



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
PL 55  
00034 FIMEA

21.10.2020

**SANOFI OY:N KOMMENTIT FIMEAN ARVIOINTIRAPORTTIIN KOSKIEN VALMISTETTA:**

SARCLISA® (isatuksimabi) 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Haluamme kiittää Fimeaa tehdystä arviointiraportista koskien isatuksimabi-yhdistelmähoitoa relapsoituneen ja refraktoituneen multippleli myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet ainakin kahta aiempaa hoitoa sisältäen lenalidomidia sekä proteasomin estäjää. Olemme samaa mieltä arviointiraportin keskeisestä sisällöstä ja haluamme osaltamme avata lisää sekä korostaa muutamia arvioinnin kannalta merkittäviä kohtia.

1. Isatuksimabin hoidollinen arvo

Multippleli myelooma on etenevä, parantumaton verisyöpä, johon ei ole parantavaa hoitoa. Se on relapsoiva-remittoiva sairaus, mikä tarkoittaa, että potilaat kokevat jaksoja, jolloin tauti on aktiivinen ja aiheuttaa hoitoa vaativia oireita, sekä remissioita, joissa aktiivista tautia kuvaavat parametrit eivät ylitä niille asetettuja raja-arvoja. Nykyisten hoitokäytäntöjen mukaan hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee hoidon toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Taudin edetessä myeloomasta voi tulla refraktoitunut (vastustuskykyinen hoidolle), jolloin tarvitaan uusia hoitomuotoja taudin onnistuneeseen hallintaan ja viivästyttämään etenemistä mahdollisimman pitkään. (Kumar et al. 2012)

Joka kerta, kun syöpä muuttuu vastustuskykyiseksi uudelle hoidolle, se vähentää jäljellä olevien hoitovaihtoehtojen määrää. Taudin edetessä seuraavaan hoidon valintaan vaikuttavat useat tekijät, kuten potilaan ikä ja kunto, aiempi hoito ja vaste siihen sekä remission kesto. (Suomen Myeloomaryhmä 2019) Tällöin uudet kohdennetut lääkeyhdistelmät, jotka sisältävät useita toimintamekanismeja, ovat tärkeitä jäljellä olevan tyydyttämättömän hoitotarpeen ratkaisemiseksi ja potilaan tautivapaan elossaoloajan pidentämiseksi.

Isatuksimabi on uusi lääkeaine, jota käytetään yhdessä pomalidomidin kanssa, potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidi- että bortetsomibihoito, eli 3L+ linjassa. Näkemyksemme mukaan isatuksimabihoitoa on perusteltua arvioida erikseen sekä potilasjoukossa, joka on saanut vähintään kahta aikaisempaa hoitoa (3L+), että potilasjoukossa, joka on saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa (4L+), sillä myöhemmissä linjoissa on tyypillisesti suurempi hoidollinen tarve ja hoitovaihtoehtojen puute, jolloin uusien hoitomahdollisuuksien tarve korostuu. Isatuksimabille on jo

tunnistettu selkeä kliininen tarve erityisesti potilailla, jotka ovat läpikäyneet jo muut saatavilla olevat lääkehoidot ja heidät on todettu refraktaareiksi kyseisille hoidoille.

Iso-Britannian National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on julkistanut 15.10.2020 suosituksensa isatuksimabin käytöstä. NICE puoltaa isatuksimabin käyttöä relapsoituneen ja refraktoituneen multippeli myelooman hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet lenalidomidia ja proteasomin estäjää ja, kun potilas on jo käyttänyt kolme aiempaa hoitolinjaa (4L) ja, kun valmisteesta on tehty taloudellinen sopimus hinnan osalta. (NICE Guidance 2020, ID1477)

Tällä hetkellä relapsoituneille ja refraktaarisille multippeli myeloomaa sairastaville potilaille on tarjolla rajoitetusti hoitoja, etenkin taudin myöhemmässä vaiheessa. NICE:n päätös suositella isatuksimabia relapsoituneen ja refraktoituneen multippeli myelooman hoitoon osaltaan vahvistaa, että tämä vaikeasti hoidettava potilasryhmä voi hyötyä uuden hoidon saatavuudesta, jonka on osoitettu pidentävän tautivapaata elinaikaa.

## 2. Isatuksimabin kustannusvaikuttavuusanalyysi

Kustannusvaikuttavuusmalli ja siitä tehty perusanalyysi perustuvat satunnaistettuun, avoimeen faasi III tutkimukseen (ICARIA-MM, Sanofi CSR). Perusanalyysissa verrattiin IsaPd- ja Pd -yhdistelmähoitoja listahinnoilla mallinnettuna. Skenaarioanalyysi tehtiin epäsuoran vertailutiedon perusteella EPd-yhdistelmähoidon faasi II –tutkimuksesta. Suomalaisten hoitokäytäntöjen perusteella IsaPd-hoitoa käytettäisiin samalla tavalla kuin Pd-hoitoa tämän hetken kliinisessä käytännössä.

### 2.1 Elossaoloaika

Kustannusvaikuttavuusanalyysissa potilasjoukolla, joka oli saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa (4L+), oli keskimäärin pidempi elossaoloaika (Overall Survival, OS) verrattuna potilasjoukkoon, joka oli saanut vähintään kahta aikaisempaa hoitoa (3L+). Kuten Fimea toteaa arviointiraportissaan: *“parempaa tulosta 4L+ potilasjoukossa selittää se, että OS-todennäköisyyksien ekstrapolaatioissa oli suurempi ero IsaPd- ja Pd-ryhmien välillä 4L+ potilasjoukossa verrattuna 3L+ potilasjoukkoon (kuvio 7 ja liitekuvio 6C). Lisäksi ekstrapoloinnissa käytettiin eri jakaumia: 4L+ potilasjoukolle käytettiin lognormaalia jakaumaa ja 3L+ potilasjoukolle eksponenttijakaumaa.”*

Potilasjoukon, joka oli saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa (4L+) mallinnus perustuu ICARIA-MM-tutkimuksen OS-tuloksiin. Sitä vastoin potilasjoukon, joka oli saanut vähintään kahta aikaisempaa hoitoa (3L+) mallinnus perustuu ITT-analyysin (ITT = Intent-to-Treat) OS-tuloksiin. Eroa tuloksissa selittää muun muassa se, että Pd-vertailuhoitoa saaneiden potilaiden tulos kokonaiselossaoloajan pidentymisessä oli alempi potilasjoukossa, joka oli saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa (4L+) suhteessa potilasjoukkoon, joka oli saanut vähintään kahta aikaisempaa hoitoa (3L+). Sitä vastoin IsaPd-hoitoa saaneilla potilailla OS-tulokset olivat hyvin samansuuntaisia molemmissa potilasjoukoissa (3L+ sekä 4L+). Tämän

seurauksena kokonaiselossaoloajassa oli suurempi ero IsaPd- ja Pd-hoitojen välillä potilasjoukossa, joka oli saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa (3L+), mikä vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin. Ekstrapoloinnissa käytetyillä jakaumilla on myös hieman vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan ja siten tuloksiin. Mallinuksissa käytettiin jakaumia, joilla oli tilastollisin kriteerein ja visuaalisen tarkastelun perusteella paras sovitte, mikä on linjassa NICE:n suositusten kanssa jakauman valinnasta.

## 2.2 Hoidon kesto

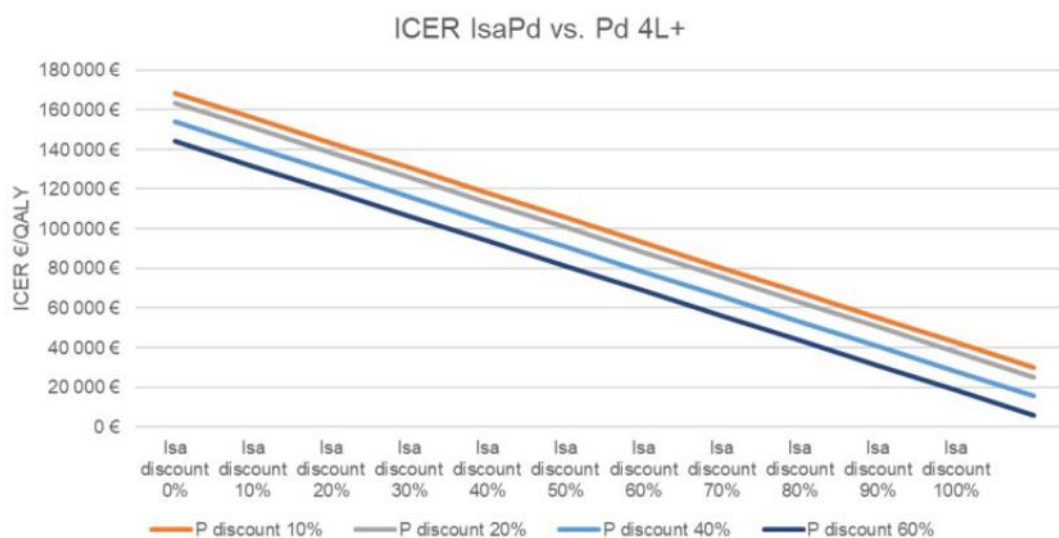
Fimea on arviointiraportissaan todennut, että *“mallinnuksen perusteella osa potilaista käyttää IsaPd-hoitoa hyvin pitkään, jopa yli viisi vuotta. Tämä ekstrapolaation tulos ei välttämättä vastaa hoidon toteutusta käytännössä, minkä takia myyntiluvan haltijan arvio IsaPd-hoidon keskimääräisestä kustannuksesta voi olla ylimitoitettu. Ekstrapolaatio perustuu ICARIA-MM-tutkimuksen havaintoihin, jossa hoidon keston mediaani oli 41 viikkoa IsaPd-ryhmässä.”*

Aika hoidon lopettamiseen mallinnettiin ICARIA-MM-tutkimuksen perusteella TTD-käyrillä (TTD = Time to Discontinuation). ICARIA-MM-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli IsaPd-ryhmässä 41 viikkoa ja Pd-ryhmässä 24 viikkoa. Näistä havainnoista muodostetuista Kaplan-Meier-käyristä ekstrapoloitiin eri jakaumia, joihin liittyvää epävarmuutta havainnoitiin herkkyyssanalyysissä. Perusanalyysissä käytettiin eksponenttijakaumaa, joka oli valittu tilastollisten kriteerien ja visuaalisen tarkastelun perusteella.

On myös hyvä huomioida, että vain hyvin pieni osa potilaista käytti mallinnuksen mukaan IsaPd-hoitoa niin pitkään kuin viisi vuotta. Mallinnuksen perusanalyysin mukaan esimerkiksi 3 vuoden IsaPd-hoidon keston saavutti vain noin 8–9 % potilaista potilasryhmästä riippuen (Fimean arviointiraportti Kuvio 8 ja liitekuvio 6D). Mallinnusmenetelmä on konservatiivinen, ja kuten Fimea toteaa, ekstrapolaation tulos voi erota hoidon toteutuksesta ja keskimääräisestä kustannuksesta käytännössä.

## 2.3 Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset

Kuten Fimeakin toteaa arviointiraportissaan, IsaPd-yhdistelmähoitoon kustannusvaikuttavuuteen vaikuttavat suurelta osin lääkekustannukset, joiden arvioinnissa ei ole huomioitu sairaala-alennuksia. Tarvittavan alennuksen suuruus riippuu myös pomalidomidin alennuksesta, joka on määritelty ehdollisen korvattavuuden taloudellisessa sopimuksessa. Alla olevassa arviointiraportin kuviossa 14. (s. 31) on esitetty miten isatuksimabin ja pomalidomidin mahdolliset alennukset vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen potilasjoukossa, jossa potilaat ovat saaneet vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa (4L+).



Kuvio 14. Isatuksimabin ja pomalidomidin alennusten vaikutus kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen 4L+ hoitolinjassa (perusanalyysi B). Lähde: vastaukset Fimean lisäkysymyksiin 8\_2020.

Listahintojen käyttäminen kustannusvaikuttavuusanalyysissä ei anna todellista kuvaa valmisteen taloudellisesta arvosta, sillä myyntiluvan haltijalla on usein mahdollisuus sitoutua luottamukselliseen sopimushintaan sekä tarvittaessa solmia hallitun käyttöönoton sopimuksia. Sanofilla on valmius neuvotella erilaisista mahdollisuuksista saada isatuksimabihoito siitä eniten hyötyvien potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

### 3. Potilasmäärä ja budjettivaikutus

Olemme samaa mieltä Fimean arviointiryöryhmän kanssa myös siitä, että potilasmäärien arviointiin ja sen perusteella laskettavaan budjettivaikutukseen liittyy huomattavaa epävarmuutta. Potilasmääriin vaikuttavat eri multippeli myelooman hoitoon tarkoitettujen valmisteiden käyttötavat. Markkinoille tulee uusia hoitoja ja valmisteiden sairaalasopimukset ja kliininen näyttö vaikuttavat valmisteiden todelliseen käyttöön, mikä tekee markkinasta hyvin muuttuvan. Budjettivaikutusanalyysimme on siihen liittyvien epävarmuustekijöiden takia konservatiivinen, ja on todennäköistä, että potilasmäärä IsaPd-hoidolle olisi todellisuudessa esitettyä pienempi.

Esitämme alla budjettivaikutusanalyysin tulokset rajaamalla budjettivaikutuksen arvioinnin neljänestä hoitolinjasta eteenpäin. Tämän rajauksen seurauksena IsaPd-hoitoa mahdollisesti saavien potilaiden määrä jää huomattavasti pienemmäksi kuin kolmannen tai myöhemmän hoitolinjan kohdalla. Analyysissä on muilta osin käytetty vastaavia oletuksia kuin Fimealle aiemmin toimitetussa analyysissä. Potilasmäärät 4L+ linjoissa olisivat 10 (vuosi 1), 19 (vuosi 2) ja 29 (vuosi 3) potilasta vuodessa. Potilasjoukolle 4L+ tehdyn budjettivaikutusanalyysin perusteella IsaPd-hoidon käytöstä aiheutuu 0,8 M€ lisäkustannus ensimmäisenä

vuonna, 1,8M€ toisena vuonna ja 3,1 M€ kolmantena vuonna, mikä on huomattavasti vähemmän verrattuna alkuperäiseen arviointiin kolmannelta hoitolinjasta eteenpäin (2,7 M€ lisäkustannus ensimmäisenä vuonna; 6,2 M€ toisena vuonna ja 9,9 M€ kolmantena vuonna).

Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että analyysi on mallinnettu listahinnoin, eikä sairaala- alennuksia ole huomioitu. Vaikka budjettivaikutusanalyysi ei näin ollen anna todellista kuvaa budjettivaikutuksesta, antaa rajatumpi analyysi viitteitä siitä, miten potilasmäärän muutos vähentää budjettivaikutusta. Kuten Fimea arviointiraportissaan toteaa, uusien hoitovaihtoehtojen markkinoille tulo voi lisätä hintakilpailua multippeli myelooman hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden välillä ja sillä voi olla merkittävä vaikutus sairauden hoidon budjettivaikutukseen.

Multippeli myelooma on vakava sairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Lääkekustannuksia arvioitaessa tulisi miettiä myös multippeli myelooman hoidon kokonaisuutta ja huomioida muun muassa remissiovaiheiden kesto sekä hoidon pitkäaikaisvaikutukset, jolloin myös relapsoitumisen todennäköisyyden vähäiselläkin pienentämisellä voi olla suuri vaikutus. Lääkekustannusten osalta Sanofilla on valmius neuvotella sairaanhoitopiirien kanssa hallitun käyttöönoton sopimuksista ja erilaisista mahdollisuuksista, joilla multippeli myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon saadaan uusi lääkevalmiste taloudellisesti kestävällä tavalla.

Ystävällisin terveisin  
Sanofi Oy

Katariina Pousar  
Market Access Manager  
[katariina.pousar@sanofi.com](mailto:katariina.pousar@sanofi.com)

Jenni Vuola  
Toimitusjohtaja  
[jenni.vuola@sanofi.com](mailto:jenni.vuola@sanofi.com)



Lähteet:

Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57.

National Institute for Health and Care Excellence. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477]. Saatavilla (haettu 19.10.2020): <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10448/documents/html-content-3>

Sanofi. Clinical Study Report (CSR): A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 2019

Suomen myeloomaryhmä. Myelooman hoitosuositus 2019. Saatavilla (haettu 1.10.2020): [https://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/myeloomaryhman\\_hoitosuositus\\_2019\\_1.pdf](https://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/myeloomaryhman_hoitosuositus_2019_1.pdf)