

IKd- ja KdD-hoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Yhteenveto Fimean HTA-arvioinneista

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
12/2021

IKd- ja KdD-hoito uusiutuneen multipplein myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 12/2021

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 978-952-7299-27-2
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7135 (painettu, poista, jos ei paineta)
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Wikman

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

Ulla Härkönen

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

Jarno Kotajärvi

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

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
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
arviointin 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	4
Resumé	4
Abstract	4
1. Johdanto	5
2. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	6
2.1. Arvioinneissa huomioidut tutkimukset	6
2.2. Kliininen vaikuttavuus.....	6
2.3. Epäsuora vertailu IKd- ja KdD-hoitojen välillä.....	6
2.4. Turvallisuus.....	7
3. Kustannusvaikuttavuus	8
4. Kustannukset ja potilasmäärä	10
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset.....	10
4.2. Potilasmääräarvio	11
5. Kooste muiden maiden arvioinneista ja kannanotoista	12
6. Pohdinta ja johtopäätökset	14
Lähteet	15

Tiivistelmä

Wikman E, Härkönen U, Kotajärvi J, Kiviniemi V. IKd- ja KdD-hoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 12/2021. 16 s. ISBN 978-952-7299-27-2.

Avainsanat: isatuksimabi, daratumumabi, deksametasoni, karfiltsomibi, kustannukset, kustannusvaikuttavuus, multippeli myelooma

Fimea on julkaissut erilliset arviointiraportit kahdesta uusiutuneen multippelin myelooman hoitoon tarkoitettusta yhdistelmähoidosta. IKd-hoito koostuu isatuksimabista, karfiltsomibista ja deksametasonista. KdD-hoito koostuu karfiltsomibista, deksametasonista ja daratumumabista. Tässä yhteenvedossa esitetään lyhyesti hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin tulokset näihin kahteen yhdistelmähoitoon liittyen. Lisäksi tuloksia verrataan toisiinsa soveltuvin osin.

Resumé

Wikman E, Härkönen U, Kotajärvi J, Kiviniemi V. IKd och KdD vid behandlingen av recidiverat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 12/2021. 16 s. ISBN 978-952-7299-27-2.

Nyckelord: isatuximab, daratumumab, dexametason, carfilzomib, kostar, kostnadseffektiv, multipelt myelom

Fimea har publicerat separata utvärderingsrapporter om två kombinationsbehandlingar avsedda för behandling av recidiverande multipelt myelom. IKd-behandlingen består av isatuximab, carfilzomib och dexametason. KdD-behandlingen består av carfilzomib, dexametason och daratumumab. I den här resumén presenterar vi kort resultaten av den terapeutiska och ekonomiska utvärderingen av de här två kombinationsbehandlingarna. Resultaten jämförs dessutom med varandra i tillämpliga delar.

Abstract

Wikman E, Härkönen U, Kotajärvi J, Kiviniemi V. IKd and KdD in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 12/2021. 16 p. ISBN 978-952-7299-27-2.

Keywords: isatuximab, daratumumab, carfilzomib, dexamethasone, costs, cost-effective, multiple myeloma

Fimea has published separate assessment reports on two combination therapies indicated for the treatment of relapsed multiple myeloma. The IKd therapy consists of isatuximab, carfilzomib and dexamethasone. The KdD therapy consists of carfilzomib, dexamethasone and daratumumab. This summary provides a brief overview of the results of the assessment of therapeutic and economic value related to these two combination therapies. In addition, the results are compared to one another where applicable.

1. Johdanto

Tässä yhteenvedossa esitetään lyhyesti hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin tulokset IKd- ja KdD-hoitoihin liittyen. Lisäksi näiden kahden yhdistelmähoiton tuloksia verrataan toisiinsa soveltuvien osin. Yksityiskohtaiset perustelut tässä yhteenvedossa esitettyihin tuloksiin löytyvät varsinaisista arviointiraporteista (1, 2).

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselulit alkavat lisääntyä luuytimessä. Kyseessä on nykyhoidoin parantumaton sairaus. Myelooman hoidot ovat kuitenkin kehittyneet, ja nykyisin tautia voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja näin pyrkiä pitämään tauti kontrollissa. Hoitovaihtoehtoja on kuvattu esimerkiksi Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksessa (3), ja niitä referoidaan myös Fimean arviointiraporteissa (1, 2).

Tässä yhteydessä keskitytään tarkastelemaan isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin (IKd) sekä karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin (KdD) yhdistelmähoitoja multippelin myelooman hoidossa. Arvioinnin kohteena olevat käyttöaiheen laajennukset ovat:

- isatuksimabi yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa (IKd) sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
- karfiltsomibi yhdistelmänä daratumumabin ja deksametasonin kanssa (KdD) sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa

IKd ja KdD ovat toistensa vertailuhoitoja. Lisäksi arvioinnissa käytettyjä vertailuhoitoja olivat:

- Karfiltsomibi + deksametasoni (Kd)
- 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)

2. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

2.1. Arvioinneissa huomioidut tutkimukset

IKd-hoidon osalta tutkimusnäyttö perustuu pääasiassa IKEMA-tutkimukseen (4) ja KdD-hoidon osalta CANDOR-tutkimukseen (5, 6). Kumpikin ovat satunnaistettuja, sokkouttamattomia faasin III tutkimuksia, joissa vertailuhoitona oli karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito (Kd).

Tutkimuksiin rekrytoitiin aikuispotilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multipple myelooma ja jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Potilaiden sisäänotto- ja poissulkukriteerit olivat lähes samankaltaiset IKEMA- ja CANDOR-tutkimuksissa. Myös muilta osin tutkimuksen toteutustapa oli samankaltainen, eikä potilaiden ominaispiirteissä ollut suuria eroja tutkimusten välillä. Kummassakin tutkimuksessa elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli ensisijainen tulosmuuttuja.

2.2. Kliininen vaikuttavuus

Yhteenveto CANDOR- ja IKEMA-tutkimusten keskeisistä tuloksista on esitetty **taulukossa 1**. Sekä IKd- että KdD-hoito näyttäisi pidentävän elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) Kd-hoitoon verrattuna. Elossaoloaikaa (OS) koskevat tulokset ovat keskeneräiset kummassakin tutkimuksessa.

Kokonaisvasteosuuksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa IKd- ja Kd-hoidon välillä. Toissijaisten muuttujien hierarkian vuoksi muita IKEMA-tutkimuksen hoitovastetuloksia voidaan tarkastella vain kuvailevassa tarkoituksessa, eikä niiden tilastollisesta merkitsevyydestä ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä. CANDOR-tutkimuksessa ei ollut hierarkkista asetelmaa muuttujien välillä, ja KdD-hoidon hoitovastetulokset näyttävät suotuisilta Kd-hoitoon verrattuna.

2.3. Epäsuora vertailu IKd- ja KdD-hoitojen välillä

IKd- hoitoa ja KdD-hoitoa on kliinisissä tutkimuksissa verrattu vain Kd-hoitoon. Niitä ei ole verrattu suoraan toisiinsa eikä muihin hoitovaihtoehtoihin. Sekä isatuksimabin että karfiltsomibin myyntiluvan haltija toimittivat Fimean arviointia varten epäsuoran vertailun. Vertailut olivat menetelmiltään hyvin erilaiset ja niissä oli osittain erilaiset vertailuhoidot. Fimea teki myös oman epäsuoran vertailun, jossa KdD-hoitoa verrattiin IKd-hoitoon. Vertailu tehtiin Bucherin menetelmän mukaisesti, eikä PFS-tuloksissa todettu eroa näiden kahden hoitovaihtoehdon välillä (epäsuoran vertailun hasardisuhde 1,19; 95 %:n LV 0,72–1,95). Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin tunnettuja epävarmuustekijöitä.

Taulukko 1. Yhteenveto CANDOR- ja IKEMA-tutkimusten tuloksista, primaarianalyysit (4, 7, 8).

Tulosmuuttuja	CANDOR-tutkimus		IKEMA-tutkimus	
	KdD (n=312)	Kd (n=154)	IKd (n=179)	Kd (n=123)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	110 (35,3)	68 (44,2)	48 (26,8)	55 (44,7)
PFS-mediaani, kuukautta	Ei saavutettu	15,8	Ei saavutettu	19,2
Hasardisuhde, HR (95 % LV)	0,63 (0,46–0,85)		0,53 (0,36–0,79)	
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Kuolemia, n (%)	59 (18,9)	36 (23,4)	31 (17,3)	25 (20,3)
Vasteosuudet				
Kokonaisvasteosuus ^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.

2.4. Turvallisuus

CANDOR-tutkimuksen perusteella daratumumabin lisääminen karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon näyttää lisäävän haittatapahtumia. CANDOR-tutkimuksessa KdD-ryhmässä havaittiin enemmän minkä tahansa asteisia haittatapahtumia, ≥ 3 . asteen haittatapahtumia, vakavia haittatapahtumia sekä kuolemaan johtaneita haittatapahtumia verrattuna Kd-ryhmään. Näihin tuloksiin voi osittain vaikuttaa hoidon pidempi kesto KdD-ryhmässä.

IKEMA-tutkimuksessa 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. Hoidon kesto oli IKd-ryhmässä pidempi kuin Kd-ryhmässä. Kun yksittäisten haittojen ilmaantuvuus suhteutettiin altistus aikaan eli potilasvuosiin, seuraavien haittojen ilmaantuvuus oli edelleen yleisempää IKd-ryhmässä: infuusioreaktiot, hypertensio, ylähengitystieinfektio, uupumus, bronkiitti ja oksentelu.

3. Kustannusvaikuttavuus

Sekä isatuksimabin että karfilsomibin myyntiluvan haltija toimittivat Fimean arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin. Tässä yhteenvedossa tarkastellaan IKd- ja KdD-hoitojen kustannusvaikuttavuutta verrattuna Kd-hoitoon.

Molemmat kustannusvaikuttavuusmallit perustuivat faasin III tutkimuksiin (IKEMA ja CANDOR). Mallien rakenne oli samankaltainen eli molemmat olivat ositettuja elinaikamalleja, aikahorisontilla elinaika. Lisäksi potilaiden keskimääräinen ikä, paino ja ihon pinta-ala olivat molemmissa tapauksissa mallinnuksen alussa samankaltaiset. Molempien myyntiluvan haltijoiden esittämien mallinnusten tulokset on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Myyntiluvan haltijoiden esittämät kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

Hoito	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER	
	€	LY	QALY	€	LY	QALY	€/LY	€/QALY
Isatuksimabin myyntiluvan haltijan esittämät tulokset								
IKd	920 804	7,06	5,49	-	-	-	-	-
Kd	429 011	5,32	4,15	491 793	1,74	1,33	282 682	368 631
Karfilsomibin myyntiluvan haltijan esittämät tulokset								
KdD	596 115	7,94	5,83	-	-	-	-	-
Kd	341 853	6,01	4,29	254 261	1,93	1,53	131 786	165 854

Taulukosta 2 nähdään, että IKd-hoitoa saavien potilaiden absoluuttiset kustannukset ovat noin 1,5-kertaiset verrattuna KdD-hoitoa saavien potilaiden kustannuksiin. Sen sijaan KdD-hoitoa saavien potilaiden mallinnetut terveyshyödyt (LY, QALY) ovat suuremmat kuin IKd-hoitoa saavien. Erot myyntiluvan haltijoiden kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksissa johtuvat pääosin mallinuksissa tehdyistä oletuksista ja erilaisista parametrivalinnoista erityisesti OS- ja PFS-tulosten sekä hoidon keston ekstrapoloinnin suhteen. Tulosten erot eivät tarkoita, että hoitojen kustannusvaikuttavuus olisi välttämättä kovin erilainen tai näin olisi syytä olettaa. Erot kuvaavat enemmänkin mallinuksiin liittyvää epävarmuutta ja valintojen vaikutusta lopputuloksiin.

IKd-analyysissä pitkän aikavälin OS-ekstrapolaatiot johdettiin IKEMA-tutkimuksen tuloksista. Fimean arviointiryhmä piti tätä lähestymistapaa uskottavana, vaikka siihen liittyi epävarmuutta johtuen tutkimuksen lyhyestä seuranta-ajasta (noin 21 kuukautta).

KdD-analyysissä Kd-hoidon elossaoloaika koskevassa mallinuksessa käytettiin ensimmäisten 54 kuukauden ajalta tietoja ENDEAVOR-tutkimuksesta ja 54 kuukauden jälkeen yhdysvaltalaisesta SEER-rekisteriaineistosta. Tämän jälkeen KdD-hoitoa saavien ekstrapolaatiot mallinnettiin hasardisuhteen (Kd vs. KdD) avulla. Kd-hoidon mallinnuksen johtaminen ENDEAVOR-tutkimuksesta CANDOR-tutkimuksen sijaan sekä näiden kahden tutkimuksen potilaspopulaatioiden eroavaisuudet lisäävät epävarmuutta erityisesti KdD-hoidon mallinuksessa. Fimean arviointiryhmä esitti KdD-arvioinnissa kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset, jossa elossaoloajan mallinnus pohjautui pelkästään CANDOR-tutkimuksen tietoihin (ICER 303 000 €/QALY). Vaikka tähänkin arvioon liittyy epävarmuutta johtuen CANDOR-tutkimuksen lyhyestä seuranta-ajasta (noin 28 kuukautta), Fimean arviointiryhmän mukaan suoraan CANDOR-tutkimuksen perusteella

tehty OS-ekstrapolaatio kuvastaa kohdepopulaatiota paremmin kuin ENDEAVOR-tutkimuksesta ja SEER-aineistosta johdettu OS-mallinnus.

Myyntiluvan haltijoiden analyyseissä on suuri ero mallinnusten lopputulosten kokonaislääkekustannuksissa, mikä todennäköisesti johtuu hoidon keston erilaisesta mallinnuksesta. Hoidon keston mallinnetut jakaumat ovat kummassakin analyysissä johdettu CANDOR- tai IKEMA-tutkimusten tuloksista. IKEMA-tutkimuksessa hoidon keston mediaaniaika oli IKd-ryhmässä 80,0 viikkoa ja Kd-ryhmässä 61,4 viikkoa. CANDOR-tutkimuksessa puolestaan hoidon keston mediaaniaika oli KdD-ryhmässä 79,3 viikkoa ja Kd-ryhmässä 40,3 viikkoa. IKd- ja KdD-hoitojen kestot olivat tutkimuksissa siis lähes samanpituisia, mutta Kd-hoitojen kestoissa oli eroja. KdD-analyysissä hoidon kesto oli mallinnettu erikseen karfilsomibille, deksametasonille ja daratumumabille, kun taas IKd-analyysissä oletettiin, että kaikki yhdistelmähoitoon kuuluvat lääkeaineet lopetetaan yhtä aikaa. Tämän takia aikaa IKd- tai KdD-yhdistelmähoidon lopettamiseen ei pystytä mallinnusten välillä vertaamaan.

IKd-analyysissä mallinnuksessa suurin osa saavutetuista terveysvaikutuksista muodostui ennen taudin etenemistä. Sen sijaan KdD-analyysissä KdD-ryhmässä lisä-QALYja muodostuu taudin etenemisen jälkeen enemmän kuin ennen taudin etenemistä. Suurin osa saavutetuista terveysvaikutuksista muodostui taudin etenemisen jälkeen potilailla, joiden tilaa seurattiin ilman aktiivista hoitoa.

4. Kustannukset ja potilasmäärä

4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

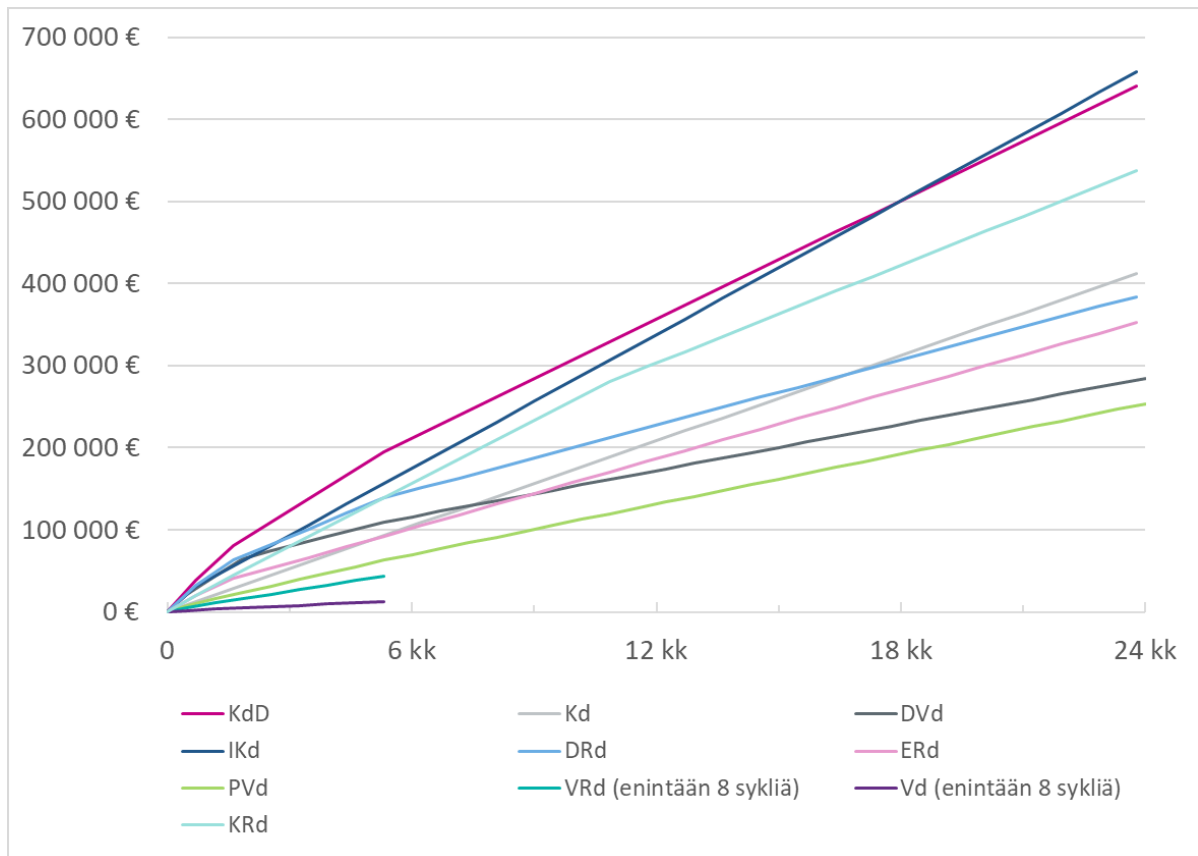
KdD- ja IKd-hoidot soveltuvat potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Kaikki Fimean näkökulmasta vaihtoehtoiset toisen hoitolinjan yhdistelmähoidot on esitetty **luvussa 1**. Fimea on arvioinut eri hoitovaihtoehtojen kokonaiskustannuksia kahden vuoden ajanjakson aikana potilaalle, jonka keskimääräinen paino on 76,84 kg ja ihon pinta-ala 1,87 m² (CANDOR-tutkimuksen potilaiden keskimääräiset ominaispiirteet (5) (**kuvio 1**)). Jos keskimääräisen potilaan paino olisi noin 75 kg, kuten IKEMA-tutkimuksessa, muutos vaikuttaisi ainoastaan painon mukaan annosteltavan daratumumabin kustannuksiin KdD-yhdistelmähoidossa. Tämänpainoiselle potilaalle KdD-yhdistelmähoidon kustannukset olisivat hieman pienemmät.

Arviossa ei huomioitu hoidon kestoa muuten kuin siltä osin, mitä lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa 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 (i.v.) tai verottomina vähittäismyyntihintoina (p.o.). Lääkekustannukset on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Käytettyjen pakkausten hinnat on esitetty arviointiraporteissa (1, 2). Arviossa oletettiin, että muiden kuin suun kautta annosteltavien lääkkeiden pakkauksista ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa.

Fimean arviossa annostelukustannus 170 €¹ oletettiin laskimoinfuusiona annettaville lääkkeille yhtä sairaalassa annettavaa infuusiota kohden (9). Jos sama päivänä annettiin useampi infuusio, ei näille laskettu erillisiä annostelukustannuksia.

Fimean arvion mukaan IKd-hoidon potilaskohtaiset vuosikustannukset ovat noin 330 000 € (**kuvio 1**). Vastaavasti KdD-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat ensimmäisenä vuonna noin 350 000 € ja toisesta vuodesta eteenpäin noin 290 000 € vuosittain (**kuvio 1**).

¹ HUS palveluhinnasto 2020: Uusintakäynti Hematologian osasto, Kolmiosairaala



Kuvio 1. Yhden potilaan kumulatiiviset kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) kuvattuna kahden vuoden ajalla. Hoidon kestoa ei ole huomioitu, muuten kuin valmisteyhteenvedossa esitetyin rajoituksin.

4.2. Potilasmääräarvio

Todennäköisesti KdD- ja IKd-hoitojen käyttö olisi suurinta toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa, vaikka estettä näiden käytölle myöhemmissäkin hoitolinjoissa ei ole. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan sekä KdD- että IKd-yhdistelmähoitojen karfiltsomibin sydäntoksisuus rajaa hoitoon soveltuvien potilaiden määrää. Molempien myyntiluvan haltijoiden sekä Fimean arvion mukaan noin puolet potilaista toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa olisi tällöin soveltuvia saamaan karfiltsomibia.

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijoiden potilasmääräarviot ovat todennäköisesti lähellä oikeaa suuruusluokkaa ja hoidettavia potilaita IKd- ja KdD:lla voisi vuosittain olla yhteensä noin 40–80. Mikäli hoidot otetaan käyttöön ja ne saavuttavat arvioitua suuremman markkinaosuuden toisen ja kolmannen linjan hoitoina, potilaita voi olla huomattavastikin enemmän.

5. Kooste muiden maiden arvioinneista ja kannanotoista

Taulukossa 3 on esitetty eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suositukset tai kannanotot. Tällä hetkellä alustava suositus IKd-yhdistelmähoidon käytöstä multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, on annettu ainoastaan Hollannissa. Vastaavasti ainoastaan Ranskassa on annettu myönteinen suositus KdD-yhdistelmähoidon käytöstä multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa, arviointia ei tehdä tai arviointi on vielä kesken.

Taulukko 3. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja kannanotoista. Tiedot haettu 17.6.2021.

Maa (arviointielin)	IKd	KdD
Englanti ja Wales (NICE)	Suosituksia ei valmistella (8.12.2020), sillä myyntiluvan haltija ilmoitti, ettei toimita materiaalia. (linkki)	Ei tietoa.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.	Ei tietoa.
Hollanti (Zorginstituut Nederland)	Alustava suositus IKd-hoidon kuulumisesta sairaalalääkkeiden peruspakettiin (basispakket) (11.2.2021). Käyttö edellyttää hinnanalennusta. (linkki)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.	HTA-arvioinnin tekemistä suositellaan. Arviointia ei ole vielä aloitettu (17.6.2021). (linkki)
Italia (AIFA)	Ei tietoa.	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Päätetty tehdä arviointi. Arvioitu valmistumisajankohta on syksyllä 2021. (linkki)	Ei tietoa.
Norja (Nyemetoder)	Ei tietoa.	Suosittelaa kustannus-hyötyanalyysin tekemistä (30.3.2020). (linkki)
Ranska (HAS)	Ei tietoa.	Myönteinen suositus KdD-yhdistelmähoidon käytöstä potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (12.5.2021). (linkki)
Ruotsi (TLV)	Todettu, että isatuksimabin terveystaloudellinen arviointi tärkeää (19.2.2020). Ei kuitenkaan koske nimenomaan IKd-yhdistelmähoitoa. (linkki)	Ei tietoa.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.	Ei tietoa.

Maa (arviointielin)	IKd	KdD
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.	Ei tietoa.
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi aloitettu (27.5.2021). (linkki)	Ei tietoa.

6. Pohdinta ja johtopäätökset

IKd- ja KdD-yhdistelmähoitojen vaikutuksia multipelin myelooman toisen linjan hoidossa Kd-hoitoon verrattuna on tutkittu faasin III tutkimuksissa IKEMA (IKd) ja CANDOR (KdD). Välianalyysien mukaan PFS-tulokset näyttivät molemmissa tutkimuksissa olevan suotuisia Kd-hoitoon verrattuna. OS-tulokset ovat keskeneräiset kummassakin tutkimuksessa.

Sekä IKd- että KdD-hoitoa on verrattu kliinisissä tutkimuksissa ainoastaan Kd-hoitoon. Fimean toteuttaman epäsuoran vertailun perusteella PFS-tuloksissa ei todettu eroa IKd- ja KdD-hoitojen välillä. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi tuloksia ei voida pitää yhtä luotettavina kuin suoraan vertailuun perustuvissa tutkimuksissa.

Molemmat IKd- ja KdD-yhdistelmähoidot ovat samankaltaiset sisältäen CD38-vasta-aineen yhdistettynä Kd-hoitoon. IKEMA- ja CANDOR-tutkimusten turvallisuustulokset ovat pääosin yhteneväisiä aiemmin tiedettyjen Kd- ja CD38-vasta-aineiden haittatapahtumien kanssa.

Molemmat myyntiluvan haltijat toimittivat Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusanalyysin. Analyysien tulokset olivat melko erilaisia keskenään, johtuen mallissa tehdyistä parametrivalinnoista ja oletuksista. Tulosten erot eivät tarkoita, että hoitojen kustannusvaikuttavuus olisi välttämättä erilainen. Fimea arvioi, että sekä IKd- että KdD-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde Kd-hoitoon verrattuna on listahinnoin noin 300 000–400 000 €/QALY. Tähänkin arvioon liittyy epävarmuutta johtuen mallinuksissa tehdyistä oletuksista.

Fimean arvion mukaan IKd-hoidon potilaskohtaiset vuosikustannukset ovat listahinnoin noin 330 000 €. Vastaavasti KdD-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat listahinnoin ensimmäisenä vuonna noin 350 000 € ja toisesta vuodesta eteenpäin noin 290 000 € vuosittain. Fimean arvion mukaan sekä IKd:lla että KdD:lla hoidettavia potilaita voisi olla yhteensä vuosittain noin 40–80. Mikäli hoidot otetaan käyttöön ja ne saavuttavat arvioitua suuremman markkinaosuuden toisen ja kolmannen linjan hoitoina, potilaita voi olla huomattavastikin enemmän.

Lähteet

1. Wikman E, Kotajärvi J, Härkönen U. Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2021. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2021.
2. Härkönen U, Wikman E, Kotajärvi J. Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2021. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2021.
3. Suomen Myeloomaryhmä. Myeloomaryhmän hoitosuositus 2021. 2021.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. EMA. Assessment report, isatuximab (Sarclisa). EMA/CHMP/186236/2021. Last updated 17.5.2021.
8. EMA. Assessment Report (EPAR), karfiltsomibi (Kyprolis). Päivitetty 28.1.2021. 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. HUS. Palveluhinnasto 2020. 2020.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, sans-serif font. The letter "f" is blue with a small pink horizontal bar at its top. The remaining letters "imea" are in a solid blue color.

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

ISBN 978-952-7299-27-2