-free survival; **VGPR:** very good partial response

Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Suorituskyvyn piti olla ECOG-asteikolla 0–2. Aiempaa karfiltsomibi-hoitoa ei sallittu. Ulkopuolelle suljettiin muun muassa potilaat, jotka eivät saavuttaneet minimivastetta aiemmalle anti-CD38-hoidolle tai olivat anti-CD38-hoitoon reagoimattomia. Myös muiden aiempien lääkehoitojen osalta edellytettiin vähintään minimivastetta. Lisäksi oli muihin sairauksiin kuten

aivoverenkiertohäiriöihin ja sydänsairauksiin liittyviä kriteereitä. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**.

Liitteessä 2 on listattuna potilaiden ominaisuuksia. Iän mediaani oli 64 vuotta ja keskiarvo 63 vuotta. Yli puolet potilaista (51 %) oli alle 65-vuotiaita, ja 75-vuotiaita tai vanhempia oli 9 %. Miesten osuus oli 56 %. Suorituskyky oli hyvä (ECOG 0 tai 1) 95 %:lla potilaista. Diagnoosista satunnaistamiseen kuluneen ajan keskiarvo oli 4,2 vuotta. Aiempien hoitolinjojen määrän keskiarvo oli kummassakin ryhmässä 1,8. Kantasolusiirron (ASCT) oli saanut 61 % potilaista (10).

IKd- ja Kd-ryhmien välillä oli joitakin eroja potilaiden ominaisuuksissa, mutta EMAn arvion mukaan erot eivät suosineet IKd-ryhmää eivätkä muutenkaan vaikuttaneet tulosten tulkintaan (10). Esimerkiksi IKd-ryhmässä oli Kd-ryhmään verrattuna hieman enemmän potilaita, jotka olivat saaneet kaksi aiempaa hoitolinjaa (36 % vs. 29 %) ja vähemmän potilaita, jotka olivat saaneet kolme aiempaa hoitoa (18 % vs. 24 %). IKd-ryhmässä oli hieman vähemmän ISS-tason I -tauteja (50 % vs. 58%) ja hieman enemmän ISS-tason II -tauteja (35 % vs. 25 %).

Interventio ja vertailuhoito

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 IKd-ryhmään (n = 179) tai Kd-ryhmään (n = 123). Kummassakin ryhmässä potilaat saivat 28 päivän pituisina hoitosykleinä karfiltsomibia ja deksametasonia seuraavasti:

- Karfiltsomibia laskimoinfuusiona (i.v.), jokaisen hoitosyklin päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16. Ensimmäisen syklin päivinä 1 ja 2 annos oli 20 mg/m² ja sen jälkeen 56 mg/m².
- Deksametasonia 20 mg jokaisen hoitosyklin päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23. Deksametasoni annosteltiin laskimoinfuusiona ennen isatuksimabia tai karfiltsomibia. Päivinä, jolloin potilas ei saanut isatuksimabia tai karfiltsomibia, deksametasoni annosteltiin suun kautta (p.o.).

Lisäksi IKd-ryhmän potilaat saivat isatuksimabia ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22. Toisesta hoitosyklistä lähtien annostelupäiviä olivat 1 ja 15. Isatuksimabi annosteltiin laskimoon, ja annos oli 10 mg/kg.

Infuusioreaktioiden ehkäisemiseksi IKd-ryhmän potilaat saivat esilääkkeenä difenhydramiinia 25–50 mg (i.v.), ranitidiinia 50 mg (i.v.) ja parasetamolia tai muuta vastaavaa 650–1000 mg (p.o.). Lisäksi osana hoitoprotokollaa annosteltu deksametasoni toimi myös esilääkkeenä, kun se annettiin potilaalle ennen isatuksimabin tai karfiltsomibin annostelua.

Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai potilas halusi keskeyttää muun syyn vuoksi. Isatuksimabi-annoksen pienentämistä ei sallittu, mutta haittavaikutusten vuoksi annos voitiin keskeyttää, viivästyttää tai jättää kokonaan antamatta. Karfiltsomibile ja deksametasonille sallittiin myös annoksen pienentäminen.

Hoidon kesto

Välialalyysiin mennessä (7.2.2020) IKd-ryhmän potilaista 47 % (n = 84) ja Kd-ryhmän potilaista 68 % (n = 84) oli keskeyttänyt hoidon. Yleisimmät keskeyttämisen syyt olivat taudin eteneminen (29 % IKd-ryhmässä vs. 40 % Kd-ryhmässä), haittavaikutukset (8 % vs. 14 %) ja potilaan oma päätös (6 % vs. 11 %). Yli puolet IKd-ryhmän potilaista (52 %, n = 93) ja kolmannes Kd-ryhmän potilaista (31 %, n = 38) jatkoi hoitoa edelleen. Hoidon keston mediaani oli IKd-ryhmässä 80,0 viikkoa ja Kd-ryhmässä 61,4 viikkoa. Aloitettujen hoitosyklien mediaanimäärät olivat 19,0 ja 14,5, ja keskiarvot 15,9 ja 13,6. (10)

Tulosmuuttajat

IKEMA-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), IMWG¹¹-kriteerien mukaan arvioituna. Tärkeimpiä toissijaisia tulosmuuttujia (key secondary efficacy endpoints) olivat:

- Kokonaisvasteosuus (ORR): niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen tiukennetuin kriteerein (sCR), täydellisen hoitovasteen (CR), erittäin hyvän osittaisen hoitovasteen (VGPR) tai osittaisen hoitovasteen (PR). Vastetta arvioitiin itsenäisen arviointikomitean (IRC) toimesta, IMWG-kriteerein.
- Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat erittäin hyvän osittaisen hoitovasteen (VGPR) tai tätä paremman hoitotuloksen
- MRD-negatiivisuusosuus potilailla, jotka saavuttivat erittäin hyvän osittaisen hoitovasteen (VGPR) tai tätä paremman hoitotuloksen: niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut jäännöstautia missään vaiheessa ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen.
- Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen (CR rate).
- Kokonaiselossaoloaika (OS). OS-tulokset analysoidaan vasta tutkimuksen lopussa.

Toissijaiset muuttajat testattiin hierarkisessa järjestyksessä, yllä esitetyn järjestyksen mukaisesti. Ensisijaisen tulosmuuttujan (PFS) tuli olla tilastollisesti merkitsevä, jotta tarkastelu eteni ORR-muuttujaan. ORR-muuttujan tuli olla tilastollisesti merkitsevä, jotta tarkastelu eteni VGPR-muuttujaan, ja niin edelleen.

Tutkimuksessa oli myös muita toissijaisia tulosmuuttujia, esimerkiksi hoitovasteen kesto (DOR), aika taudin etenemiseen (TTP), aika taudin toiseen etenemiseen (PFS2), aika ensimmäiseen vasteeseen (TT1R) ja aika parhaaseen vasteeseen (TTBR).

3.2. IKd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto IKEMA-tutkimuksen tuloksista on **taulukossa 4**. Ellei toisin mainita, tässä yhteydessä raportoidaan tuloksia välianalyysistä 7.2.2020, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 20,7 kuukautta.

¹¹ International Myeloma Working Group

Taulukko 4. Yhteenveto IKEMA-tutkimuksen tuloksista (10, 11).

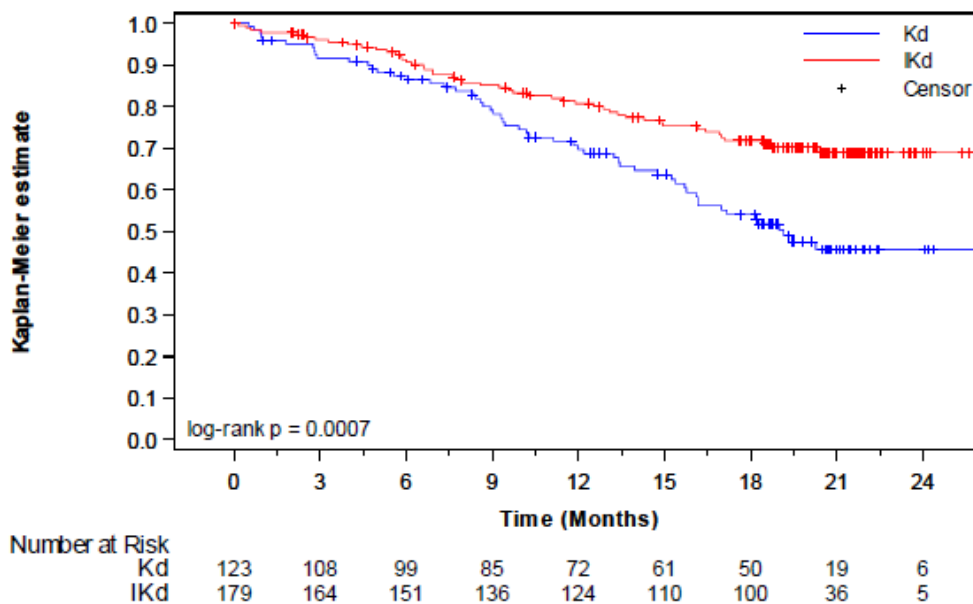
Tulosmuuttuja	Kd (n = 123)	IKd (n = 179)	HR (95 % LV)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
PFS-tapahtumia, n (%)	55 (44,7)	48 (26,8)	0,53 (0,36–0,79)
PFS-mediaani, kuukautta	19,2	Ei saavutettu	–
PFS-osuus 12 kk, %	70	81	–
PFS-osuus 24 kk, %	46	69	–
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Kuolemia, n (%)	25 (20,3)	31 (17,3)	–
OS-mediaani, kuukautta	Ei saavutettu	Ei saavutettu	–
Hoitovaste			
Kokonaisvasteosuus ^a (ORR), n (%)	102 (82,9)	155 (86,6)	–
• Täydellinen vaste tiukennetuin kriteerein (sCR), n (%)	0	0	–
• Täydellinen vaste (CR), n (%)	34 (27,6)	71 (39,7)	–
• Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), %	35 (28,5)	59 (33,0)	–
• Osittainen vaste (PR), n (%)	33 (26,8)	25 (14,0)	–
• Minimaalinen vaste	5 (4,1)	4 (2,2)	–
• Stabiili tauti, n (%)	6 (4,9)	13 (7,3)	–
• Ei-progressiivinen tauti, n (%)	1 (0,8)	1 (0,6)	–
• Progressiivinen tauti, n (%)	3 (2,4)	2 (1,1)	–
• Varmistamaton progressiivinen tauti, n (%)	1 (0,8)	0	–
• Ei arvioitavissa tai ei arvioitu, n (%)	5 (4,1)	4 (2,2)	–

^a Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat osittaisen hoitovasteen (PR) tai sitä paremman hoitotuloksen, itsenäisen arviointikomitean (IRC) arvioimana.

3.2.1. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

IKd-hoidon PFS-tulokset vaikuttavat suotuisilta Kd-hoitoon verrattuna, mutta ero ryhmien välille muodostuu vasta kahdeksannesta kuukaudesta alkaen (**kuvio 1**). IKEMA-tutkimuksen väliallyysiin 7.2.2020 mennessä PFS-mediaaniaikaa ei saavutettu IKd-ryhmän potilailla (**kuvio 1**). Kd-ryhmässä PFS-mediaani oli 19,2 kuukautta (95 %:n luottamusvälin alaraja 15,8 kuukautta, ylärajaa ei saavutettu).

Väliallyysiin mennessä PFS-tapahtuman koki 27 % IKd-ryhmän ja 45 % Kd-ryhmän potilaista. PFS-tapahtumalla tarkoitettiin taudin etenemistä tai kuolemaa. Taudin eteneminen arvioitiin itsenäisen arviointikomitean (IRC) toimesta, IMWG-kriteerein.



Kuvio 1. Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), välialyysi 7.2.2020. **Lähde:** (10), figure 12.

3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)

OS-tulosten osalta IKEMA-tutkimuksen aineisto on epäkypsää. Tulokset on suunniteltu raportoitavan kolmen vuoden kuluttua ensimmäisen positiivisen PFS-analyysin jälkeen (3 years after primary PFS positive analysis). (10)

Välialyysin ajankohtana 7.2.2020 seuranta-ajan mediaani oli 20,7 kuukautta. Tuolloin 17 % IKd-ryhmän ja 20 % Kd-ryhmän potilaista oli kuollut, eli kokonaiselossaoloajan mediaania ei oltu saavutettu kummassakaan ryhmässä. Luottamusvälejä tai muuta tilastollista vertailua ei ole raportoitu. (10)

3.2.3. Hoitovaste

Kokonaisvasteosuudessa (ORR) ei ollut eroja ryhmien välillä: IKd-ryhmän potilaista 87 % (n = 155) ja Kd-ryhmän potilaista 83 % (n = 102) saavutti osittaisen hoitovasteen tai sitä paremman hoitotuloksen, IRC:n arvioimana.

Koska toissijaiset muuttujat oli asetettu hierarkiseen järjestykseen (ks. **kappale 3.1**, tulostuuttujat), tulosten tilastollinen tarkastelu ei edennyt muihin toissijaisiin tulostuuttujiin (key secondary endpoints). Muut hoitovastetulokset esitetään lähinnä kuvailevassa tarkoituksessa, eikä niiden tilastollisesta merkitysvyydestä ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä. (10)

Täydellisen vasteen (CR) saavutti 40 % IKd-ryhmän ja 28 % Kd-ryhmän potilaista. Yksikään potilas ei saavuttanut täydellistä vastetta tiukennetuin kriteerein.

Erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) saavutti 33 % IKd-ryhmän ja 28 % Kd-ryhmän potilaista. VGPR-vasteen tai sitä paremman hoitotuloksen saavutti 73 % IKd-ryhmän ja 56 % Kd-ryhmän potilaista. VGPR-vasteen tai sitä paremman hoitotuloksen saavuttaneilla potilailla MRD-negatiivisuusosuus oli IKd-ryhmässä 30 % (n = 30) ja Kd-ryhmässä 13 % (n = 16). (10)

Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli 1,1 kuukautta kummassakin ryhmässä. Mediaaniaika parhaaseen vasteeseen oli 4,6 kuukautta IKd-ryhmässä ja 3,8 kuukautta Kd-ryhmässä.

3.2.4. Hoitovasteen kesto

Niillä potilailla, jotka saavuttivat vähintään osittaisen hoitovasteen (155 potilasta IKd-ryhmässä ja 102 Kd-ryhmässä), vasteen keston mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä. Vasteen keston hasardisuhde 0,43 (95 %:n LV 0,27–0,67) antaa kuitenkin viitteitä siitä, että vasteen kesto olisi IKd-ryhmässä pidempi kuin Kd-ryhmässä. (10)

3.2.5. Aika taudin etenemiseen ja aika seuraavaan hoitoon

Mediaaniaikaa taudin etenemiseen (IRC:n arvion mukaan) ei saavutettu IKd-ryhmässä. Kd-ryhmässä se oli 20,3 kuukautta (95 %:n luottamusvälin alaraja 16,99 ja ylärajaa ei saavutettu). (10)

Kummassakaan ryhmässä ei saavutettu mediaaniaikaa seuraavaan hoitoon. Tarkempia aikatietoja ei ole raportoitu, mutta hasardisuhde 0,57 (95 %:n LV 0,38–0,84) viittaa siihen, että IKd-hoito viivästyttäisi seuraavan hoidon alkamisajankohtaa Kd-ryhmään verrattuna. IKEMA-tutkimuksen välialalyysiin (7.2.2020) mennessä 26 % IKd-ryhmän ja 43 % Kd-ryhmän potilaista sai jotakin jatkohoitoa tutkimuslääkkeen jälkeen. Tavallisimpia jatkohoitona olivat immunomodulatorinen lääke (83 % IKd-ryhmässä ja 79 % Kd-ryhmässä) sekä kortikosteroidit (81 % ja 83 %). (10)

3.2.6. Terveysteen liittyvä elämänlaatu

IKEMA-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin kolmella eri mittarilla: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-myeloma module (MY20) ja EQ5D-5L. Tuloksia on raportoitu kuvailevasti, mutta tilastollista analyysia ei tiettävästi ole tehty ryhmien sisällä eikä niiden välillä (10).

3.3. Alaryhmäanalyysit

Liitteessä 3 esitetään alaryhmäanalyysien tuloksia ensisijaisen tulosmuuttujan (PFS) osalta. Alaryhmäanalyysissä ei tunnistettu potilasryhmiä, joilla IKd-hoidon vaikutus olisi selvästi parempi tai huonompi kuin koko tutkimusväestössä. Maantieteellisenä alueena Amerikka erottui joukosta, koska näillä potilailla IKd-hoidon vaikutus ei ollut Kd-hoitoa parempi (HR 1,24; 95 %:n LV: 0,43–3,59). Tämän löydöksen syitä selvitetään, ja yksi selittävä tekijä voi olla amerikkalaisten potilaiden ominaispiirteiden erot IKd- ja Kd-ryhmien välillä (10).

Post-hoc-analyysinä on selvitetty aiempien hoitojen vaikutuksia. Tarkastelu kohdistui erityisesti aiempaan lenalidomidi-hoitoon (kyllä/ei) ja lenalidomidi-hoitoon reagoimattomiin potilaisiin (kyllä/ei) sekä aiempaan bortetsomibi-hoitoon (kyllä/ei) ja bortetsomibi-hoitoon reagoimattomiin potilaisiin (kyllä/ei). EMA:n arviointiraportissa mainitaan sanallisesti, että kaikissa näissä alaryhmässä IKd-hoidon tulokset olivat suotuisat Kd-hoitoon verrattuna. IKEMA-tutkimuksen potilaista 33 % oli lenalidomidi-hoitoon reagoimattomia, 30 % bortetsomibi-hoitoon ja 15 % sekä lenalidomidi- että bortetsomibi-hoitoon reagoimattomia. (10)

3.4. Epäsuora vertailu

Kliinisissä tutkimuksissa IKd-hoitoa on verrattu vain Kd-hoitoon. Sellaisia tutkimuksia ei ole myöskään meneillään (**liite 4**), joissa IKd-hoitoa verrattaisiin muihin tämän arvioinnin vertailuhoitoin (**taulukko 1**). Koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi epäsuoran vertailun. Vertailun perusanalyysissä oli mukana yhteensä 11 vertailuhoitoa, jotka olivat osittain eri hoitoja kuin **taulukossa 1** esitetyt vertailuhoidot. Lisäksi vertailussa käytettiin kahta eri menetelmää, verkostometa-analyysiä (network meta-analysis, NMA) ja ei-ankkuroitua kaltaistettua

epäsuoraa vertailua (matching-adjusted indirect comparison, MAIC). Näiden tuloksia on käytetty myös kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**luku 4**).

Tässä yhteydessä kuvataan lyhyesti myyntiluvan haltijan toimittamien vertailujen keskeiset tulokset. Lisäksi esitetään Fimean toteuttama epäsuora vertailu IKd- ja KdD-hoitojen välillä.

3.4.1. Myyntiluvan haltijan toimittama epäsuora vertailu

Menetelmät

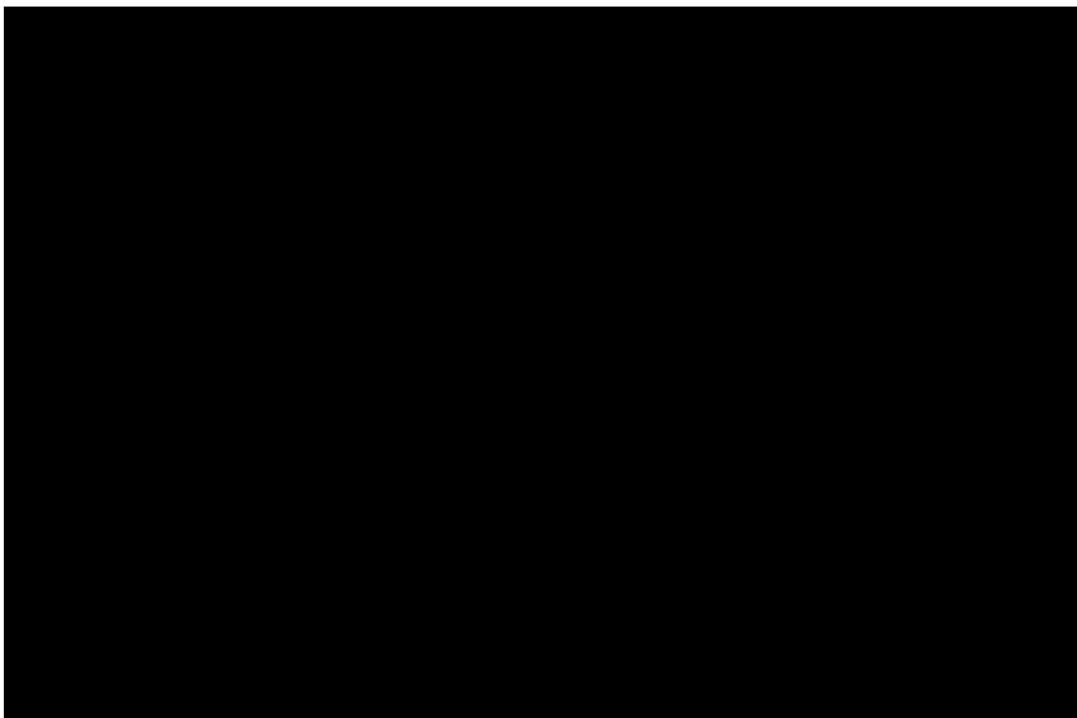
Verkostometa-analyysin perusanalyyseissä (**kuviot 2 ja 3**) oli mukana seuraavat hoidot:

- KdD: karfiltsomibi + deksametasoni + daratumumabi
- DVd: daratumumabi + bortetsomibi + deksametasoni

- IKd: isatuksimabi + karfiltsomibi + deksametasoni
- Kd: karfiltsomibi + deksametasoni

- Vd: bortetsomibi + deksametasoni
- VPd: bortetsomibi + pomalidomidi + deksametasoni

Kuvio 2.



Kuvio 3.



Tutkimusnäyttöön liittyvien rajoitteiden vuoksi kaikkia vertailuhaitoja ei ollut mahdollista sisällyttää verkostometa-analyysiin. Siksi MAIC-menetelmän avulla verrattiin vielä kolmea eri hoitovaihtoehtoa IKd-hoitoon: DRd (daratumumabi + lenalidomidi + deksametasoni), KRd (karfilsomibi + lenalidomidi + deksametasoni) ja [redacted] MAIC-menetelmä perustuu potilastason dataan siten, että potilaiden ominaisuudet kaltaistetaan ja tasapainotetaan vertailtavien tutkimusten välillä.

Sekä verkostometa-analyysissä että MAIC-vertailussa tarkasteltiin kolmea eri muuttujaa: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) ja kokonaisvasteosuutta (ORR).

Tulokset

Tulokset raportoidaan vain sanallisessa muodossa, koska numeeriset tulokset ovat myyntiluvan haltijan mukaan liikesalaisuuden piiriin kuuluvaa tietoa.

PFS-tulosten osalta verkostometa-analyysissä oli mukana seitsemän tutkimusta (**kuvio 2**). PFS-tuloksissa ei ollut eroa tilastollisesti merkitsevää eroa IKd-hoidon ja KdD-hoidon välillä eikä IKd-hoidon ja DVd-hoidon välillä. Muihin verkostossa mukana olleisiin hoitovaihtoehtoihin nähden IKd-hoidon PFS-tulokset näyttävätyivät jonkin verran parempina.

OS-tulosten ja ORR-tulosten osalta verkostometa-analyysissä oli mukana kahdeksan tutkimusta (**kuvio 3**). OS-tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa IKd-hoidon eikä yhdenkään vertailuhoidon välillä. IKd-hoidon ORR-tulokset näyttävätyivät suotuisina Vd-

hoitoon verrattuna ja [REDACTED]. Muihin verkostossa mukana olleisiin hoitovaihtoehtoihin nähden IKd-hoidon ORR-tuloksissa ei ollut eroa.

MAIC-vertailussa IKd-hoidon ja DRd-hoidon välillä ei ollut eroja OS-tuloksissa eikä ORR-tuloksissa. IKd-hoidon PFS-tulokset olivat suotuisat DRd-hoitoon verrattuna.

MAIC-vertailussa IKd-hoidon ja KRd-hoidon välillä ei ollut eroja OS-tuloksissa eikä ORR-tuloksissa. IKd-hoidon PFS-tulokset olivat suotuisat KRd-hoitoon verrattuna.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittama verkostometa-analyysi ja MAIC-vertailu eivät täysin vastanneet tämän arvioinnin kysymyksenasettelua (**taulukko 1**). Mukana oli 11 vertailuhoitoa, joista vain viisi (VPd, KdD, DVd, DRd, KRd) oli samoja kuin tässä arvioinnissa määritellyt vertailuhoidot (**taulukko 1**). Epäsuoraa vertailua ei esitetty lainkaan VRd-, Vd- ja ERd-hoitoihin datan puutteen takia.

Verkostometa-analyysin ja MAIC-vertailun tuloksia voidaan pitää lähinnä suuntaa antavina. Epäsuoriin vertailuihin liittyy useita tunnettuja epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi niiden tuloksiin täytyy suhtautua varauksella. Erityisesti MAIC-vertailuissa IKd-haaran potilasmäärä pieneeni merkittävästi kaltaistuksen seurauksena ollen eri vertailuissa 54–66. Lisäksi kaltaistuksesta huolimatta populaatioiden välille jäi joitakin eroja, erityisesti verrattaessa IKd-hoitoa KRd-hoitoon [REDACTED] (ASPIRE-tutkimuksen osalta).

3.4.2. Fimean epäsuora vertailu IKd- ja KdD-hoitojen välillä

Vaikka IKd- ja KdD-hoidot olivat osana myyntiluvan haltija toimittamaa verkostometa-analyysiä, Fimea teki lisäksi myös oman epäsuoran vertailun näiden kahden yhdistelmähoiton välillä. Vertailu tehtiin Bucherin menetelmällä (12).

Käytettävissä ei ollut sellaista dataa, jonka perusteella olisi ollut mahdollista tehdä puuttuvat vertailut VRd-, Vd- ja ERd-hoitoihin.

Menetelmät

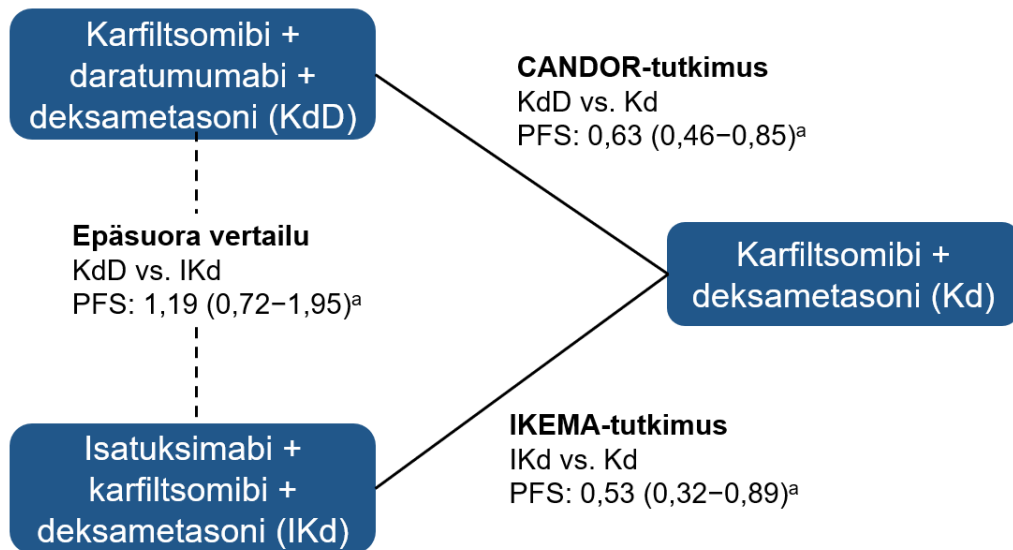
KdD-hoidon myyntilupa perustuu pääasiassa CANDOR-tutkimukseen (13, 14). Se on satunnaistettu ja sokkouttamaton faasin III tutkimus, jossa vertailuhoitona oli karfitsomibin ja deksametasonin yhdistelmä (Kd). Mukaan hyväksyttiin aikuispotilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multipple myelooma ja jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Potilaiden sisäänotto- ja poissulkukriteerit vastaavat hyvin IKEMA-tutkimusta. Myös muilta osin tutkimuksen toteutustapa oli samankaltainen, eikä potilaiden ominaispiirteissä (**liite 5**) ollut suuria eroja IKEMA-tutkimukseen verrattuna. IKEMA- ja CANDOR-tutkimukset olivat siis Fimean näkemyksen mukaan riittävän samankaltaisia, mikä mahdollistaa epäsuoran vertailun tekemisen Bucherin menetelmällä.

Kummassakin tutkimuksessa PFS oli ensisijainen tulosmuuttuja. IKEMA-tutkimuksesta on raportoitu vain primaarianalyysin tulokset, joten epäsuoraan vertailuun käytettiin kummastakin tutkimuksesta primaarianalyysin tuloksia. Primaarianalyysin ajankohtana seuranta-ajan mediaani oli IKEMA-tutkimuksessa 20,7 kuukautta, CANDOR-tutkimuksen KdD-ryhmässä 17,2 kuukautta ja Kd-ryhmässä 17,1 kuukautta.

Tulokset

PFS-tuloksissa ei todettu eroja KdD- ja IKd-hoitojen välillä (**kuvio 4**).

Yhteenveto IKEMA- ja CANDOR-tutkimusten elossaolotuloksista ja hoitovasteeseen liittyvistä tuloksista on koottu **taulukkoon 5**. Kokonaiselossaoloaika ei ollut mahdollista verrata Bucherin menetelmän mukaisesti, koska OS-tulokset ovat kummassakin tutkimuksessa epäkypsiä eikä IKEMA-tutkimuksessa tehty lainkaan tilastollista vertailua ryhmien välillä. Myöskään hoitovastetuloksia ei ollut mahdollista verrata tutkimusten välillä. Hoitovastetta ja taudin etenemistä (PFS) arvioitiin kummassakin tutkimuksessa itsenäisen arviointikomitean (IRC) toimesta, IMWG-kriteerein.



Kuvio 4. KdD- ja IKd-hoitojen välinen epäsuora vertailu, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Kuviossa on esitetty PFS-muuttujan hasardisuhteet ja luottamusvälit. ^a95 %:n luottamusväli.

Taulukko 5. Yhteenveto CANDOR- ja IKEMA-tutkimusten tuloksista, primaarianalysit.

Tulosmuuttuja	CANDOR-tutkimus		IKEMA-tutkimus	
	KdD (n=312)	Kd (n=154)	IKd (n=179)	Kd (n=123)
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Kuolemia, n (%)	59 (18,9)	36 (23,4)	31 (17,3)	25 (20,3)
Vasteosuudet				
Kokonaisvasteisuus ^a (ORR), %	84,3	74,7	86,6	82,9
• täydellinen vaste (CR), n (%)	89 (28,5)	16 (10,4)	71 (39,7)	34 (27,6)
• erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), n (%)	127 (40,7)	59 (38,3)	59 (33,0)	35 (28,5)
• osittainen vaste (PR), n (%)	47 (15,1)	40 (26,0)	25 (14,0)	33 (26,8)
• stabiili tauti, n (%)	19 (6,1)	18 (11,7)	13 (7,3)	6 (4,9)
• progressiivinen tauti, n (%)	4 (1,3)	4 (2,6)	2 (1,1)	3 (2,4)
Seuranta-ajan mediaani, kuukautta	17,2	17,1	20,7	

^a Osuus potilaista, jotka saavuttavat vähintään osittaisen vasteen (PR) tai paremman IMWG-asteikolla mitattuna.

Fimean epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät

Epäsuora vertailu oli mahdollista tehdä vain PFS-muuttujan osalta ja vain primaarianalysin tuloksista. Primaarianalysin ajankohtana seuranta-ajan mediaani oli IKEMA-tutkimuksessa hieman pidempi kuin CANDOR-tutkimuksessa (noin 21 kuukautta vs. noin 17 kuukautta).

Elossaolotulokset eivät ole vielä valmiita, eikä niiden osalta ollut mahdollista tehdä epäsuoraa vertailua KdD- ja IKd-hoitojen välillä. Hoitovasteosuuksien vertailu ei myöskään ollut mahdollista. Kumpikin tutkimus oli sokkouttamaton, mutta vasteosuudet ja taudin eteneminen (PFS-tulokset) arvioitiin sokkoutetun itsenäisen arviointikomitean (IRC) toimesta.

3.5. Turvallisuus

Tässä yhteydessä raportoidaan IKd-hoidon turvallisuustuloksia IKEMA-tutkimuksesta. EMA:n arviointiraportissa on esitetty tuloksia myös isatuksimabi-tutkimusten yhdistetyistä aneistoista (n = 1 047), joissa potilaat saivat isatuksimabia monoterapiana tai erilaisina lääkeyhdistelminä.

IKEMA-tutkimuksen turvallisuuspopulaatio koostui 177 IKd-ryhmän ja 122 Kd-ryhmän potilaasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen (tai osittaisen annoksen) tutkimuslääkettä. Välianalyysiin (7.2.2020) mennessä hoidon keston mediaani oli IKd-ryhmässä pidempi kuin Kd-ryhmässä (80,0 viikkoa vs. 61,4 viikkoa). Hoito jatkui edelleen 52 %:lla IKd-ryhmän potilaista ja 31 %:lla Kd-ryhmän potilaista. (10)

Taulukossa 6 on yhteenveto IKEMA-tutkimuksen turvallisuustuloksista. Lähes kaikki potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman (97 % IKd-ryhmässä ja 96 % Kd-ryhmässä). IKd-ryhmässä raportoitiin Kd-ryhmään verrattuna enemmän ≥ 3 asteen haittatapahtumia (77 % vs. 67 %) ja hoitoon liittyviä haittatapahtumia (86 % vs. 80 %). Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä kummassakin ryhmässä (3 % vs. 3 %).

Taulukko 6. Yhteenveto IKEMA-tutkimuksen turvallisuustuloksista (välianalyysi 7.2.2020) (10).

	Kd-ryhmä (n = 122)		IKd-ryhmä (n = 177)	
	Potilaiden määrä (%)	Ilmaantuvuus-tiheys ^a	Potilaiden määrä (%)	Ilmaantuvuus-tiheys ^a
Mikä tahansa haattatapahtuma	117 (95,9)	9,41	172 (97,2)	10,94
Asteen ≥ 3 haattatapahtuma	82 (67,2)	1,05	136 (76,8)	1,26
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma	4 (3,3)	0,03	6 (3,4)	0,03
Vakava haattatapahtuma (SAE)	70 (57,4)	0,72	105 (59,3)	0,70
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	17 (13,9)	0,13	15 (8,5)	0,07
Isatuksimabin lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	NA	–	1 (0,6)	–
Karfiltisomibin lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	1 (0,8) ^b	–	26 (14,7) ^b	–
Deksametasonin lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	4 (3,3)	–	11 (6,2)	–
Hoitoon liittyvä ^c haattatapahtuma	98 (80,3)	–	153 (86,4)	–
Hoitoon liittyvä ^c ≥ 3 asteen haattatapahtuma	58 (47,5)	–	87 (49,2)	–
Hoitoon liittyvä ^c vakava haattatapahtuma (SAE)	31 (25,4)	–	44 (24,9)	–

NA: not applicable; **SAE:** serious adverse event; –: ei raportoitu

^a Haattatapahtuman kokoneiden potilaiden määrä jaettuna potilasvuosien määrällä.

^b Mikäli IKd-ryhmän potilailla ilmeni sietämättömiä haittoja karfiltisomibista, he saattoivat jatkaa pelkkää Id-hoitoa tai isatuksimabi-monoterapiaa. Kd-ryhmän potilaiden täytyi lopettaa hoito kokonaan ja siirtyä seuraavan linjan hoitoon (10).

^c Haattatapahtuma, joka liittyi vähintään yhteen kombinaatioissa käytettyyn lääkkeeseen.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat yhteneväisiä aiemmin tiedettyjen Kd- ja isatuksimabi-hoitoihin liittyvien haattatapahtumien kanssa.

Yleisimmät haattatapahtumat

Yleisimpiä haattatapahtumia IKEMA-tutkimuksen IKd-ryhmässä olivat infuusioreaktiot (46 %), hypertensio (37 %), ripuli (36 %), ylähengitystieinfektio (36 %) ja keuhkokuume (29 %). Kd-ryhmässä yleisimpiä haattatapahtumia olivat hypertensio (31 %), ripuli (29 %), ylähengitystieinfektio (24 %), unettomuus (23 %) ja keuhkokuume (23 %). (11)

Yleisimpiä ≥ 3. asteen haattatapahtumia kummassakin ryhmässä olivat hypertensio (20 % IKd-ryhmässä ja 20 % Kd-ryhmässä) sekä keuhkokuume (21 % ja 14 %). (11)

Ryhmien väliset erot haattatapahtumien ilmaantuvuudessa

Haattatapahtumat, joita ilmeni IKd-ryhmässä enemmän kuin Kd-ryhmässä (ryhmien välinen ero ≥ 5 %) (10):

- infuusioreaktiot (46 % vs. 3 %)
- hypertensio (37 % vs. 31 %)

- ylähengitystieinfektio (36 % vs. 24 %)
- ripuli (36 % vs. 29 %)
- uupumus (28 % vs. 19 %)
- hengenahdistus (28 % vs. 21 %)
- bronkiitti (23 % vs. 12 %)
- yskä (20 % vs. 14 %)
- oksentelu (15 % vs. 9 %)

Altistusaikaan eli potilasvuosiin suhteutettuna ilmaantuvuus oli edelleen suurempaa IKd-ryhmässä. Edellä mainituista haitoista ryhmien välinen ero tasoittui ripulin (0,39 vs. 0,35), hengenahdistuksen (0,28 vs. 0,24) ja yskän (0,18 vs. 0,15) osalta. (10)

Haittatapahtumat, joita ilmeni IKd-ryhmässä vähemmän kuin Kd-ryhmässä (ryhmien välinen ero ≥ 5 %), olivat kuume (9 % vs. 15 %) ja trombosytopenia (3 % vs. 10 %). (10)

Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Hoitoon liittyvän haittatapahtuman koki 86 % IKd-ryhmän ja 80 % Kd-ryhmän potilaista. Yleisimpiä hoitoon liittyviä haittatapahtumia, joita ilmeni vähintään 15 %:lla jommassa kummassa ryhmässä, olivat infuusioreaktiot (46 % IKd-ryhmässä vs. 3 % Kd-ryhmässä), hypertensio (24 % vs. 28 %), uupumus (22 % vs. 14 %), unettomuus (20 % vs. 20 %) ja hengenahdistus (19 % vs. 17 %). (10)

Hoitoon liittyvän ≥ 3 . asteen haittatapahtuman koki 49 % IKd-ryhmän ja 48 % Kd-ryhmän potilaista. Yleisimpiä tällaisia haittatapahtumia olivat hypertensio (13 % IKd-ryhmässä vs. 19 % Kd-ryhmässä), pneumonia (5 % vs. 5 %) ja trombosytopenia (2 % vs. 7 %). (10)

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita ilmeni huomattavasti enemmän IKd-ryhmässä kuin Kd-ryhmässä (46 % vs. 3 %), ja ne olivat useimmiten isatuksimabiin liittyviä. Yhtä lukuun ottamatta nämä olivat kuitenkin lieviä, 1–2. asteen haittatapahtumia, ja ne ilmenivät pääasiassa kahden ensimmäisen hoitopäivän aikana. IKd-ryhmässä vain 10 potilaalla (6 %) ilmeni infuusioreaktioita vielä ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. (10)

Hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni IKd-ryhmässä vähemmän kuin Kd-ryhmässä (8 % vs. 14 %). Kuitenkin karfiltsomibi-komponentin lopettaminen haittatapahtuman vuoksi oli yleisempää IKd-ryhmässä kuin Kd-ryhmässä (15 % vs. 1 %). Karfiltsomibin lopettamiseen johti useimmiten sydänperäinen syy (7 % IKd-ryhmässä), joista yleisin oli sydämen vajaatoiminta (3 %, n = 5) (10). IKd-ryhmän potilaista 15 % jatkoi siis pelkällä isatuksimabin ja deksametasonin yhdistelmähoidolla (10). Mikäli Kd-ryhmän potilailla ilmeni sietämättömiä haittoja karfiltsomibista, heidän täytyi lopettaa hoito kokonaan ja siirtyä seuraavan linjan hoitoon (10). Hoidon lopettamiseen johtaneiden haittatapahtumien raportointi ja toimintatavat olivat siis erilaiset IKd- ja Kd-ryhmissä, minkä vuoksi ryhmiä ei pystytä suoraan vertaamaan.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Clinical trials -tietokannasta tunnistettiin neljä meneillään olevaa tutkimusta isatuksimabi-yhdistelmähoidosta multippelin myelooman hoidossa (**liite 4**). Yksikään näistä tutkimuksista ei käsittele suoranaisesti IKd-hoitoa, vaan kaikissa tutkimuksissa on mukana myös neljäs lääke, useimmiten lenalidomidi tai pomalidomidi. Kolme tutkimusta käsittelee ensilinjan hoitoa, jossa potilaat saavat myös kantasolusiirron.

3.7. Pohdinta

IKd-hoidon vaikutuksia on verrattu Kd-hoitoon faasin III IKEMA-tutkimuksessa. IKd-hoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) näyttää suotuisalta Kd-hoitoon verrattuna, mutta ero ryhmien välille muodostuu vasta 8–9 kuukauden kohdalla (**kuvio 1**). IKEMA-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötynisi IKd-hoidosta muita enemmän tai vähemmän.

IKEMA-tutkimus on keskeneräinen (seuranta-aika noin 21 kk), ja siitä on toistaiseksi raportoitu vain välianalyysin tuloksia. Kokonaisvasteosuudessa (ORR) ei ollut eroja ryhmien välillä. OS- ja PFS-mediaania tai hoitovasteen keston mediaania ei ole saavutettu IKd-ryhmän potilailla. Lopulliset PFS-tulokset raportoidaan, kun PFS-tapahtumia on kertynyt 159. Tämän odotetaan tapahtuvan vuoden 2021 kolmannen kvartaalin aikana (10). Myös hoitovasteen keston liittyvät tulokset päivitetään tuolloin. OS-tulokset raportoidaan vuonna 2023 eli kolme vuotta ensimmäisen positiivisen PFS-analyysin jälkeen (10). Oletettavaa on, että jatkohoidot tulevat oleellisesti sekoittamaan pidemmän aikavälin OS-tuloksia.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön epäsuoran vertailun, jossa oli mukana useita eri hoitovaihtoehtoja, mutta ei kuitenkaan kaikkia tämän arvioinnin vertailuhoitoja (**taulukko 1**). PFS-tuloksissa ei ollut eroa IKd-hoidon ja KdD-hoidon (karfiltsomibi + deksametasoni + daratumumabi) välillä eikä IKd-hoidon ja DVd-hoidon (daratumumabi + bortetsomibi + deksametasoni) välillä. Muihin vertailussa mukana olleisiin hoitovaihtoehtoihin nähden IKd-hoidon PFS-tulokset näyttäytyivät jonkin verran parempina. Fimea toteutti myös oman epäsuoran vertailun IKd- ja KdD-hoitojen välillä, minkä perusteella PFS-tuloksissa ei ollut eroja.

IKd-ryhmässä ilmeni Kd-ryhmään verrattuna enemmän ≥ 3 . asteen haittatapahtumia (77 % vs. 67 %) ja hoitoon liittyviä haittatapahtumia (86 % vs. 80 %). Lisäksi joitakin yksittäisiä haittoja ilmeni IKd-ryhmässä enemmän kuin Kd-ryhmässä.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalleihin ja -raporttiin, jossa IKd-hoitoa verrataan eri hoitovaihtoehtoihin. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään kappaleissa 4.1. ja 4.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat kappaleessa 4.3.

4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti taulukoissa 7 ja 8.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä myyntiluvan haltija oli valinnut vertailuhoidoiksi Kd-, DRd- ja KRd-yhdistelmähoitot. Sen sijaan DVD- ja KdD-yhdistelmähoitoista myyntiluvan haltija on esittänyt kustannusten vertailun, sillä näiden kahden vaihtoehdon hoidolliset vaikutukset vaikuttaisivat epäsuoran vertailun perusteella olevan samankaltaiset IKd-hoidon kanssa.

Taulukossa 1 esitetyistä vertailuhoidoista VRd, Vd ja ERd jäivät mallinnuksesta pois Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksen ja kliinisten hoitokäytäntöjen perusteella. Myyntiluvan haltijan mukaan bortetsomibia käytetään myeloomaryhmän hoitosuosituksen mukaan ensimmäisessä hoitolinjassa. Hoitosuosituksessa mainitaan myös, että CD38-vasta-aine yhdistettynä Kd-hoitoon suositellaan potilaille, jotka eivät siedä tai eivät saa vastetta bortetsomibilille. Lisäksi ERd-yhdistelmää ei ole mainittu hoitosuosituksessa ja VRd-hoitoon ei ollut mahdollista muodostaa epäsuoraa vertailua puuttuvien tietojen takia.

Taulukko 7. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin rajauksesta.

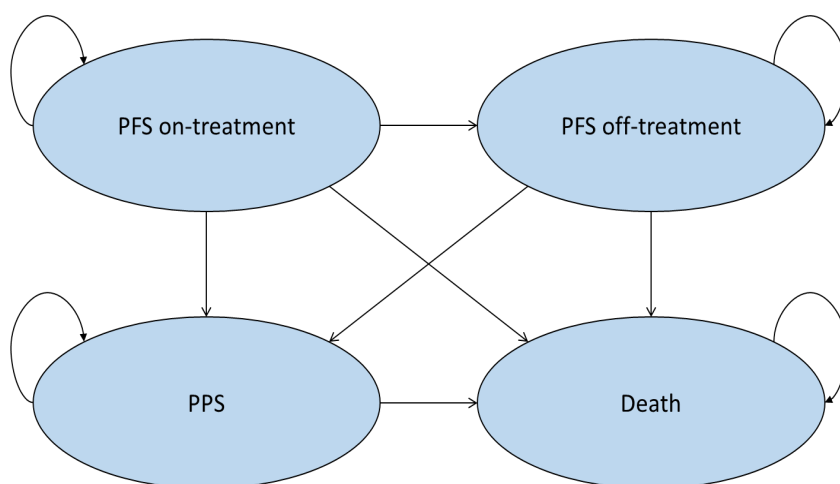
Arvioinnin rajaus	
Väestö	Multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Mallin alussa potilaiden ominaispiirteet (IKEMA-tutkimuksen perusteella): <ul style="list-style-type: none">• Keskimääräinen ikä: 63 vuotta• Miehiä: 56 %• Keskimääräinen paino: 75 kg• Keskimääräinen ihon pinta-ala: 1,8 m²
Arvioitava lääkehoito	Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito (IKd)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito (Kd)• Daratumumabin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito (DRd)• Karfiltsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito (KRd)
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)

Taulukko 8. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä.

Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	<ul style="list-style-type: none"> • Kustannusvaikuttavuusanalyysi, (€/LYG) • Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattu 3 % diskonttokorolla
Aikahorisontti	Elinaika (37 vuotta)
Syklin pituus	Yksi viikko
IKd-hoidon ekstrapolointi	IKEMA-tutkimuksen tuloksiin sovitetut jakaumat
Vertailuhoitojen ekstrapolointi	<ul style="list-style-type: none"> • Kd-hoito IKEMA-tutkimuksen perusteella • KRd- ja DRd-hoito MAIC-analyysin perusteella
Herkkyysanalyysit	Deterministinen ja probablistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit

4.1.1. Mallin rakenne

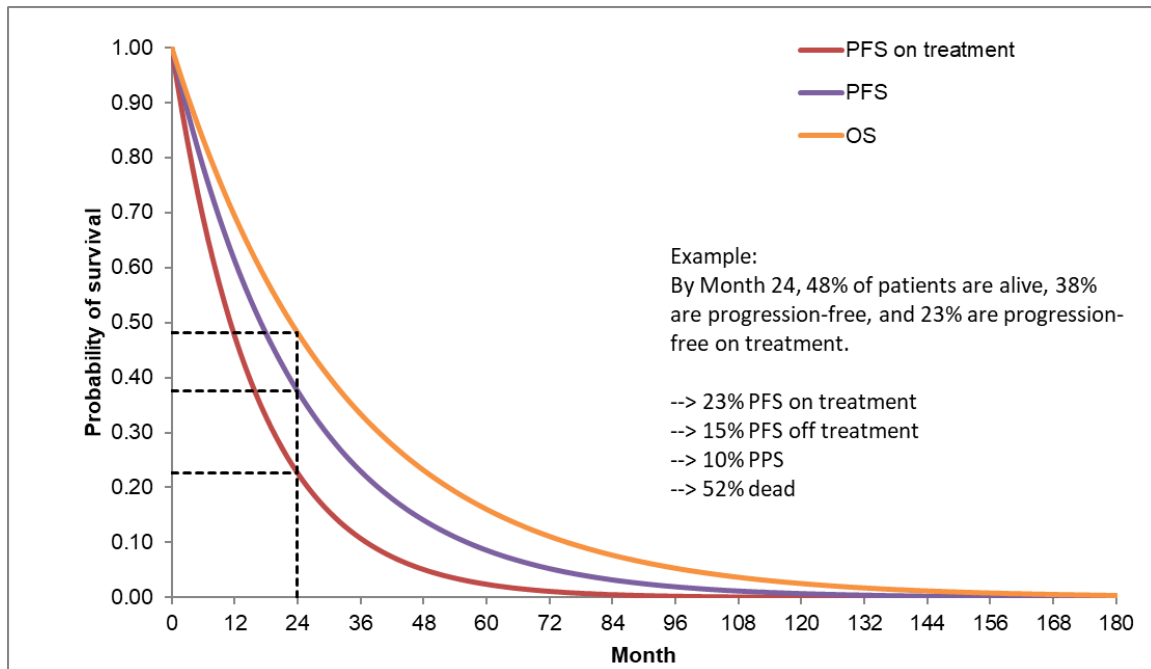
Ositetussa elinaikamallissa hypoteettinen potilaskohortti aloittaa tilassa ennen taudin etenemistä lääkehoitoa saaden (PFS on-treatment), josta potilaat etenevät ajan kuluessa tiloihin ennen taudin etenemistä ilman lääkehoitoa (PFS off-treatment), taudin etenemisen jälkeen (PPS) tai kuolemaan (**kuvio 5**). Neljän tilan malli mahdollistaa sen, että potilaat voisivat lopettaa lääkehoidon jo ennen kuin tauti etenee.



Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan esitys potilaiden siirtymisestä mallin eri tiloihin. **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä, **PPS:** elossaoloaika taudin etenemisen jälkeen. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Potilaiden todennäköisyydet olla mallin eri tiloissa saatiin PFS- ja OS-jakaumien perusteella (**kuvio 6**). Todennäköisyys ajalle ennen taudin etenemistä, kun potilaat saavat hoitoa määriteltiin PFS on treatment -jakaumasta. Todennäköisyys ajalle ennen taudin etenemistä, kun potilaat eivät enää saa hoitoa määriteltiin PFS- ja PFS on treatment -jakauman

erotuksena. PPS-ajan todennäköisyys taas määriteltiin PFS- ja OS-jakaumien erotuksena, ja kuoleman todennäköisyys suoraan OS-jakaumasta.



Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan esitys ositetusta elinaikamallista.

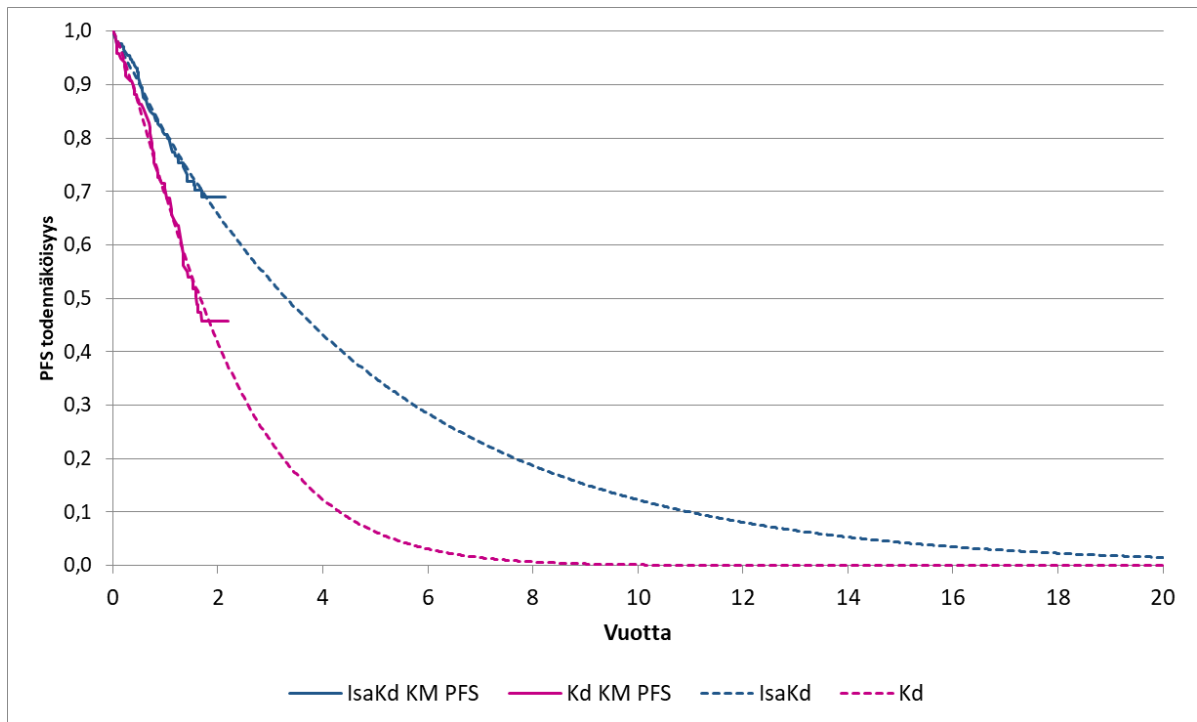
4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

IKd- ja Kd-hoitojen osalta PFS- ja OS-tulosten pitkän aikavälin ekstrapolaatiot johdettiin IKEMA-tutkimuksen tuloksista sovittamalla Kaplan-Meier-käyriin tilastollisia jakaumia. Jakaumien valinnassa otettiin huomioon tilastollinen sopivuus Akaiken (AIC) ja Bayesiläisen informaatiokriteerin (BIC) avulla, visuaalinen tarkastelu sekä kliininen uskottavuus. Aika hoidon lopettamiseen (TTD) mallinnettiin riippumatta PFS- ja PFS on treatment -jakaumista.

Mallia varten vertailuhoidojen eli DRd-, DVd-, KdD- ja KRd-hoitojen pitkän aikavälin estimaatteja ei ollut saatavilla suoraan, joten estimaatit perustuivat myyntiluvan haltijan toimittamaan epäsuoraan vertailuun (katso tarkemmin **kpl 3.4**). Epäsuorassa vertailussa IKd-hoidon sekä DRd- ja KRd-hoitojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja OS-tuloksissa, mutta IKd-hoidon PFS-tulokset olivat suotuisat DRd- ja KRd-hoitoihin verrattuna. Sen sijaan DVd- ja KdD-hoitojen osalta PFS- ja OS-tulosten hasardisuhteiden (HR) estimaatit IKd-hoitoon verrattuna eivät olleet epäsuoran vertailun perusteella tilastollisesti merkitseviä. Tämän takia molempien DVd- ja KdD-hoitojen hasardisuhteet IKd-hoitoon verrattuna oletettiin olevan 1 eli mallinnuksessa hoidot ovat vaikuttavuudeltaan samanarvoisia. Tästä syystä DVd- ja KdD-hoitojen osalta esitetään hoitojen kustannusten vertailu.

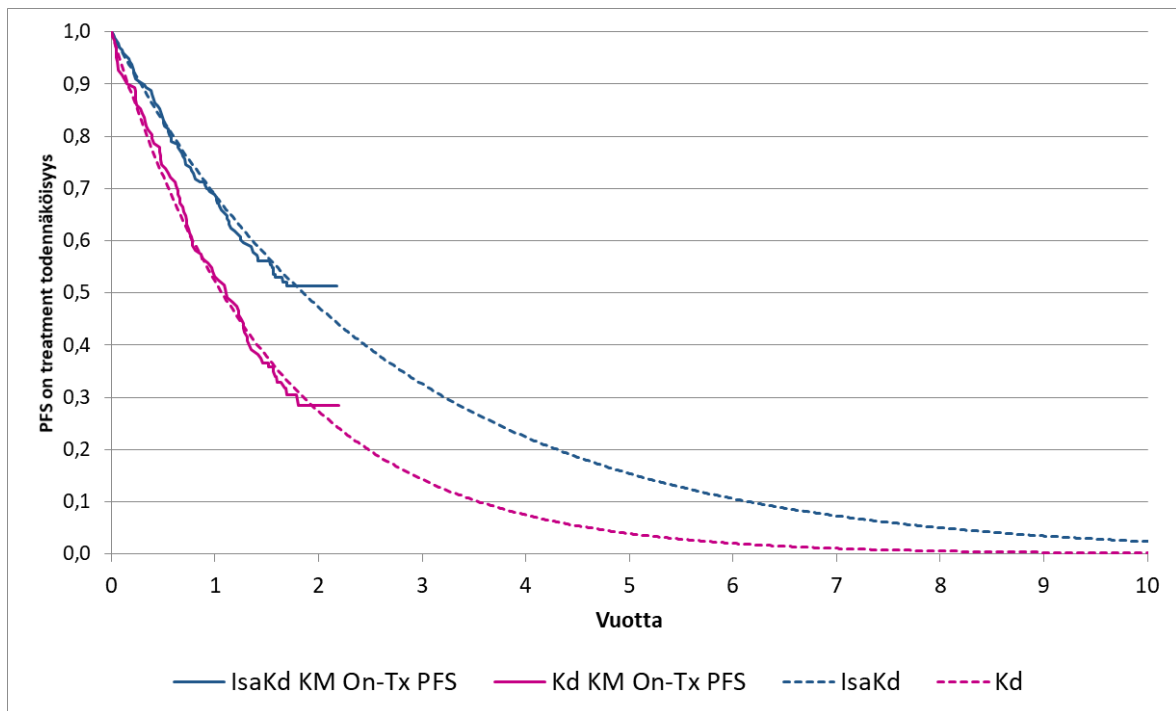
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

IKEMA-tutkimuksen välianalyysin (data cut-off 7.2.2020) PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyriin sovittiin tilastollisia jakaumia (**liitekuvio 5a**). Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä IKd-hoidon PFS-tulokset ekstrapoloitiin eksponenttijakaumalla, joka oli tilastollisesti sopivin. Kd-hoidon PFS-tulokset ekstrapoloitiin puolestaan Weibull-jakaumalla, joka oli AIC-arvon mukaan tilastollisesti sopivin ja BIC-arvon mukaan toiseksi sopivin (**kuvio 7**). Myyntiluvan haltijan mukaan ekstrapolaatiota ei ollut mahdollista validoida ulkopuolisella aineistolla.



Kuvio 7. PFS todennäköisyys mallissa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Aika ennen taudin etenemistä, kun potilaat saavat hoitoa (PFS on treatment) johdettiin myös IKEMA-tutkimuksen tuloksista. IKd- ja Kd-hoidon pitkän aikavälin ekstrapolaatioksi valittiin eksponenttijakauma visuaalisen ja tilastollisen (AIC ja BIC) tarkastelun perusteella (**kuvio 8**). Muiden jakaumien sovittaminen PFS on treatment -käyriin on esitetty **liitekuviossa 5b**.



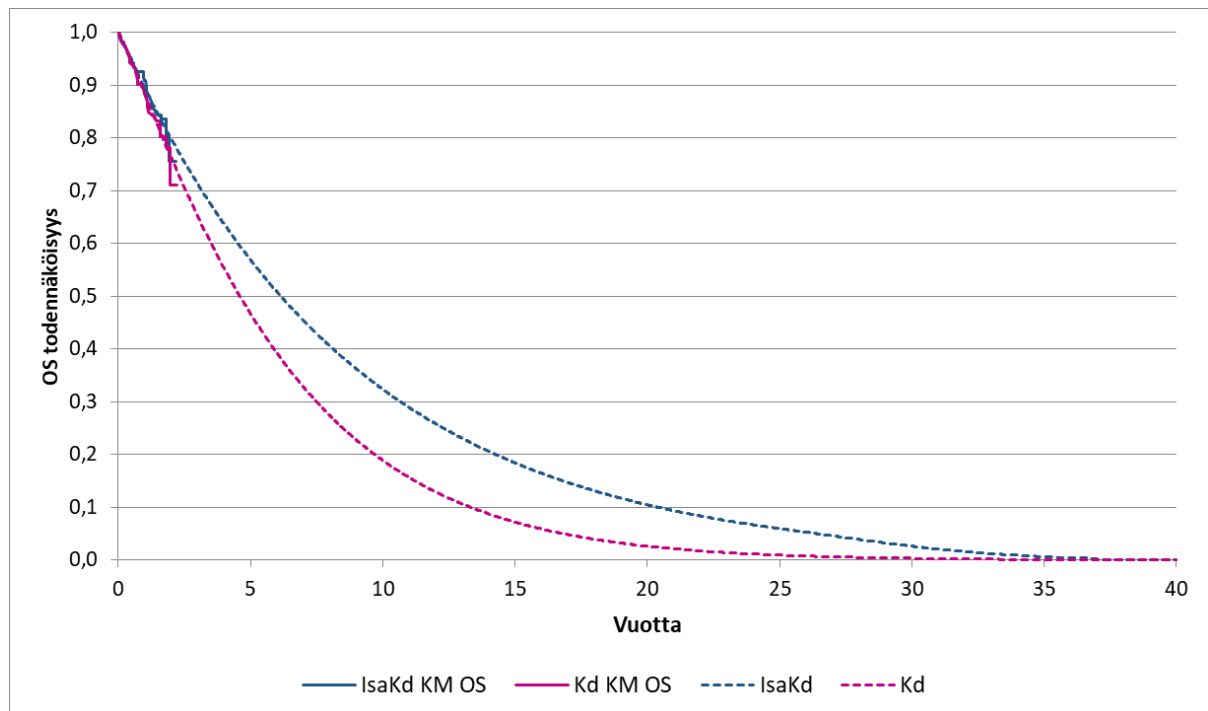
Kuvio 8. Mallissa käytetyt ekstrapolaatiot PFS on treatment eli ajalle ennen taudin etenemistä, kun potilaat saavat lääkitystä. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloaikaa mallintavat ekstrapolaatiot johdettiin IKd- ja Kd-hoitujen osalta IKEMA-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 7.2.2020). IKd- ja Kd-hoidon pitkän aikavälin ekstrapolaatioista eksponenttijakauma oli visuaalisen ja tilastollisen (AIC ja BIC) tarkastelun perusteella osuvin kummallekin hoidolle (**liitekuvio 5c**). Perusanalyysiin kuitenkin valittiin eksponenttijakauma IKd-hoidolle ja Weibull-jakauma Kd-hoidolle (**kuvio 9**).

Myyntiluvan haltija oli validoinut Kd-hoidon OS-jakaumaa tuloksilla aiemmin julkaistusta ENDEAVOR-tutkimuksesta, jossa Kd-hoitoa verrattiin Vd-hoitoon, ja jonka tuloksia on julkaistu jo yhdeksän vuoden seuranta-ajalta (15). Myyntiluvan haltijan mukaan IKEMA-tutkimuksen perusteella tehty Kd-hoidon ekstrapolaatio tilastollisesti osuvimmalla eksponenttijakaumalla hieman yliarvioi OS-todennäköisyyttä neljännen vuoden kohdalla, mutta toisaalta IKEMA-tutkimuksessa potilaat ovat parempikuntoisia ECOG-suorituskykyluokan mukaan arvioituna, kuin ENDEAVOR-tutkimuksessa. Tilastollisesti kolmanneksi osuvin Weibull-jakauma oli myyntiluvan haltijan mukaan eri jakaumista uskottavin, kun tarkastellaan neljännen ja noin kahdeksannen vuoden elossaolo-osuuksia (55 % ja 29 %).

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan IKd- ja Kd-hoitoa saavat potilaat ovat keskimääräistä parempikuntoisia potilaita, joten valitut OS-ekstrapolaatiojakaumat voivat olla uskottavia. IKd- ja Kd-ekstrapolaatiojakaumista muodostuu koko mallin aikahorisontin ajalta kahden vuoden elinaikahyöty IKd-hoidolle, mikä oli myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan uskottava.



Kuvio 9. Mallissa käytetyt OS-ekstrapolaatiot. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

Aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Aika hoidon lopettamiseen (TTD) mallinnettiin riippumatta PFS- ja PFS on treatment -jakaumista. Mallin perusanalyysissä kuitenkin TTD-jakauma on sama kuin PFS on treatment -jakauma (**kuvio 8**) eli lääkehoitoa ei voi jatkaa taudin etenemisen jälkeen.

4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Haittatapahtumat huomioitiin kustannusten sekä terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta. Kaikki IKEMA-tutkimuksessa ilmenneet vähintään 3. asteen haittatapahtumat, joita havaittiin vähintään 5 %:lla potilaista huomioidtiin IKd- ja Kd-hoitojen osalta (**liitetaulukko 6**). Vertailuhoidojen osalta vastaavat haittatapahtumat otettiin huomioon siltä osin, kun ne olivat saatavilla tutkimuksista (13, 16-18). Kaikkien haittatapahtumien oletettiin ilmaantuvan heti mallinnuksen alussa. Haittatapahtumien kesto määriteltiin IKEMA-tutkimuksen perusteella ja se oli keskimäärin 37,3 vuorokautta. Kaikissa hoitovaihtoehdoissa kaikkien haittatapahtumien oletettiin kestävän yhtä kauan.

4.1.4. Terveyteen liittyvä elämänlaatu

IKEMA-tutkimuksessa kerättiin tietoa terveyteen liittyvästä elämänlaadusta EQ-5D-5L-mittarilla. IKEMA-tutkimuksesta saatuja samoja utiliteettiarvoja käytettiin mallissa kaikille potilaille riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat. Mallissa käytetyt utiliteettiarvot on esitetty **taulukossa 9**.

Taulukko 9. IKEMA-tutkimuksesta johdetut kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt utiliteettiarvot.

PFS on treatment	PFS off treatment	PPS
0,84	0,79	0,77

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

IKd- ja Kd-hoitojen osalta haittatapahtumien vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun on oletettu sisältyvän IKEMA-tutkimuksesta saatuihin tuloksiin, joten disutiliteetteja ei erikseen sovellettu. Vertailuhoidojen osalta vähintään 3. asteen haittatapahtumista aiheutuneet disutiliteetit otettiin mallissa huomioon. Tämä tehtiin niin, että haittatapahtuman saaneiden potilaiden osuuden erotus IKd- ja vertailuhoidoilla laskettiin yhteen haittatapahtumien keskimääräisen keston (37,3 vuorokautta) ja oletetun disutiliteetin (0,04) kanssa.

Utiliteettiarvoissa otettiin lisäksi huomioon väestön ikä- ja sukupuolipainotukset. Suomalaisen aineiston puuttuessa käytettiin UK:n populaationormeja (19). Iän ja sukupuolen mukaan laskettuja utiliteettiarvoja pidettiin enimmäisarvona, jolloin IKEMA-tutkimuksesta saadut arvot eivät missään tilanteessa voineet ylittää niitä.

4.1.5. Resurssien käyttö ja kustannukset

Lääke- ja annostelukustannukset

IKd-hoidon ja kaikkien vertailuhoidojen kustannukset laskettiin listahinnoin valmisteyhteenvedon mukaisilla suositelluilla annostuksilla. Annokset laskettiin keskimääräiselle potilaalle IKEMA-tutkimuksen perusteella (ominaispiirteet **taulukossa 7**). Lääkekustannuksissa huomioidtiin myös suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI). DRd- ja KRd-tutkimuksista ei ollut saatavilla RDI-tietoja kaikille lääkaineille, joten niissä tehtiin oletuksia vastaavien tutkimusten perusteella. Hoitoa saavien potilaiden osuudet saatiin TTD-jakaumista, jotka mallinnettiin riippumatta PFS- ja PFS on treatment -jakaumista. Mallin perusanalyysissä kuitenkin TTD- ja PFS on treatment -jakaumat ovat samat eli lääkehoitoa ei voi jatkaa taudin etenemisen jälkeen.

Mikäli samasta lääkaineesta oli monia vaihtoehtoisia valmisteita, käytettiin niistä halvimpia. Laskimoinfuusiona tai ihon alle annosteltavista lääkkeistä käytettiin verottomia tukkumyyntihintoja ja suun kautta annettavista lääkkeistä verottomia vähittäismyyntihintoja. Mallissa käytetyt lääkkeiden yksikkökustannukset on esitetty **liitteessä 7**.

Annostelukustannus 275,5 € (muutettu nykyarvoon) oletettiin kaikille infuusiona tai ihon alle sairaalassa annosteltaville lääkkeille (20).

Isatuksimabin ja daratumumabin esilääkityksenä annettavat parasetamoli ja difenhydramiini huomioitiin mallissa IKd-, KdD-, DVd- ja DRd-hoitojen osalta. Esilääkityksenä annettavista lääkkeistä ei oletettu syntyvän annostelukustannuksia, sillä ne annetaan samalla kertaa kuin varsinaiset hoidot. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan daratumumabin valmisteyhteenvedossa mainitut daratumumabin jälkeen annettavat lääkkeet tarvitsee antaa ainoastaan silloin, jos potilas saa jonkin reaktion, joten näitä ei huomioitu mallissa.

Jatkohoidot

Yhden jatkohoidon kustannukset laskettiin mallissa kertakustannuksena taudin etenemisen jälkeen. IKEMA-tutkimuksesta saatiin kymmenen yleisintä jatkohoitoa IKd- ja Kd-hoitojen osalta. Näihin sisältyi talidomidi, joka ei ole Suomessa kliinisessä käytössä tässä käyttöaiheessa, joten sitä ei huomioitu mallissa. Lisäksi yksi jatkohoito oli eräs vereen ja veren muodostukseen liittyvä lääkeaine, mutta sen ei katsottu olevan syövän hoitoon tarkoitettu lääke, joten sekin rajautui pois. Näin ollen perustuen Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksen, hoitoja jäi jäljelle kahdeksan, jotka otettiin huomioon mallissa (**taulukko 10**). Esitetyt jatkohoidot on oletettu annettavan monoterapiana tai yhdistelmänä. Tarvittavien tietojen puuttuessa DRd-, DVd- ja KdD-hoitojen jälkeiset jatkohoidot oletettiin samoiksi kuin IKd-hoidon jälkeiset. Samoin KRd-hoidon jälkeiset jatkohoidot oletettiin samoiksi kuin Kd-hoidon jälkeiset. Jatkohoitosten kesto saatiin yhdysvaltalaisesta kaupallisesta tutkimuksesta CancerMPact®¹², ja tiedot validoitiin kliinisillä asiantuntijoilla.

Taulukko 10. Mallissa jatkohoitoa saavien potilaiden osuus (%).

Jatkohoito	Alkuperäinen hoito	
	IKd, DRd, DVd, KdD	Kd, KRd
Bortetsomibi	6,1 %	7,3 %
Syklofosfamidi	11,7 %	9,8 %
Daratumumabi	5,6 %	20,3 %
Deksametasoni	21,2 %	35,0 %
Lenalidomidi	10,6 %	18,7 %
Melfalaani	3,9 %	4,9 %
Doksorubisiini	1,7 %	4,9 %
Pomalidomidi	13,4 %	17,1 %

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti.

Tukihoidon liittyvät kustannukset

Lääkekustannusten lisäksi mallissa otettiin huomioon hoitojen tukihoidon kustannukset. Näihin kuului punasolujen siirrot, verihutaleiden siirrot ja granulosityttikasvutekijä, joita sai pieni osa IKd- ja Kd-hoitoa saaneista potilaista IKEMA-tutkimuksen aikana. Mallissa tukihoidon saaneiden potilaiden osuus saatiin IKEMA-tutkimuksesta IKd- ja Kd-hoitosten osalta

¹² CancerMPact® Treatment Architecture Multiple Myeloma, U.S. report by Kantar

(**taulukko 11**). Vertailuhoitojen osalta potilaiden osuus oletettiin olevan sama kuin IKd-hoidossa (**taulukko 11**).

Lisäksi kaikkien potilaiden oletettiin joutuvan CT-kuvaukseen yhden kerran. CT-kuvauksesta aiheutunut kustannus (206 €) laskettiin mallissa kertakustannuksena yhdessä tukihoidon kanssa, eikä esimerkiksi taudin seurantaan liittyvänä kustannuksena.

Taulukko 11. Tukihoitoja saavien potilaiden osuus ja tukihoitojen kustannukset.

Hoito	Osuus potilaista, jotka saavat tukihoitoa (%)		Yksikkö-kustannus (€)
	IKd, DRd, DVd, KDd, KRd, PVd	Kd	Kaikki hoitohaarat
Granulosyyttikasvutekijä	11,3 %	5,7 %	460 €
Punasolusiirto	26,0 %	20,5 %	212 €
Verihiutalesiirto	10,7 %	8,2 %	212 €

Seuranta ja taudin eteneminen

Taudin seurantaan liittyvien resurssien käyttö estimoitiin kliinisen asiantuntijan arvion perusteella. Taudin seurantaan liittyviin käynteihin tai toimenpiteisiin kuuluivat käynti hematologilla, käynti sairaanhoitajalla, laboratoriokokeet sekä bisfosfonaattilääkitys. Kliinisen asiantuntijan mukaan kaikilla potilailla oli kerran kuussa käynti hematologilla ja muita toimenpiteitä, mutta sairaanhoitajalla käyntejä oli ainoastaan 10 %:lla potilaista. Käynnit ja toimenpiteet olivat samat kaikille potilaille riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat. Käyntien ja toimenpiteiden kustannukset on esitetty **liitteessä 8**.

Kliinisen asiantuntijan mukaan taudin eteneminen varmistetaan tietyillä kokeilla. Mallissa taudin etenemiseen liittyvä kertakustannus on 148 € (21).

Palliatiivisen- ja saattohoidon kustannukset

Kustannukset palliatiivisesta ja saattohoidosta arvioitiin samoin kuin Fimean aiemmassa isatuksimabi-yhdistelmähoidon (IPd) arviointiraportissa (22). Kliinisen asiantuntijan arvion mukaan tähän vaiheeseen päätyvät potilaat saavat palliatiivista hoitoa kuukauden ajan vuodeosasto- tai avohoidossa ja saattohoitoa kaksi viikkoa. Näiden kustannusten yhteenveto on esitetty **taulukossa 12**.

Taulukko 12. Palliatiivisen ja saattohoidon kustannukset per potilas. Kustannukset on muutettu nykyarvoon.

Hoito	Kustannus päivässä (€)	Hoitojakson kustannus (€)	Lähde
Palliatiivinen hoito	141	4 229	Vuodeosasto- tai avohoito 30 vrk (23)
Saattohoito	249	3 492	Kotisairaanhoido 2 viikkoa (24)
Yhteensä	-	7 720	

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysin tulokset

IKd-hoidon kustannusvaikuttavuutta arvioitiin verrattuna kolmeen eri hoitoon: Kd, DRd ja KRd. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 13**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitetaulukossa 9**.

Mallinnuksen perusteella IKd-hoidon lisäkustannukset ovat noin 490 000 € Kd-hoitoon verrattuna ja noin 640 000 € DRd- tai KRd-hoitoon verrattuna. Suurin osa kustannuksista muodostuu lääkekustannuksista (**taulukko 14**). IKd-hoitoa saavien odotetaan elävän noin 1,7 vuotta ja 1,3 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin Kd-hoitoa saavat, 3,3 elinvuotta ja 2,5 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin DRd-hoitoa saavat ja 2,4 elinvuotta ja 1,8 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin KRd-hoitoa saavat potilaat. IKd-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 370 000 €/QALY Kd-hoitoon verrattuna, 255 000 €/QALY DRd-hoitoon verrattuna ja 350 000 €/QALY KRd-hoitoon verrattuna.

Taulukko 13. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista. Kustannukset ja terveyshyödyt on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

Lopputulokset	IKd	Kd	DRd	KRd
Absoluuttiset lopputulokset				
Kustannukset, €	920 804	429 011	279 093	276 647
Elinvuodet, LY	7,06	5,32	3,77	4,67
Laatupainotetut elinvuodet, QALY	5,49	4,15	2,96	3,66
Erotus (IKd vs. vertailuhoito)				
Kustannukset, €	-	491 793	641 711	644 157
Elinvuodet, LY	-	1,74	3,29	2,39
Laatupainotetut elinvuodet, QALY	-	1,33	2,53	1,83
ICER (IKd vs. vertailuhoito)				
€/LYG	-	282 682	195 100	269 306
€/QALY	-	368 631	254 115	351 751

Taulukko 14. Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatuista kustannuksista (€) ja terveyshyödyistä (LY, QALY).

Lopputulokset	IKd	Kd	DRd	KRd
Kustannukset yhteensä (€)	920 804	429 011	279 093	276 647
Lääkekustannukset	813 728	328 672	230 384	193 615
Antokustannukset	54 892	33 043	6 891	17 801
Haittatapahtumat	394	336	592	435
Jatkohoidot	19 315	40 516	20 112	40 581
Palliativinen ja saattohoito	6 215	6 619	6 971	6 766
Muut kustannukset				
• Ennen taudin etenemistä	15 915	7 623	7 832	9 543
• Taudin etenemisen jälkeen	10 344	12 202	6 311	7 906
Elinvuodet yhteensä (LY)	7,06	5,32	3,77	4,67
• Ennen taudin etenemistä	4,25	2,01	2,06	2,52
• Taudin etenemisen jälkeen	2,81	3,31	1,71	2,15
Laatupainotetut elinvuodet yhteensä (QALY)	5,49	4,15	2,96	3,66
• Ennen taudin etenemistä	3,37	1,61	1,64	2,01
• Taudin etenemisen jälkeen	2,12	2,54	1,32	1,64

4.2.2. IKd-hoidon kustannukset DVd- ja KdD-hoitoihin verrattuna

MAIC-analyysin perusteella IKd-, DVd- ja KdD-hoidot olivat vaikuttavuudeltaan samankaltaiset, minkä takia kustannusvaikuttavuusanalyysin toteuttaminen DVd- ja KdD-hoitoihin verrattuna ei ollut tarkoituksenmukaista. Sen sijaan myyntiluvan haltija vertaili ainoastaan hoitojen kustannuksia koko elinajalle mallinnettuna. Vertailun perusteella IKd-hoidon kustannukset ovat selvästi suuremmat kuin DVd-hoidon kustannukset, mutta samaa suuruusluokkaa KdD-hoidon kanssa (**taulukko 15**).

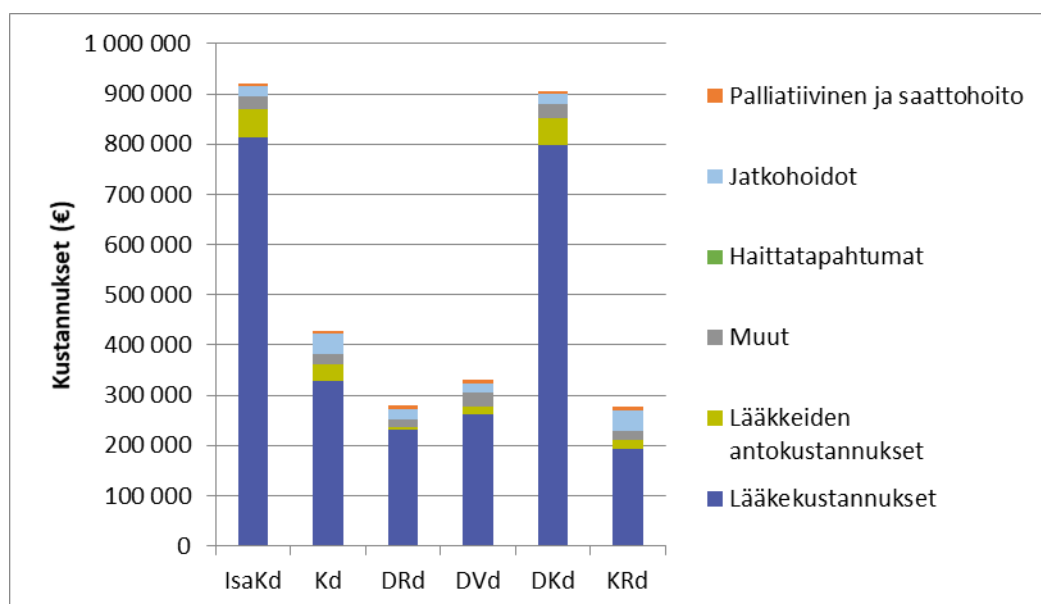
Taulukko 15. Yhteenveto IKd-, DVd- ja KdD-hoitojen kustannuksista (aikahorisontti elinaika). Kustannukset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	IKd	DVd	KdD
Absoluuttiset kustannukset (€)	920 804	330 501	905 170
Kustannusten erotus (IKd vs. vertailu) (€)	-	590 303	15 634

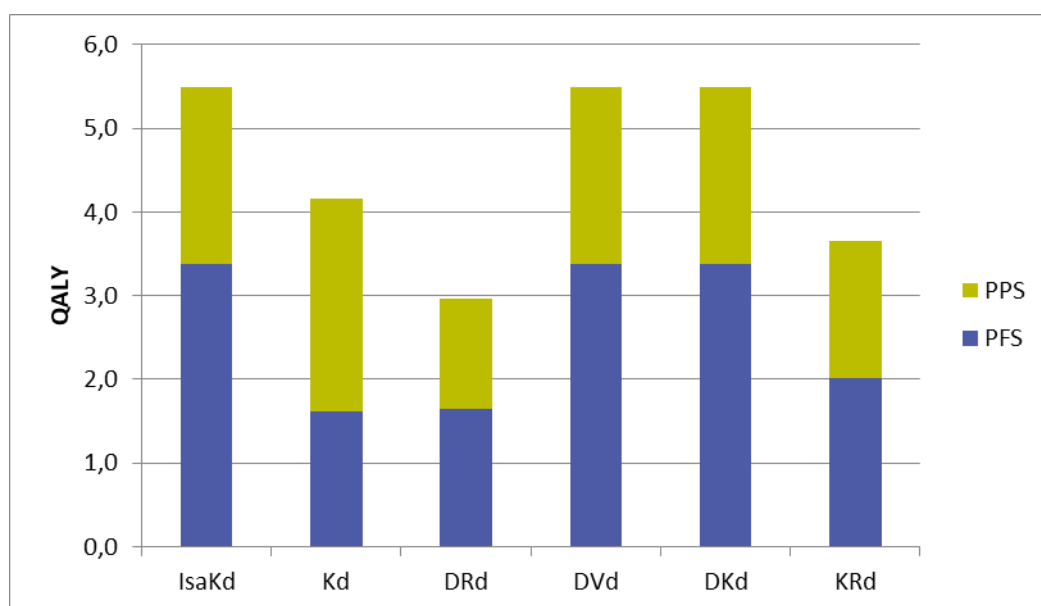
4.2.3. Yhteenveto myyntiluvan haltijan esittämistä perusanalyysin tuloksista

Myyntiluvan haltija on esittänyt IKd-hoidon ja kaikkien vertailuhoitojen kustannukset ja QALYt pylväskuvaajina, jolloin eri vaihtoehtojen kustannuksia ja terveyshyötyjä voidaan verrata (**kuvio 10 ja 11**). Tulokset on tuotettu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallilla. IKd- ja KdD-hoitojen lääkekustannukset ovat selvästi suuremmat kuin muiden hoitojen

kustannukset. Kd-hoitoa saavat potilaat saavat mallin mukaan enemmän QALY-hyötyjä taudin etenemisen jälkeen. Kaikissa muissa hoidoissa potilaat saavat enemmän QALY-hyötyjä ennen taudin etenemistä, kun he saavat kolmen lääkeaineen yhdistelmähoitoa.



Kuvio 10. Yhteenveto kaikkien vertailuhoidojen kustannuksista aikahorisontin ajalta. Kustannukset diskontattu 3 % diskonttokorolla. **Lähde:** suomennettu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallista.



Kuvio 11. Yhteenveto kaikkien vertailuhoidojen QALY-hyödyistä mallin aikahorisontin ajalta. QALYt diskontattu 3 % diskonttokorolla. **PFS:** ennen taudin etenemistä; **PPS:** taudin etenemisen jälkeen. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli.

4.2.4. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli parametrivalintoihin ja malliin liittyvää epävarmuutta herkkyys- ja skenaarioanalyysillä.

Myyntiluvan haltijan raportoimien determinististen herkkyyssanalyysien mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset kaikilla vertailuhoidoilla ovat herkkiä karfiltsomibin hinnan sekä terveyshyötyjen diskonttokoron vaihteluille. Analyysissä IKd- vs. Kd-hoito tulokset olivat lisäksi herkkiä isatuksimabin hinnan vaihteluille. Analyyseissä IKd- vs. DRd- ja KRd-hoidot tulokset olivat herkkiä vertailuhoidojen TTD-jakaumien hasardisuhteille. Determinististen herkkyyssanalyysien tulokset tornadokuvaajina on esitetty kaikille vertailuhoidoille **liitteessä 10**.

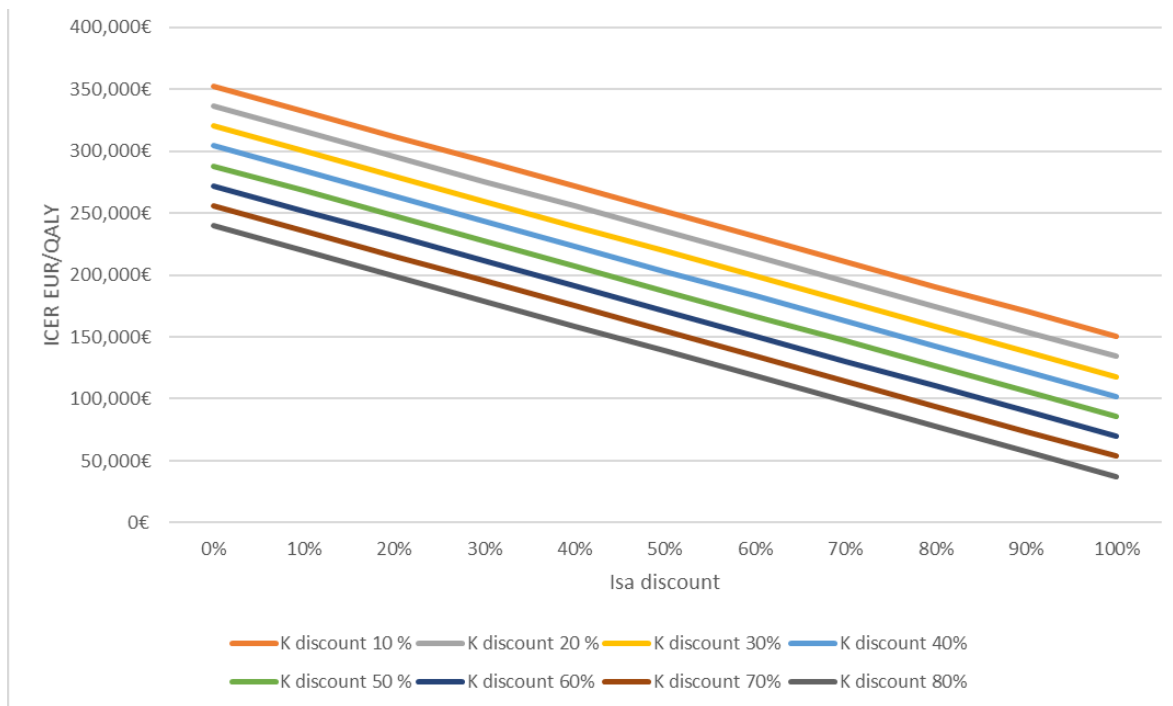
Probabilististen herkkyyssanalyysien tulosten mukaan epävarmuutta on nähtävissä sekä kustannuksissa että terveyshyödyissä. Probabilististen herkkyyssanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 11**.

Skenaarioanalyysien tulosten perusteella mallin aikahorisontin lyhentäminen nosti ICER-arvoja kaikkien vertailuhoidojen analyyseissä. IKd- ja Kd-hoitojen OS-ekstrapolaatiojakaumien muuttaminen vaikutti suuresti kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksiin kaikissa vertailuhoidojen analyyseissä. IKd- ja Kd-hoitojen osalta log-logistisen TTD-jakauman käyttö nosti IKd-hoidon ICERiä paljon, kun kustannusvaikuttavuutta arvioitiin DRd- ja KRd-hoitoihin verrattuna, mutta pienensi ICERiä, kun vertailuhoitona oli Kd-hoito. Kaikkien skenaarioanalyysin tulokset, jotka eroavat perusanalyysin tuloksista $\pm 10\%$ on esitetty **liitteessä 12**.

4.2.5. Lääkkeiden alennusten vaikutus kustannusvaikuttavuuteen

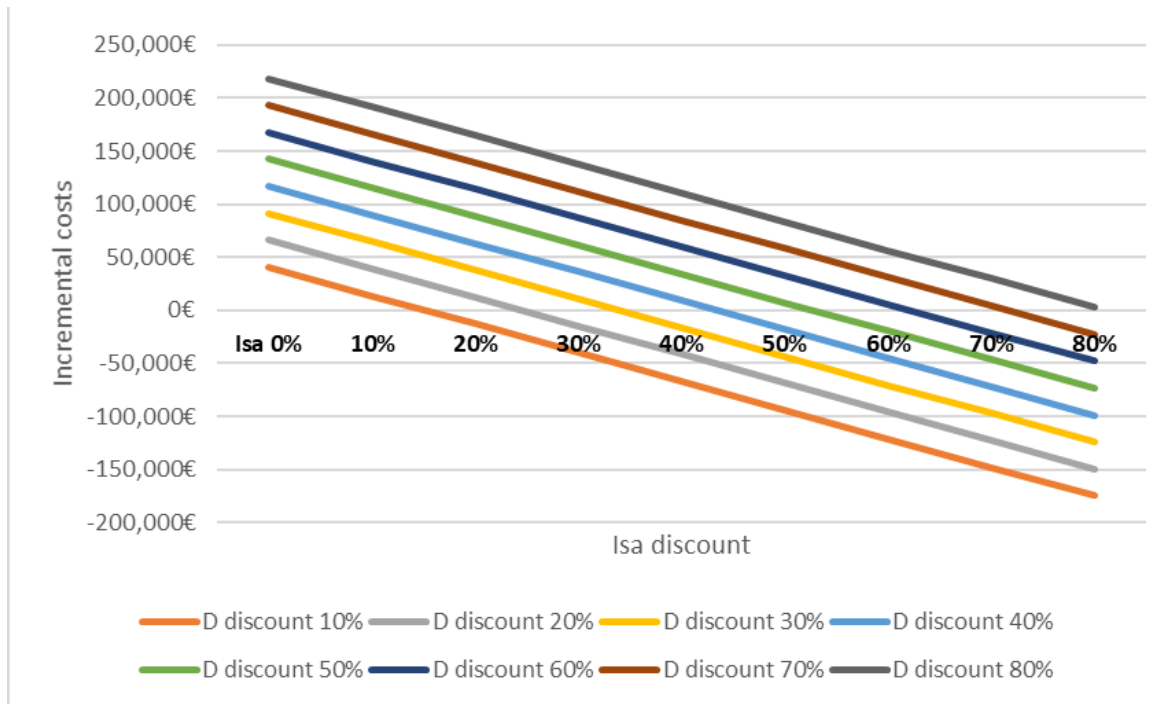
Kustannusvaikuttavuusanalyysi on toteutettu lääkkeiden listahinnoilla, mikä osaltaan johtaa suuriin ICER-arvioihin. Myyntiluvan haltija on tarkastellut lääkevalmisteiden sairaala-alennusten vaikutuksia kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin. Tässä arvioinnissa esitetään ainoastaan alennusten vaikutukset IKd- vs. Kd-hoitojen kustannusvaikuttavuuteen sekä IKd- vs. KdD-hoitojen kustannusten vertailuun.

Kuviossa 12 on esitetty IKd vs. Kd -perusanalyysin tulokset isatuksimabin ja karfiltsomibin alennukset huomioiden. Kuvioista nähdään, että jos isatuksimabin alennus on noin 70–90 %, pitäisi myös karfiltsomibin alennuksen olla noin 50–80 %, jotta inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde olisi 100 000–50 000 €/QALY.



Kuvio 12. Isatuksimabin ja karfiltsomibin listahinnoista laskettujen alennusten vaikutus IKd vs. Kd kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin. Karfiltsomibin alennus huomioitu sekä IKd- että Kd-hoidoissa.

Myyntiluvan haltija on lisäksi esittänyt isatuksimabin ja daratumumabin listahintojen alennusten vaikutuksen IKd- ja KdD-hoitojen kustannusten vertailuun (**kuvio 13**). Perusanalyysissä IKd-hoito oli noin 15 000 € kalliimpaa kuin KdD-hoito, kun aikahorisonttina on elinaika. Alennuskuviosta nähdään, että jos daratumumabista saadaan minkä tahansa suuruinen alennus, täytyy isatuksimabista saada mallinnuksen perusteella hieman enemmän alennusta, jotta hoitojen kustannukset olisivat yhtä suuret koko elinajalle mallinnettuna.



Kuvio 13. Isatuksimabin ja daratumumabin listahinnoista laskettujen alennusten vaikutus IKd- ja KdD-hoitojen kustannusten vertailuun. Aikahorisontti: elinaika.

Koska kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ovat suuria johtuen lääkkeiden korkeista listahinnoista, on myyntiluvan haltija ilmoittanut halukkuutensa neuvotella isatuksimabin alennuksista, jotta IKd-hoito voitaisiin ottaa käyttöön. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin perusteella IKd- hoidosta aiheutuva elinaikahyöty verrattuna Kd-hoitoon olisi noin 1,7 vuotta. IKEMA-tutkimus ei ainakaan toistaiseksi tue tätä

väitettä, koska OS-tulosten osalta aineisto on epäkypsää eikä tilastollista vertailua hoitojen välillä ole raportoitu välianalyysissä (seuranta-aika noin 21 kuukautta).

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä IKd-hoidon kustannusvaikuttavuussuhde Kd-hoitoon verrattuna on noin 370 000 €/QALY. Kustannusvaikuttavuusmallissa pitkän aikavälin ekstrapolaatiot on johdettu IKEMA-tutkimuksen tuloksista IKd- ja Kd-hoitojen osalta. Myyntiluvan haltijan tuottamien skenaarioanalyysien perusteella nähdään, että IKd-hoidon ekstrapolaatiojakaumaa vaihtamalla ICER muuttuu suuresti molempiin suuntiin (145 000–660 000 €/QALY). Jos taas Kd-hoidon OS-ekstrapolaationa käytetään IKd-hoidon tapaan eksponenttijakaumaa, joka oli visuaalisesti ja tilastollisesti osuvin, ICER kasvaa jopa 760 000 €/QALYyn.

Myyntiluvan haltijan epäsuoraan vertailuun liittyy epävarmuutta. Epäsuoran vertailun perusteella IKd-hoidon OS-tuloksissa ei ollut eroja verrattuna DRd- ja KRd-hoitoihin. Silti kustannusvaikuttavuusanalyysin mallinnuksen perusteella vertailuhoidojen OS-hyödyissä on eroa IKd-hoitoon nähden. Koska kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ovat ristiriidassa epäsuoran vertailun tuloksiin nähden, ei IKd-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia DRd- tai KRd-hoitoihin verrattuna voida pitää luotettavina. Samoin IKd- ja DVD- tai KdD-hoitojen kustannusten vertailu perustuu epäsuoran vertailun tuloksiin, jolloin IKd-hoidon kustannusten vertailu näihin hoitoihin ei välttämättä vastaa todellisuutta.

Fimean arviointiryhmä kiinnitti myyntiluvan haltijan aikahorisonttiin. Potilaiden ikä ja taudin luonne huomioiden 37 vuoden aikahorisontti vaikuttaa melko pitkältä. Todennäköisesti valinnalla ei kuitenkaan ole suurta vaikutusta tuloksista tehtäviin johtopäätöksiin.

Huolimatta mallinnukseen liittyvistä epävarmuustekijöistä, Fimean arviointiryhmän mukaan IKd- vs. Kd-hoitoihin liittyvän kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa. Myyntiluvan haltija on testannut kattavasti skenaario- ja herkkyyssanalyysillä malliin ja parametrivalintoihin liittyvää epävarmuutta. Tästä syystä Fimean arviointiryhmä ei nähnyt perusteita tehdä omaa kustannusvaikuttavuusanalyysiä tai toteuttaa erillisiä skenaarioita.

Listahinnoista saatavien alennusten vaikutuksia kuvaavista ja nettohinnoin lasketuista analyyseistä nähdään, että lääkkeiden korkeilla listahinnoilla on suuri vaikutus kustannusvaikuttavuusanalyysin ja kustannusten vertailujen lopputuloksiin. IKd vs. Kd kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella lasketuista alennusskenaarioista nähdään, että vaikka isatuksimabin alennus listahinnasta olisi 70–90 %, täytyisi myös karfilsomibin alennuksen olla noin 50–80 %, jotta inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde olisi 100 000–50 000 €/QALY.

5. IKd-hoidon kustannukset

5.1. Myyntiluvan haltijan kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan esitti IKd-hoidon kustannukset yksinkertaisena laskelmana, jossa huomioitiin IKd-hoidon lääke- ja annostelukustannukset sekä arvioitu potilasmäärä. Kustannukset on laskettu listahinnoin kolmelle vuodelle. IKd-hoidon kustannuksia ei ole verrattu muiden vertailuhoitojen kustannuksiin, joten budjettivaikutusta ei voida esittää.

5.2. Potilaskohtaiset kustannukset

5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Myyntiluvan haltija on arvioinut IKd-yhdistelmähoidon yhden vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset yksinkertaisena laskelmana, jossa ei verrata kustannuksia muihin myelooman hoidossa käytettyihin hoitoihin. Laskelmassa käytettiin lääkevalmisteiden listahintoja, eikä mahdollisia alennuksia huomioitu. Valmisteiden yksikkökustannukset on esitetty **liitetaulukossa 7**. Annostelukustannuksena käytettiin samaa kustannusta kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä eli 275,5 € (20).

Tiedot keskimääräisen potilaan painosta ja kehon pinta-alasta saatiin IKEMA-tutkimuksesta. IKEMA-tutkimuksessa potilaiden ominaispiirteiden tietojen perusteella keskimääräisen potilaan paino oli 75 kg ja ihon pinta-ala 1,8 m². Näiden tietojen perusteella lasketut vuosittaiset yhden potilaan kokonaiskustannukset listahinnoin on esitetty **taulukossa 16**. Yhden potilaan IKd-hoidon kustannukset on laskettu jakamalla kolmen vuoden keskimääräiset hoitokustannukset kolmen vuoden keskimääräisellä potilasmäärällä (kts. **taulukko 17**). Laskelmassa on otettu huomioon keskimääräinen ekstrapoloitu hoidon kesto [REDACTED] perustuen myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysiin ja potilasmäärän kasvu ensimmäisen vuoden 8 potilaasta kolmannen vuoden 29 potilaaseen.

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan arvio vuotuisista IKd-hoidon potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista.

	Kustannus (€)
Lääkekustannukset	334 264
Annostelukustannukset	20 938
Yhteensä	355 202

5.2.2. Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Myyntiluvan haltijan potilaskohtaiset kustannukset on laskettu ainoastaan IKd-hoidolle, joten kustannusten vertaaminen muiden vertailuhoitojen kustannuksiin on haasteellista. Tästä syystä Fimean arviointiryhmä halusi esittää oman arvionsa IKd-hoidon sekä kaikkien **taulukossa 1** esitettyjen vertailuhoitojen kustannuksista riippumatta hoidon kestosta. Samanlainen lähestymistapa kustannusten arviointiin on esitetty Fimean toisessa arviointiraportissa, jossa tarkastellaan KdD-hoidon hoidollista ja taloudellista arvoa multippelin myelooman hoidossa (25). KdD-yhdistelmähoitoa käsittelevässä raportissa hoitovaihtoehtojen lääkekustannukset on laskettu CANDOR-tutkimuksen (13) tietojen mukaan lasketulle keskimääräiselle potilaalle, jonka paino on 76,84 kg ja ihon pinta-ala 1,87 m². CANDOR-tutkimuksen keskimääräiset potilaiden ominaispiirteet ovat lähes samat

kuin IKEMA-tutkimuksessa potilaiden ominaispiirteet (paino 75 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m²). Erot potilaiden keskimääräisissä ominaispiirteissä vaikuttavat ainoastaan KdD-hoidon daratumumabin kustannuksiin. Pienemmällä painolla (75 kg) KdD-hoidon kokonaiskustannukset ovat hieman pienemmät.

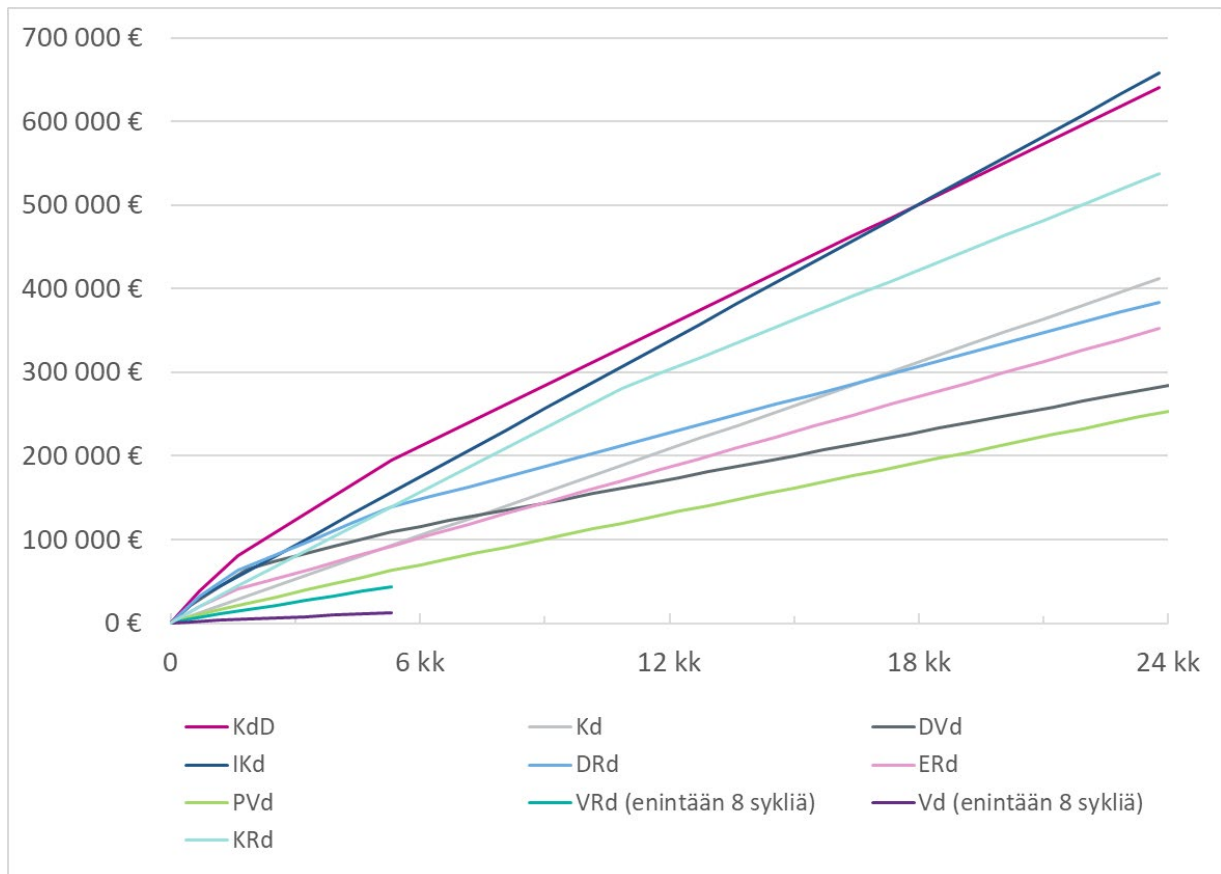
Fimean arviointiryhmä on arvioinut eri hoitovaihtoehtojen kokonaiskustannuksia kahden vuoden ajanjakson aikana. Arviossa ei huomioitu hoidon kestoa muuten kuin siltä osin, mitä lääkkeiden valmisteyhteenvetoissa ohjeistetaan. Tämä tarkoittaa sitä, että VRd- ja Vd-hoitojen kustannukset lasketaan enintään kahdeksalle hoitosyklille (24 viikkoa), mutta muilla yhdistelmähoidoilla ei tällaisia rajoituksia ollut. Arviossa on käytetty lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja. Lääkekustannukset on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Käytettyjen pakkausten hinnat on esitetty **liitteessä 13**. Arviossa oletettiin, että muiden kuin suun kautta annosteltavien lääkkeiden pakkauksista ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa.

Tässä laskelmassa sairaalassa annosteltavien lääkkeiden annostelukustannus oletettiin olevan noin 100 € halvempi kuin myyntiluvan haltijan oletus. Fimean arvio on peräisin HUS palveluhinnastosta ja myyntiluvan haltijan arvio myelooman hoidon kokonaiskustannuksia arvioivasta tutkimuksesta (20, 26). Fimean arviossa annostelukustannus 170 €¹³ oletettiin laskimoinfuusiona annettaville lääkkeille yhtä sairaalassa annettavaa infuusiota kohden (26). Jos sama päivänä annettiin useampi infuusio, ei näille laskettu erillisiä annostelukustannuksia.

KdD-, Kd-, IKd-, DRd- ja ERd-yhdistelmähoitoja annostellaan neljän viikon hoitosykleissä. DVd-, VRd- ja PVd-yhdistelmähoitoja kolmen viikon hoitosykleissä. Lääke- ja annostelukustannukset on laskettu näiden hoitosyklien mukaan.

Yhden potilaan kumulatiiviset listahinnoin lasketut lääke- ja annostelukustannukset kahden vuoden ajalle on esitetty **kuviossa 14**. Tämän laskelman mukaan IKd-hoidon yhden potilaan yhden vuoden kokonaiskustannukset ovat noin 330 000 €.

¹³ HUS palveluhinnasto 2020: Uusintakäynti Hematologian osasto, Kolmiosairaala

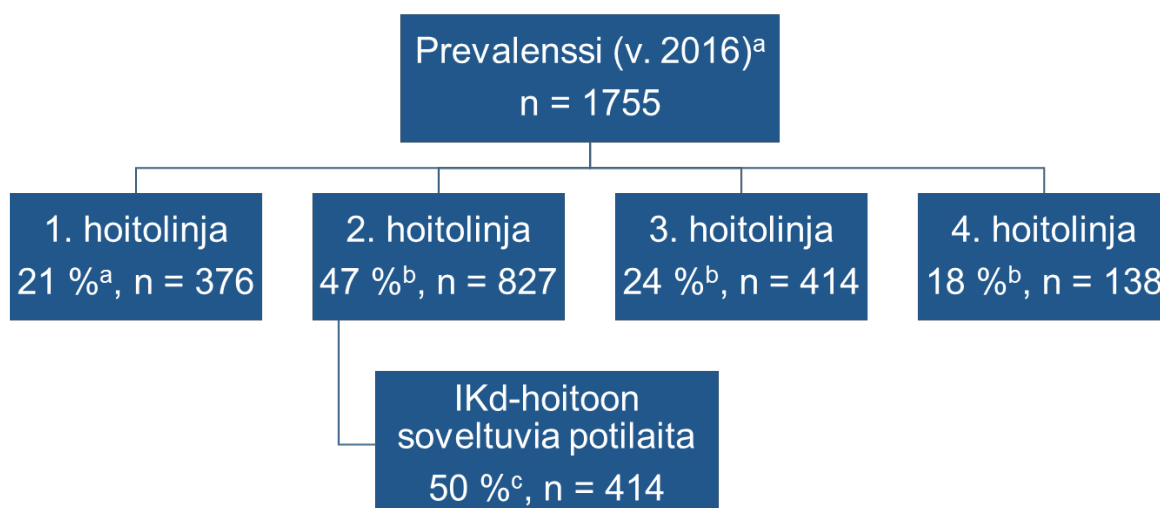


Kuvio 14. Fimean näkemys potilaskohtaisista kumulatiivisista kokonaiskustannuksista (lääke- ja annostelukustannukset) kuvattuna kahden vuoden ajalla. Hoidon kestoa ei ole huomioitu, muuten kuin valmisteyhteenvedossa esitetyin rajoituksin.

5.3. Potilasmäärä

5.3.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa potilasmäärän arviointiin perustuu multippelin myelooman esiintyvyyteen Suomessa vuonna 2016 sekä kliinisen asiantuntijan arviointiin (**kuvio 15**). Potilasmääräarviossa on huomioitu ainoastaan toisen hoitolinjan potilaat, sillä IKd-hoidon käytön arvioidaan olevan vähäistä tätä myöhemmissä hoitolinjoissa. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan potilaiden kunto (ikä, sydäntoksisuus) ja soveltuvuus karfiltsomibi-hoidolle rajoittavat IKd-yhdistelmähoitoa, jolloin IKd-hoidon on arvioitu soveltuvan noin 50 %:lle toisen hoitolinjan potilaista. Myyntiluvan haltija on olettanut IKd-yhdistelmähoitoa markkinaosuuden olevan noin [REDACTED], mikä johtaa myyntiluvan haltijan vuosittaiseen arviointiin noin 20 potilasta.



Kuvio 15. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa IKd-hoidon potilasmäärän arvioitiin (Fimean piirtämä kuva, myyntiluvan haltijan toimittamiin tietoihin pohjautuen).
^a Nordcan 2016 (27); ^b Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvio, 1. hoitolinjan potilaita arvioitu olevan 21 % Nordcan 2016 perusteella; ^c Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvio.

5.3.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan potilasmääräarvioon

Myyntiluvan haltijan lähestymistavassa ei ole otettu huomioon ollenkaan kolmannen hoitolinjan potilaita. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan IKd-hoitoa voidaan käyttää myös kolmannessa ja riippuen aiemmista hoidoista, mahdollisesti myös myöhemmissä hoitolinjoissa. Jos potilaat jakautuisivat eri hoitolinjoihin myyntiluvan haltijan esittämällä tavalla ja IKd-hoitoon soveltuisi samoin 50 % potilaista, olisi kolmannessa hoitolinjassa lisäksi 207 potilasta. Tällöin myyntiluvan haltijan arvioon pohjautuen toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa olisi yhteensä IKd-hoitoon soveltuvia potilaita 621. Fimean arvon mukaan IKd-hoitoa saavia potilaita on enemmän kuin 20 potilasta, jos kolmannen hoitolinjan potilaat otetaan lisäksi huomioon. Eri hoitovaihtoehtojen markkinaosuuksien ennakoiminen on vaikeaa, ja sekin vaikuttaa omalta osaltaan potilasmääräennusteeseen.

5.4. IKd-hoidon kokonaiskustannukset

Myyntiluvan haltija on arvioinut IKd-hoidon kustannukset ottaen huomioon keskimääräisen hoidon keston, joka on [REDACTED] (mediaani noin 1,9 vuotta). Hoidon kesto saatiin IKEMA-tutkimuksen tuloksista ja kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella ekstrapoloidusta TTD-eksponenttijakaumasta. TTD-jakauma on sama kuin kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin PFS on treatment -jakauma (**kuvio 8**).

Myyntiluvan haltijan on laskenut IKd-hoidon kustannukset kolmen vuoden ajalle, olettaen, että potilasmäärä kasvaa näiden vuosien aikana (**taulukko 17**). Kolmantena vuonna IKd-hoitoa saisi 29 potilasta ja kustannukset olisivat noin 10,3 miljoonaa euroa. Fimean arviointiryhmän mukaan arvio kolmannen vuoden IKd-hoidon kustannuksista on oikeaa suuruusluokkaa.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio IKd-hoidon kokonaiskustannuksista kolmen vuoden ajalle.

	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Keskimäärin
IKd-hoidon arvioitu potilasmäärä (kpl)	8	17	29	18
Yhteensä IKd-hoidon vuosikustannus (€)	2 841 617	6 038 436	10 300 861	6 393 638
Lääkekustannukset (€)	2 674 112	5 682 488	9 693 655	6 016 752
Annostelukustannukset (€)	167 505	355 948	607 205	376 886

5.5. Pohdinta

Myyntiluvan haltijan IKd-hoidon kustannuslaskelmassa ei ole huomioitu IKd-hoidon kustannuksia suhteessa muihin vertailuhoitoihin eikä suhteessa tilanteeseen, jossa IKd-hoito ei ole käytössä.

Myyntiluvan haltijan arvio yhden potilaan vuosittaisista IKd-hoidon kustannuksista on noin 355 000 €, mikä on samaa suuruusluokkaa kuin Fimean arvio, noin 330 000 €. Erot kustannuksissa johtuvat erilaisista lähestymistavoista. Myyntiluvan haltija on esittänyt potilaskohtaiset IKd-hoidon kustannukset siten, että kolmen vuoden kokonaiskustannuksista on laskettu keskiarvo, joka on jaettu keskimääräisellä kolmen vuoden potilasmäärällä. Fimean arviossa hoidon kesto on huomioitu ja annostelukustannus on pienempi kuin myyntiluvan haltijan arvio. Fimean arvioimista potilaskohtaista kustannuksia, KdD-hoidon kumulatiiviset kustannukset ovat kaikista vertailuhoidoista suurimmat aina 18 kuukauteen asti. Tästä eteenpäin IKd- ja KdD-hoitojen kumulatiiviset kustannukset ovat lähes samat.

Jos IKd-hoito otettaisiin käyttöön, myyntiluvan haltijan arvio kolmannen vuoden potilasmäärästä on noin 29. Fimean arviointiryhmän mukaan tämä on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, kun otetaan huomioon ainoastaan toisen hoitolinjan potilaat. Tässä arvioinnissa ei pystytty arvioimaan budjettivaikutusta, sillä vuosikustannuksia ei ole verrattu muiden vertailuhoitujen kustannuksiin, minkä vuoksi IKd-hoidosta koituvia lisäkustannuksia ei voitu arvioida.

6. Johtopäätökset

- IKEMA-tutkimuksen perusteella IKd-hoidolla näyttäisi olevan Kd-hoitoon verrattuna suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS).
- Kokonaisvasteosuudessa (ORR) ei ollut eroja IKd- ja Kd-ryhmien välillä.
- IKEMA-tutkimus on keskeneräinen. OS- ja PFS-mediaania tai hoitovasteen keston mediaania ei ole saavutettu IKd-ryhmän potilailla. Lopullisia PFS-tuloksia odotetaan syksyllä 2021, ja OS-tulokset raportoidaan vuonna 2023.
- IKd-ryhmässä ilmeni Kd-ryhmään verrattuna enemmän ≥ 3 . asteen haittatapahtumia ja hoitoon liittyviä haittatapahtumia. Lisäksi joitakin yksittäisiä haittoja ilmeni IKd-ryhmässä enemmän kuin Kd-ryhmässä.
- IKEMA-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi IKd-hoidosta muita enemmän tai vähemmän.
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa epäsuorassa vertailussa hoitojen välillä ei ollut eroja OS-tulosten suhteen. PFS-tuloksissa ei ollut eroa IKd-hoidon ja KdD- tai DVd-hoitojen välillä. Muihin vertailussa mukana olleisiin hoitovaihtoehtoihin nähden IKd-hoidon PFS-tulokset näyttäytyivät jonkin verran parempina.
- Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä IKd-hoidon kustannusvaikuttavuussuhde Kd-hoitoon verrattuna on noin 370 000 €/QALY. Erityisesti IKd- ja Kd-hoitojen pitkän aikavälin OS-ekstrapolaatiot aiheuttavat epävarmuutta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan esittämä ICER on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa. Muihin vertailuhoitoihin verrattuna IKd-hoidon inkrementaalista kustannusvaikuttavuutta ei voitu luotettavasti arvioida.
- Kustannusvaikuttavuusanalyysin (IKd vs. Kd) alennusskenaarioista nähdään, että jos isatuksimabin alennus olisi noin 70–90 %, pitäisi myös karfiltsomibin alennuksen olla noin 50–80 %, jotta inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi tulisi 100 000–50 000 €/QALY.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan toisessa hoitolinjassa IKd-hoitoa saavia potilaita on noin 29 kolmantena vuonna markkinoille tulosta. Fimean arviointiryhmän mukaan potilasmäärä on oikeaa suuruusluokkaa, kun otetaan huomioon ainoastaan toisen hoitolinjan potilaat. Jos oletetaan, että IKd-hoitoa annetaan myös kolmannessa hoitolinjassa, potilasmäärä on todennäköisesti suurempi.
- IKd-hoidon potilaskohtaiset vuosikustannukset listahinnoin ovat myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 355 000 €. Tässä arvioinnissa ei pystytty arvioimaan budjettivaikutusta, sillä IKd-hoidon vuosikustannuksia ei ole verrattu muiden vertailuhoitojen kustannuksiin.

Lähteet

1. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016; 30(5): 1005–17.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e538–48.
3. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus 2021 [Available from: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>].
4. Suomen Myeloomaryhmä. Myeloomaryhmän hoitosuositus 2021. 2021.
5. EMA. Valmisteyhteenveto, pomalidomidi (Imnovid). Päivitetty 18.12.2020.
6. Kela. 1507 Pomalidomidi. Haettu 6.4.2021. 2021 [Available from: <https://www.kela.fi/laake1507>].
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021; 32(3): 309–22.
8. EMA. Isatuksimabi-valmisteyhteenveto. Päivitetty 17.5.2021.
9. EMA. Isatuksimabi. Yleistä tietoa Sarclisa-valmisteesta sekä siitä, miksi se on hyväksytty EU:ssa. EMA/171357/2020. First published 12.6.2020.
10. EMA. Assessment report, isatuximab (Sarclisa). EMA/CHMP/186236/2021. Last updated 17.5.2021.
11. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
13. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020; 396(10245): 186–97.
14. Dimopoulos MA, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel DS, et al. Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Efficacy and Safety Results of the Phase 3 Candor Study. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 26–7.
15. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(8): 522–30.e1.

16. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(14): 1319–31.
17. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 754–66.
18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372(2): 142–52.
19. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010; 13(5): 509–18.
20. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, Martikainen J, Soini E. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ.* 2019; 22(4): 328–35.
21. VSSH. T12 Laboratoriotuotteen hinnasto 2021 [Available from: <https://www.vssh.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Documents/T12%20Laboratoriotuotteen%20hinnasto%202021.pdf>].
22. Wikman E, Rannanheimo P. Isatuksimabi yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 3/2020: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2020.*
23. Haltia O, Farkkila N, Roine RP, Sintonen H, Taari K, Hanninen J, et al. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med.* 2018; 32(2): 493–9.
24. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveystalouden ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveystalouden ja hyvinvoinnin laitos; 2014.
25. Wikman E, Kotajärvi J, Härkönen U. Karfilzomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2021. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2021.*
26. HUS. Palveluhinnasto 2020. 2020.
27. Nordcan. Cancer stat fact sheets. Finland - Multiple myeloma. 2019 [Available from: <https://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/StatsFact.asp?cancer=400&country=246>].

Liitteet

Liite 1. IKEMA-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (10).

Inclusion criteria

I 01. Multiple myeloma.

I 02. Measurable disease: Serum M protein ≥ 0.5 g/dL measured using serum protein immunoelectrophoresis (SPEP) and/or urine M protein ≥ 200 mg/24 hours measured using urine protein immunoelectrophoresis (UPEP).

I 03. Patient with RRMM with at least 1 prior line and no more than 3 prior lines.

I 04. Patient gave voluntary written informed consent before performance of any study related procedures not part of normal medical care.

Exclusion criteria

E 01. Less than 18 years (or country's legal age of majority if the legal age was >18 years).

E 02. Primary refractory MM, defined as patients who never achieved at least a MR with any treatment during the disease course.

E 03. Patient with serum FLC measurable disease only.

E 04. Patient with prior anti-CD38 mAb treatment with progression on or within 60 days after end of anti-CD38 mAb treatment or failure to achieve at least MR to treatment (ie, refractory to anti-CD38).

E 05. Any anti-myeloma drug treatment within 14 days before randomisation, including dexamethasone.

E 06. Patient who received any other investigational drugs or prohibited therapy for this study within 28 days prior to randomisation

E 07. Prior treatment with carfilzomib.

E 08. Known history of allergy to captisol (a cyclodextrin derivative used to solubilise carfilzomib), prior hypersensitivity to sucrose, histidine (as base and hydrochloride salt), polysorbate 80, or any of the components (active substance or excipient) of study treatment that were not amenable to premedication with steroids, or H2 blockers, that prohibited further treatment with these agents.

E 09. Patients with contraindication to dexamethasone.

E 10. Prior allogenic hematopoietic stem cell transplant with active graft versus host disease (any grade and/or were under immunosuppressive treatment within 2 months before randomisation).

E 11. Known amyloidosis or concomitant plasma cell leukemia

E 12. Pleural effusions requiring thoracentesis or ascites requiring paracentesis or any major procedures within 14 days before randomisation: eg, plasmapheresis, curative radiotherapy, major surgery (kyphoplasty was not considered a major procedure).

E 13. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) >2

- E 14. Platelets <50,000 cells/ μ L if <50% of bone marrow nucleated cells were plasma cells and <30,000 cells/ μ L if \geq 50% of bone marrow nucleated cells were plasma cells. Platelet transfusion was not allowed within 3 days before the screening hematological test.
- E 15. Absolute neutrophil count (ANC) <1000 μ /L (1×10^9 /L). The use of granulocyte colony stimulating factor (GCSF) was not allowed to reach this level.
- E 16. Creatinine clearance <15 mL/min/1.73 m²
- E 17. Total bilirubin >1.5 x upper limit of normal (ULN), except for known Gilbert syndrome.
- E 18. Corrected serum calcium >14 mg/dL (>3.5 mmol/L).
- E 19. Aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT) >3 x ULN.
- E 20. Ongoing toxicity (excluding alopecia and those listed in eligibility criteria) from any prior anti-myeloma therapy of Grade >1 (based on NCI-CTCAE v4.03).
- E 21. Prior malignancy. Adequately treated basal cell or squamous cell skin or superficial (pTis, pTa, and pT1) bladder cancer or low risk prostate cancer or any in situ malignancy after curative therapy were allowed, as well as any other cancer for which therapy was completed \geq 5 years prior to randomisation and from which the patient was disease-free for \geq 5 years.
- E 22. Any of the following within 6 months prior to randomisation: myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft, New York Heart Association class III or IV congestive heart failure (CHF), Grade \geq 3 arrhythmias, stroke, or transient ischemic attack.
- E 23. Left ventricular ejection fraction <40%.
- E 24. Known acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related illness or human immunodeficiency virus (HIV) disease requiring antiretroviral treatment, or to have active hepatitis A, B (defined as a known positive hepatitis B surface antigen [HBsAg] result), or C (defined as known quantitative hepatitis C virus [HCV] ribonucleic acid [RNA] results greater than the lower limits of detection of the assay or positive HCV antigen) infection.
- E 25. Any of the following within 3 months prior to randomisation: treatment resistant peptic ulcer disease, erosive esophagitis or gastritis, infectious or inflammatory bowel disease, diverticulitis, pulmonary embolism, or other uncontrolled thromboembolic event.
- E 26. Any severe acute or chronic medical condition which could have impaired the ability of the patient to participate in the study or interfered with interpretation of the study results (eg, systemic infection unless anti-infective therapy was employed), or patient unable to comply with the study procedures.
- E 27. Female patients who were pregnant or lactating.
- E 28. Women of childbearing potential (WOCBP) not protected by highly-effective method of birth control and/or who were unwilling or unable to be tested for pregnancy
- E 29. Male participant with a female partner of childbearing potential not protected by highly-effective method of birth control.

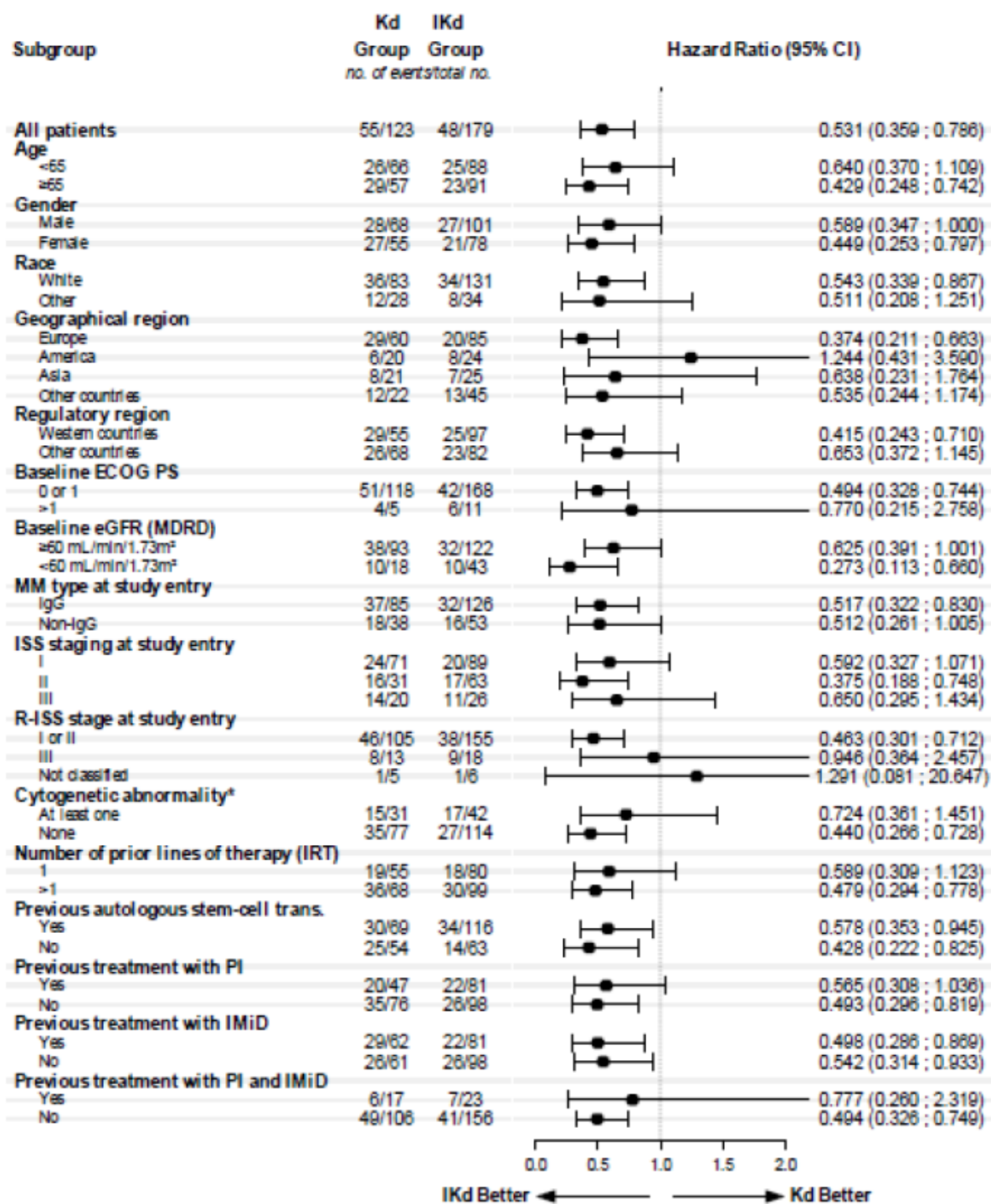
Liite 2. Potilaiden ominaispiirteet IKEMA-tutkimuksen lähtötilanteessa. (10)

	Kd-ryhmä (n = 123)	IKd-ryhmä (n = 179)	Kaikki (n = 302)
Ikä			
Mediaani (vaihteluväli)	63 (33–90)	65 (37–86)	64 (33–90)
Keskiarvo (keskihajonta)	62,9 (10,0)	63,3 (9,8)	63,1 (9,9)
< 65 v, n (%)	66 (53,7)	88 (49,2)	154 (51,0)
≥ 75 v, n (%)	10 (8,1)	17 (9,5)	27 (8,9)
Sukupuoli			
Miehiä, n (%)	68 (55,3)	101 (56,4)	169 (56,0)
Aika diagnoosista satunnaistamiseen, vuotta			
Mediaani (vaihteluväli)	3,33 (0,2–21,3)	3,23 (0,4–17,9)	3,32 (0,2–21,3)
Keskiarvo (keskihajonta)	4,25 (3,15)	4,10 (3,02)	4,16 (3,07)
ECOG-suorituskykyluokka			
0 tai 1 ^a	118 (95,9)	168 (93,9)	286 (94,7)
> 1	5 (4,1)	11 (6,1)	16 (5,3)
ISS-taso, n (%)			
I	71 (57,7)	89 (49,7)	160 (53,0)
II	31 (25,2)	63 (35,2)	94 (31,1)
III	20 (16,3)	26 (14,5)	46 (15,2)
Ei tietoa	1 (0,8)	1 (0,6)	2 (0,7)
Taudin tilanne			
Uusiutunut ja hoitoon reagoimaton	94 (76,4)	122 (68,2)	216 (71,5)
Uusiutunut	29 (23,6)	57 (31,8)	86 (28,5)
Aiempien hoitolinjojen määrä			
Mediaani (vaihteluväli)	2,0 (1–4)	2,0 (1–4)	2,0 (1–4)
Keskiarvo (keskihajonta)	1,8 (0,9)	1,8 (0,8)	1,8 (0,8)
1, n (%)	55 (44,7)	79 (44,1)	134 (44,4)
2, n (%)	36 (29,3)	64 (35,8)	100 (33,1)
3, n (%)	30 (24,4)	33 (18,4)	63 (20,9)
> 3, n (%)	2 (1,6)	3 (1,7)	5 (1,7)

^aECOG 0 ja ECOG 1 -ryhmiin luokiteltujen potilaiden määrää ei ole raportoitu erikseen (10).

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **ISS:** international staging system

Liite 3. Alaryhmäanalyysin tulokset IKEMA-tutkimuksesta, elossaoloaika ennen taudin etenemistä.



CI: confidence interval; **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group performance status; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **Ig:** immunoglobulin; **IMiD:** immunomodulatory drug; **IRT:** interactive response technology; **ISS:** international staging system; **MDRD:** modification of diet in renal disease; **MM:** multiple myeloma; **PI:** proteasome inhibitor; **R-ISS:** revised international staging system. America includes United States, Canada and Brazil. **Lähde:** (10) figure 13

Liite 4. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa multippelin myelooman hoidossa. Hoitolinjan tai taudin ominaisuuksien suhteen ei asetettu tarkempia rajoituksia. Edellytyksenä kuitenkin oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 29.3.2021. Hakutermit: isatuximab and carfilzomib and dexamethasone | Interventional Studies | Multiple Myeloma | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi viisi kappaletta, joista yksi hylättiin: Kyseessä oli IKEMA-tutkimus (NCT03275285), jonka tuloksia raportoidaan tässä arvioinnissa.

Jäljelle jäi neljä meneillään olevaa tutkimusta, joita tarkastellaan **liitetaulukossa 4**. Ne ovat faasin II tai III tutkimuksia. Mukana ei ollut yhtään faasin IV tutkimusta.

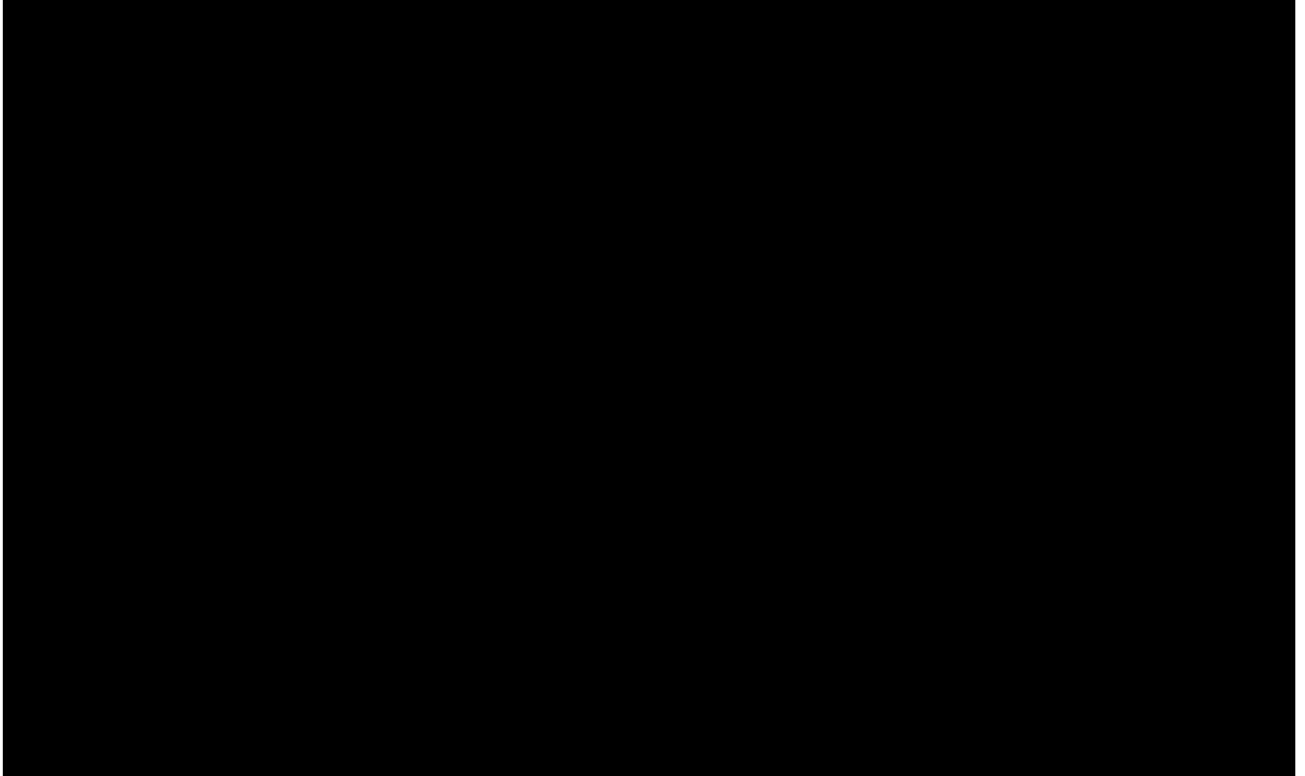
Liitetaulukko 4. Meneillään olevat tutkimukset isatuksimabi-yhdistelmähoidosta multippelin myelooman hoidossa.

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisij. tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ^a
NCT04483739 faasi III	Aiemmin hoitamaton multippeli myelooma potilailla, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon. ECOG-suorituskyky 0–2.	<ul style="list-style-type: none">• Kantasolusiirto + isatuksimabi + karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni• Kantasolusiirto + karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni	300	MRD-negatiivisuusosuus konsolidation jälkeen	7/2025
NCT03104842 faasi II	Aiemmin hoitamaton korkean riskin myelooma, ISS-taso II tai III. WHO-suorituskyky 0–3	<ul style="list-style-type: none">• Kantasolusiirto + isatuksimabi + karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni• Isatuksimabi + karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni	153	MRD-negatiivisuus konsolidation jälkeen	7/2023
NCT04287855 faasi II	Toisen tai kolmannen linjan hoito potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma. ECOG-suorituskyky 0–2.	<ul style="list-style-type: none">• Isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni + karfiltsomibi	90	MRD-negatiivisuus	4/2025
NCT04430894 faasi II	Aiemmin hoitamaton multippeli myelooma potilailla, jotka soveltuvat kantasolusiirtoon. ECOG-suorituskyky 0–2.	<ul style="list-style-type: none">• Kantasolusiirto + karfiltsomibi + isatuksimabi + lenalidomidi + deksametasoni	50	Täydellinen vasteisuus (CR + stringent CR)	9/2021

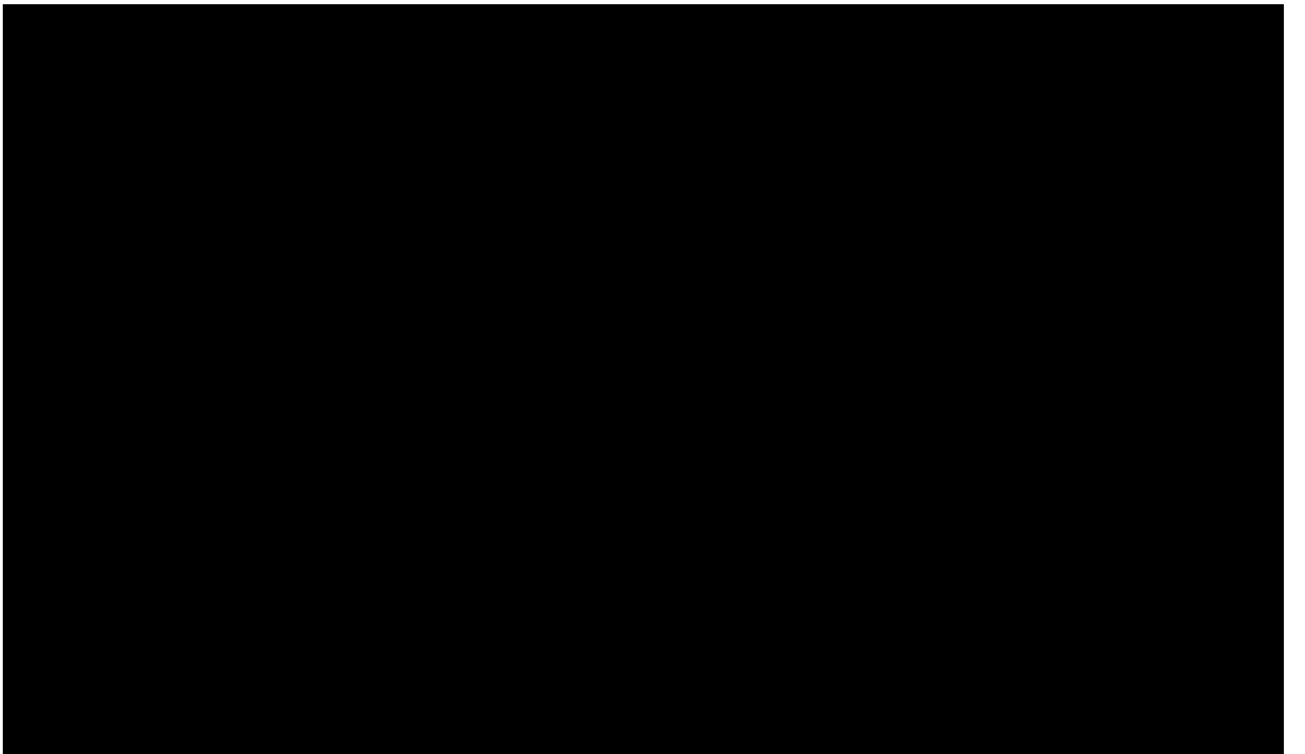
CR: complete response; **ISS:** international staging system; **MRD:** minimal residual disease.

^a Ensisijaisen tulosmuuttujan osalta.

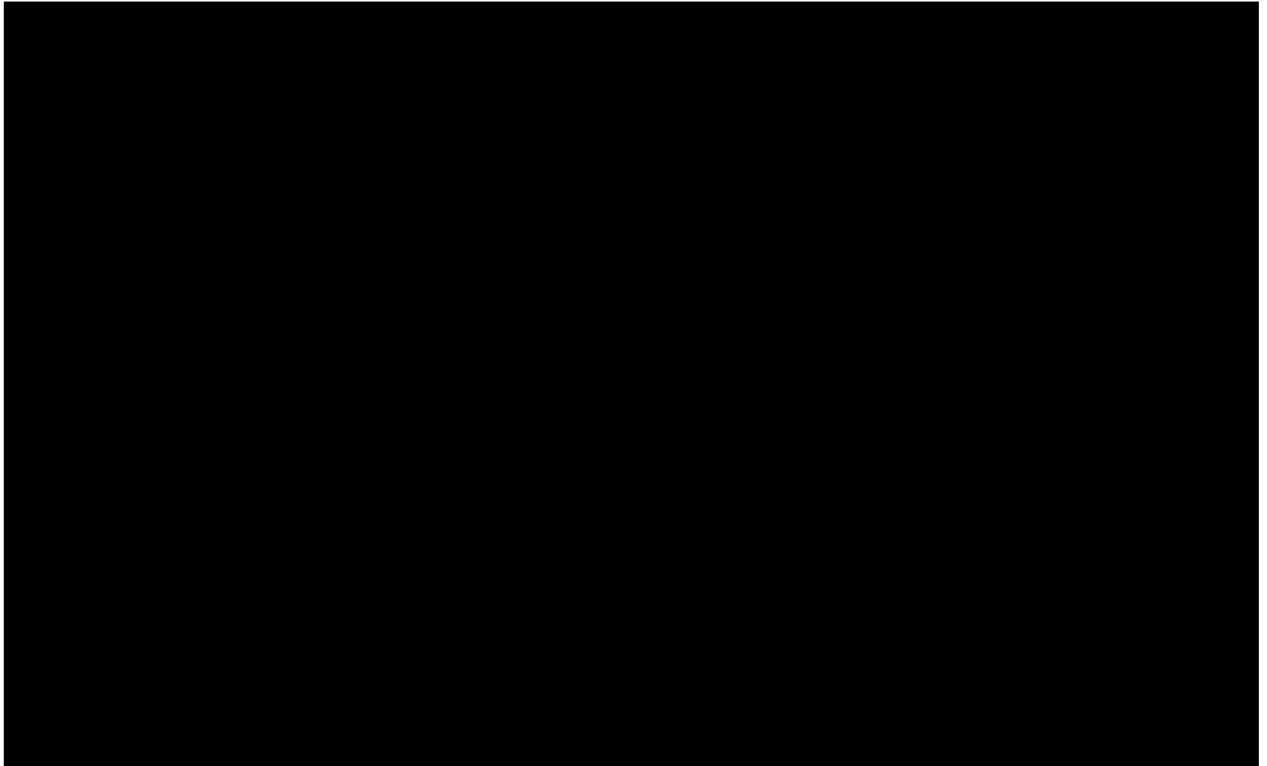
Liite 5. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytettyjen PFS- ja OS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot.



Liitekuvio 5a. Myyntiluvan haltijan esittämät ekstrapolaatiot elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) IKd- ja Kd-hoitohaaroissa.



Liitekuvio 5b. Myyntiluvan haltijan esittämät ekstrapolaatiot elossaoloajalle ennen taudin etenemistä, kun potilaat saavat lääkitystä (PFS on treatment) IKd- ja Kd-hoitohaaroissa.



Liitekuvio 5c. Myyntiluvan haltijan esittämät ekstrapolaatiot kokonaiselessaoloajalle (OS) IKd- ja Kd-hoitohaarossa.

Liite 6. Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut haittatapahtumien yleisyys.

Liitetaulukko 6. Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut vähintään 3. asteen haittatapahtumat, jotka havaittiin vähintään 5 %:lla potilaista.

Haittatapahtuma	IKd ^a	Kd ^a	DRd ^b	DVd ^c	KdD ^d	KRd ^e
Hypertensio	20,3 %	19,7 %	0,0 %	6,6 %	17,5 %	4,3 %
Hengenahdistus (dyspnea)	5,1 %	0,8 %	3,2 %	3,7 %	3,9 %	2,8 %
Unettomuus	5,1 %	2,5 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Keuhkokuume	16,4 %	12,3 %	7,8 %	8,2 %	13,3 %	0,0 %
Trombosytopenia	2,3 %	8,2 %	12,7 %	45,3 %	24,4 %	16,6 %
Neutropenia	0,0 %	0,0 %	51,9 %	12,8 %	8,4 %	29,6 %
Anemia	0,0 %	0,0 %	12,4 %	14,4 %	16,6 %	17,9 %
Kuumeinen neutropenia	0,0 %	0,0 %	5,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Lymfositopenia	0,0 %	0,0 %	5,3 %	9,5 %	6,8 %	0,0 %
Uupumus	3,4 %	0,8 %	6,4 %	4,5 %	7,8 %	7,7 %
Hengitystieinfektio	1,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	28,9 %	0,0 %
Hypokalemia	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	9,4 %
Perifeerinen sensorinen neuropatia	0,0 %	0,0 %	0,0 %	4,5 %	1,0 %	2,6 %
Ripuli	2,8 %	2,5 %	5,3 %	3,7 %	3,9 %	3,8 %
Pyörtäminen	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Hyperglykemia	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Virusinfektio	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	6,2 %	0,0 %
Infuusioreaktio	0,6 %	0,0 %	0,0 %	8,6 %	2,0 %	0,0 %

^a Lähde: IKEMA-tutkimus; ^b Lähde: (16); ^c Lähde: (17); ^d Lähde: (13); ^e Lähde: (18).

Liite 7. Kustannusvaikuttavuusmallissa ja budjettivaikutuslaskelmassa käytettyjen lääkkeiden yksikkökustannukset.

Liitetaulukko 7. Lääkkeiden yksikkökustannukset. Laskimoinfuusiona (i.v.) annosteltavat lääkkeet on esitetty verottomina tukkumyyntihintoina ja suun kautta (p.o.) otettavat lääkkeet verottomina vähittäismyyntihintoina perustuen maaliskuun 2021 hintatietoihin.

Lääke	Mg per yksikkö	Yksiköitä pakkauksessa	Yhden pakkauksen kustannus (€)
Isatuksimabi (i.v.)	100	1	558,04
Karfiltsomibi (i.v.)	60	1	1354,58
Deksametasoni (p.o.)	4	100	126,48
Bortetsomibi (i.v.)	3,5	1	699
Daratumumabi (i.v.)	400	1	1947,24
Lenalidomidi (p.o.)	25	21	5220,61

Liite 8. Taudin seurantaan ja etenemiseen liittyvät kustannukset kustannusvaikuttavuusmallissa.

Liitetaulukko 8. Taudin seurantaan liittyvien toimenpiteiden yleisyys ja kustannukset.

Toimenpide/käynti	Yleisyys (osuus potilaista)	Kustannus (€)
Käynti hematologilla	1	152
Käynti sairaanhoitajalla	0,1	142
Laboratoriokokeet	1	6,8
Bisfosfonaatti, kuukausittainen lääkitys ^a	1	133,95

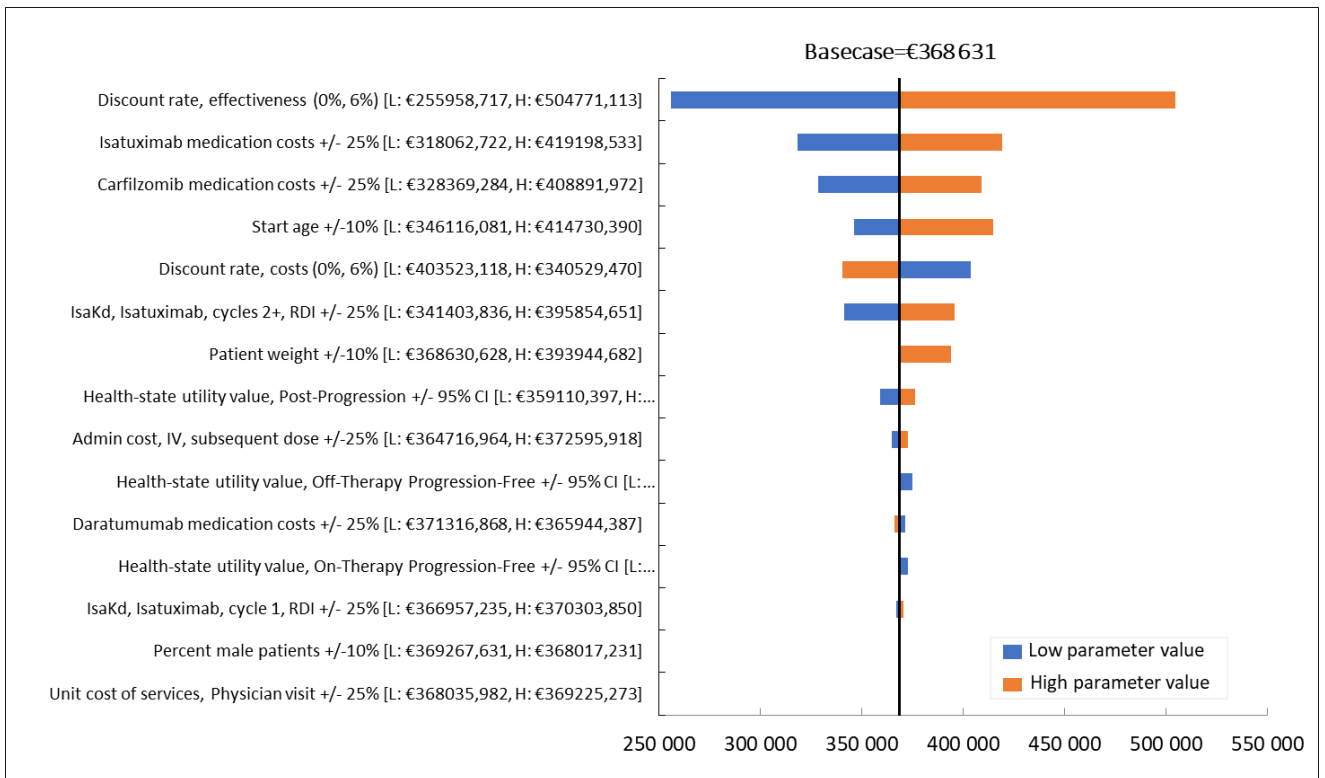
^a Halvin hoitovaihtoehto. Valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annostus 4 viikon välein. Ei antokustannuksia, vaan oletettu annosteltavan samalla käynnillä, kun muut myeloomahoidot annetaan.

Liite 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

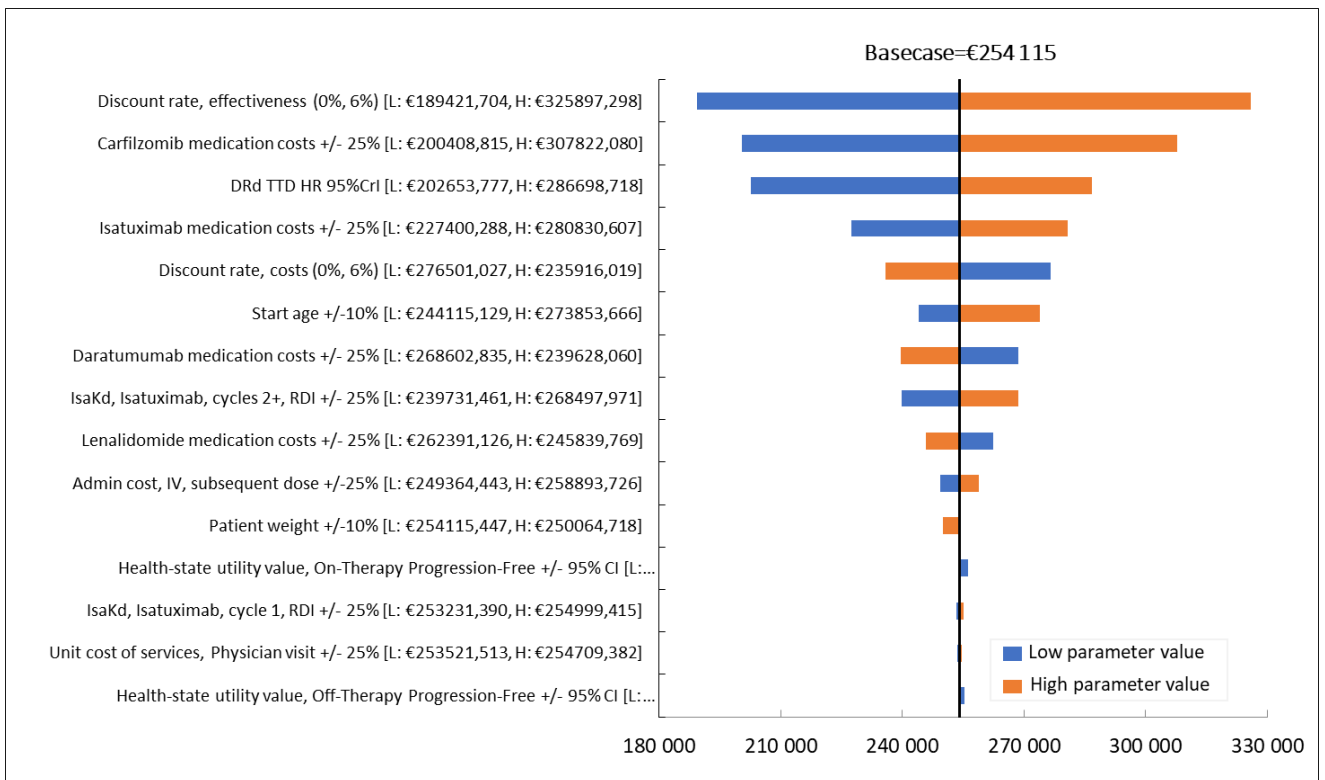
Liitetaulukko 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysin diskonttaamattomat tulokset.

Lopputulokset	IKd	Kd	DRd	KRd
Absoluuttiset lopputulokset				
Kustannukset, €	983 927	445 583	285 686	284 659
Elinvuodet, LY	8,64	6,09	4,17	5,32
Laatupainotetut elinvuodet, QALY	6,66	4,74	3,27	4,15
Erotus (IKd vs. vertailuhoito)				
Kustannukset, €	-	538 344	698 241	699 268
Elinvuodet, LY	-	2,55	4,46	3,32
Laatupainotetut elinvuodet, QALY	-	1,92	3,39	2,51
ICER (IKd vs. vertailuhoito)				
€/LYG	-	211 360	156 437	210 699
€/QALY	-	280 186	206 108	278 716

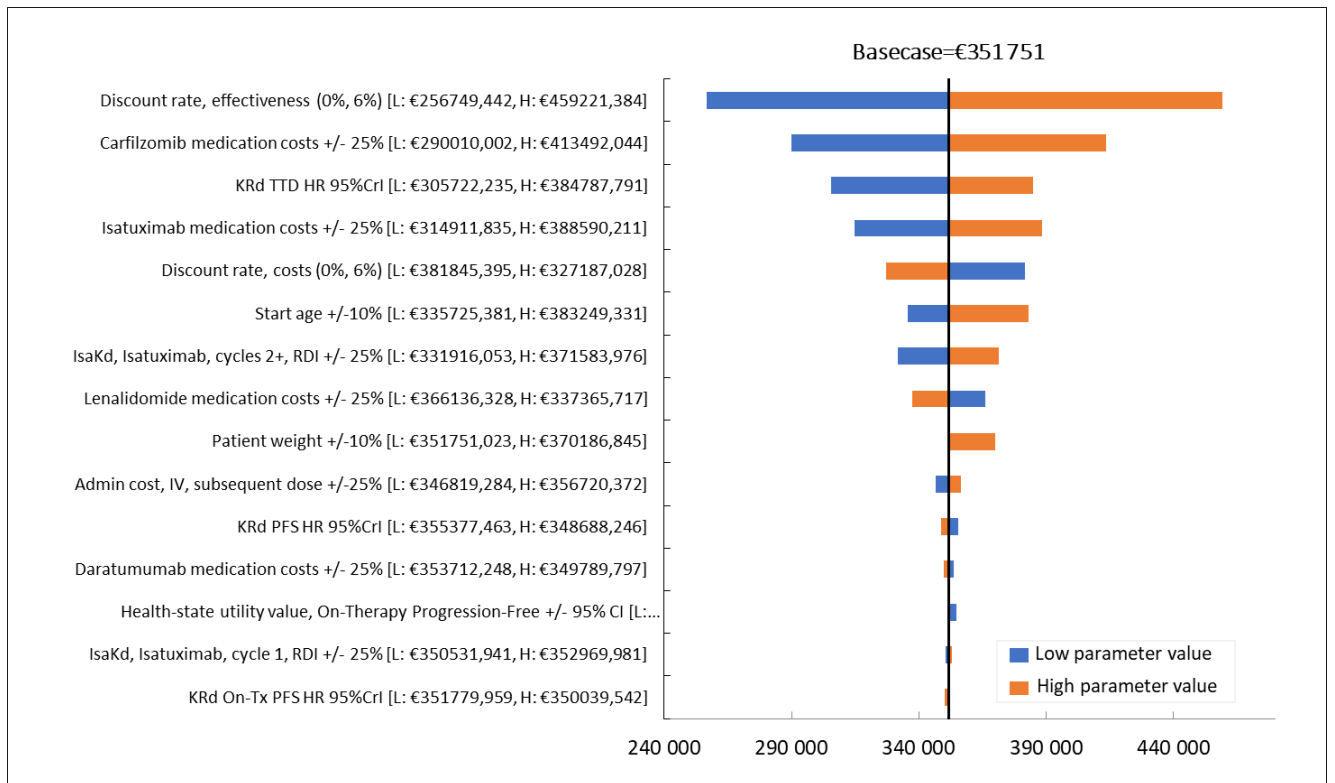
Liite 10. Determinististen herkkyyssanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 10a. Deterministisen herkkyyssanalyysin tulokset IKd vs. Kd.

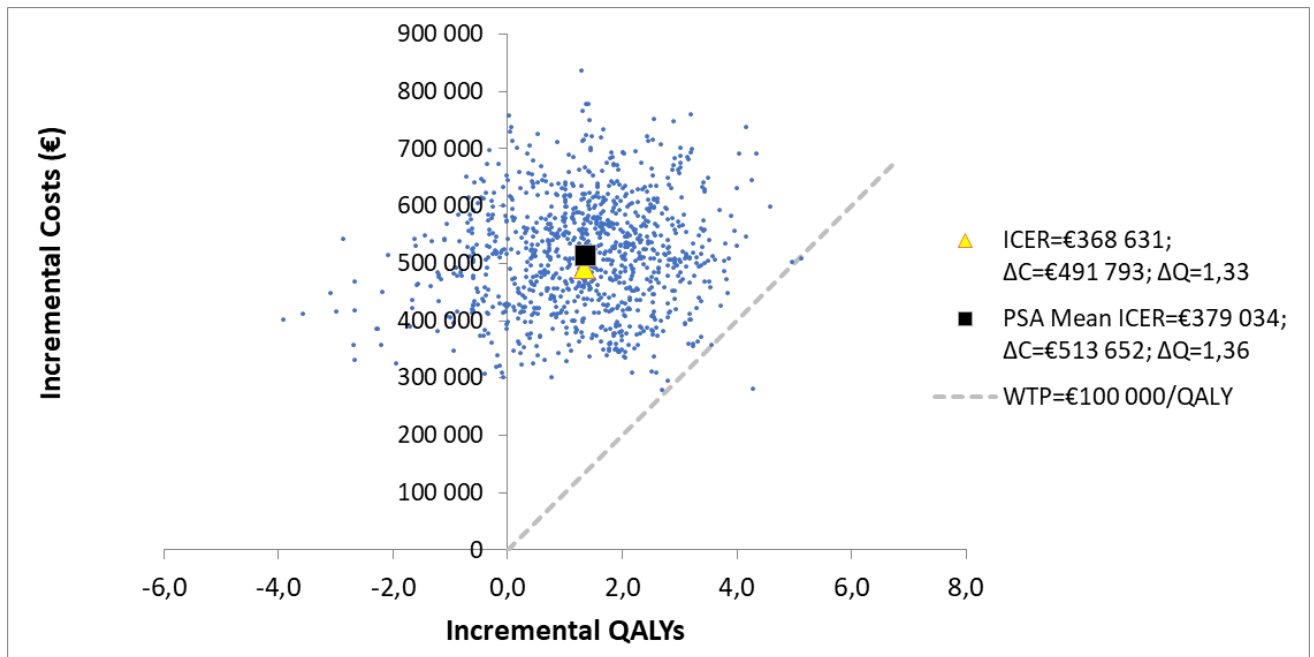


Liitekuvio 10b. Deterministisen herkkyyssanalyysin tulokset IKd vs. DRd.

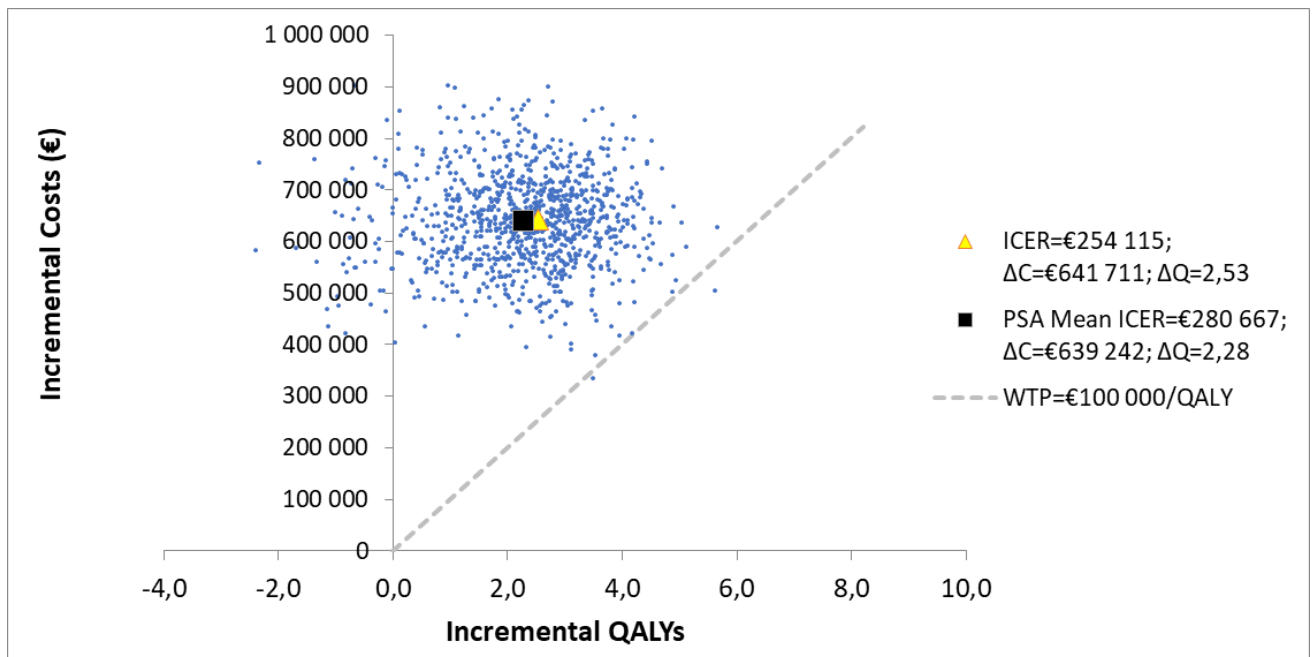


Liitekuvio 10c. Deterministisen herkkyysoanalyysin tulokset IKd vs. KRd.

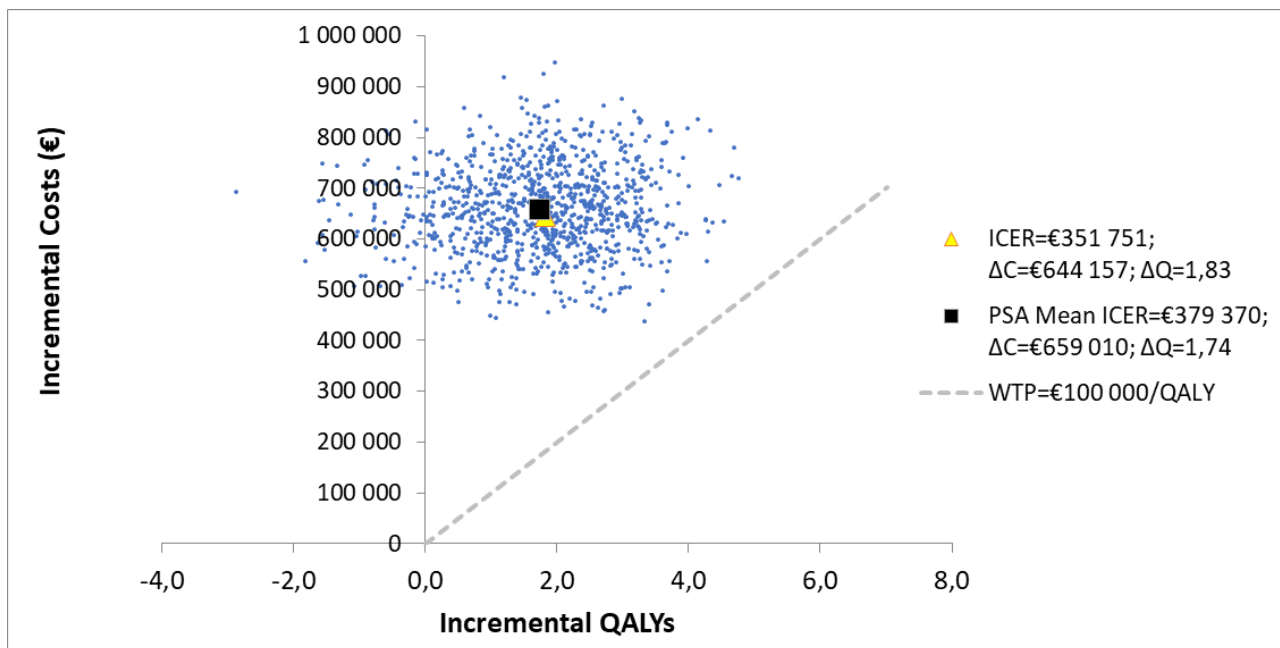
Liite 11. Probabilististen herkkyysoanalyysien tuloksia.



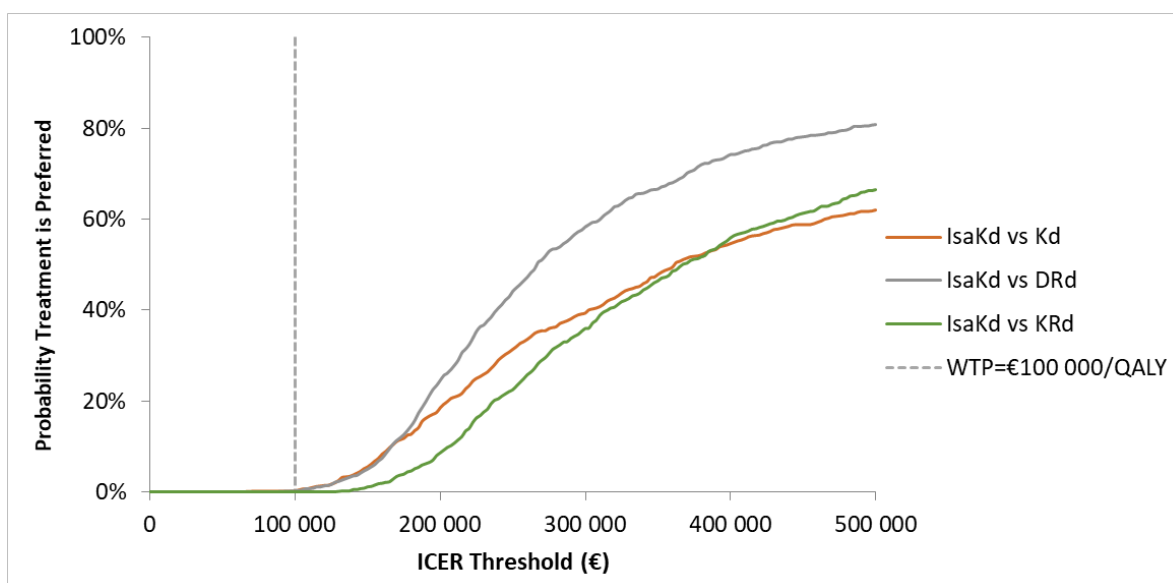
Liitekuvio 11a. Probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset IKd vs. Kd.



Liitekuvio 11b. Probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset IKd vs. DRd.



Liitekuvio 11c. Probabilistisen herkkyyshanalyysin tulokset IKd vs. KRd.



Liitekuvio 11d. Kustanusvaikuttavuuden hyväksyttävyytaso. **WTP:** maksuhalukkuuden raja (willingness to pay).

Liite 12. Skenaarioanalyysin tuloksia. Tuloksista esitetty ainoastaan ne, joiden ero perusanalyysiin nähden on $\pm 10\%$.

Skenaario	Kd	DRd	KRd
Perusanalyysi	368 630	254 115	351 751
Aikahorisontti			
10 vuotta	789 373	410 499	612 911
15 vuotta	522 635	313 771	452 621
20 vuotta	428 801	277 629	392 099
IKd ja Kd jakaumat			
OS: IKd Weibull U)	657 002	330 122	516 623
OS: IKd lognormaali (U)	144 286	139 586	164 566
OS: IKd log-logistinen (U)	224 059	189 704	239 171
OS: IKd gamma (U)	534 412	303 526	454 248
OS: IKd ja Kd eksponentti	759 236	-	-
OS: Kd gompertz (U)	198 951	-	-
OS: Kd gamma	425 075	-	-
TTD: IKd ja Kd log-logistinen (R)	526 422	353 977	489 466
TTD: IKd ja Kd: log-logistinen (U)	554 563	367 451	508 044
TTD: IKd ja Kd: gompertz (R)	296 237	205 382	284 588
Muut skenaariot			
Ei huomioida lääkehukkaa	321 977	198 863	288 656
Kd, IKd ja DKd: karfilsomibi 20/70 mg/m ² kerran viikossa	280 519	136 051	188 945

Liite 13. Fimean arviointiryhmän kustannusten arvioinnissa käytetyt lääkkeiden hinnat.

Lääkeaine	Valmiste	Pakkaus- koko	Hinta / pakkaus (€) ^a
Bortetsomibi (s.c.)	Bortezomib stada 2,5 mg	1,4 ml	215,00
Daratumumabi (i.v.)	Darzalex inf konsentr. 100 mg/ml	1 ml	486,81
	Darzalex inf konsentr. 400 mg/ml	1 ml	1947,24
Deksametasoni (p.o.)	Dexametason Abcur 4mg tabl	20 tabl	31,09
Elotutsumabi (i.v.)	Empliciti (i.v.) 400 mg/ml	1 ml	1715,80
Isatuksimabi (i.v.)	Sarclisa 20 mg/ml	5 ml	558,04
	Sarclisa 20 mg/ml	25 ml	2790,19
Karfiltsomibi (i.v.)	Kyprolis 10 mg/ml	1 ml	225,76
	Kyprolis 30 mg/ml	1 ml	677,29
	Kyprolis 60 mg/ml	1 ml	1354,58
Lenalidomidi (p.o.)	Revlimid 25 mg	21 tabl	5742,67
Pomalidomidi (p.o.)	Imnovid 4mg	21 tabl	9396,04

^a Valmisteiden hinnat haettu Lääkkeet ja hinnat -tietokannasta 1.4.2021. Hinnat ilmoitettu verottomina tukkumyyntihintoina (i.v.) tai verottomina vähittäismyyntihintoina (p.o.).

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

fimea

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

ISBN 978-952-7299-26-5