

Pfizer Oy:n kommentti Fimean 19.4.2024 julkaisemaan arviointiraporttiin koskien ELREXFIO-valmisteen (elranatamabi) hoidollista ja taloudellista arviointia edenneen multippelin myelooman hoidossa.

Haluamme kiittää Fimeaa kattavasta raportista ja perusteellisesta perehtymisestä arvioinnin kohteena olevaan aiheeseen ja myyntiluvan haltijan toimittamaan aineistoon. Haluamme myös kiittää mahdollisuudesta kommentoida arviointiraporttia, jossa käsitellään ELREXFIO-valmisteen (elranatamabi) käyttöä monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vastaainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Haluamme nostaa arviointiraportista esille muutaman huomioitavan asian.

Elranatamabin kliininen teho ja turvallisuus sekä hoidollisen tarpeen arviointi Suomessa

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan elranatamabi on uusi tehokas hoitovaihtoehto teklistamabin rinnalle potilaille, joiden tauti etenee aiemmista, hyväksytyistä hoidoista huolimatta. Menossa olevat tutkimukset aikaisemmissa hoitolinjoissa tuonevat lisätietoa bispesifisten vasta-aineiden käyttökelpoisuudesta vertailuhoitoihin nähden. Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan pääosin samankaltaisia kuin muidenkin myelooman hoidossa käytettyjen lääkkeiden. Myyntiluvan haltija yhtyy Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyskseen elranatamabin kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta.

Fimea on raportin osiossa ”Arvioitava hoito ja terveysongelma” esittänyt lyhyesti tietoa terveysongelmasta (multippeli myelooma) Suomen syöpärekisteistä löytyviin tietoihin perustuen. Myyntiluvan haltija on toimittanut Fimealle arviontimateriaalin yhteydessä suomalaista tosielämän tietoa (RWD) multippelistä myeloomasta ja niihin liittyviä julkaisuja. Näitä ei kuitenkaan ole raportissa huomioitu. Myyntiluvan haltijan näkemyskseen mukaan Fimean sekä muiden sairaalalääkkeitä Suomessa arvioiven viranomaisten taholta on myyntiluvan haltijoille julkisesti esitetty toiveita suomalaisista tosielämän tukimuksista päätöksenteon tueksi, koskien arvioitavina olevia uusia hoitoja ja arvioitavaan sairauteen liittyvää tautitaakkaa. Kliinisen tarpeen arvioinnissa tulisi huomioida uusilla hoitovaihtoehtoilla potentiaalisesti saavutettavissa olevia hyötyjä suomalaisille potilaille suhteessa olemassa olevaan tutkimusnäyttöön.

Fimea esittää, että Suomen syöpärekisterin tietojen mukaan myelooman tai muun plasmaseläntaudin viiden vuoden suhteellisen elossaolo-osuuden luku oli noin 43 % vuosina 2019–2021. Esiitetty arvio sisältää näkemyksemme mukaan potentiaalisesti muitakin kuin arvioinnin kohteena olevia multippelia myeloomaa sairastavia potilaita, kuten kytevää myeloomaa sairastavia potilaita. Multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden elinajan ennusteen voidaan katsoa uusien hoitomuotojen myötä parantuneen Suomessa huomattavasti viimeisten vuosien aikana. Suomalaisessa tosielämän tietoon perustuvassa tutkimuksessa havaittiin, että viiden vuoden suhteellisen elossaolo-osuuden luku multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla kasvoi noin 35 %:sta vuosina 2005–2010 41 %:iin vuosina 2011–2015. (Toppila ym. 2021).

Myyntiluvanhaltija on materiaalissaan lisäksi viitannut äskettäin julkaistuun suomalaiseen rekisteridataan perustuvaan retrospektiiviseen kohorttitutkimukseen (Ruotsalainen ym. 2024), jossa selvitettiin multippelin myelooman ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä Suomessa vuosina 2015–2019. Tutkimuksessa selvitettiin myös äskettäin diagnosoituun multippeliin myeloomaan sairastuneiden aikuispotilaiden ominaisuuksia ja seurattiin potilaiden kokonaiselossaoloa sekä hoitoa vuoden 2020 loppuun saakka. Tutkimusaineisto, mukaan lukien tiedot potilaiden diagnooseista, hoidosta, lääkityksestä ja kuolleisuudesta, koostui valtakunnallisista rekistereistä, Suomen syöpärekisteristä ja sairaaloiden tietoaltaista saatavilla olevaan tietoon.

Tutkimuksen seuranta-ajalla havaitun kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli suomalaisilla äskettäin diagnosoiduilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla 4,5 vuotta. Potilaita, joille ei ollut tehty kantasolusiirtoa, ja jotka olivat iältään 70 vuotta tai nuorempia keskimääräinen OS oli 5,3 vuotta ja vastaavasti yli 70-vuotiaiden kohortissa 3,1 vuotta. Tutkimuksen mukaan multippelin myelooman ilmaantumishetkellä noin 20 % potilaista ei ollut vielä eläköitynyt. Myyntiluvanhaltijan Fimealle toimittamassa materiaalissa olleessa asiantuntijalausunnossa todetaan myös, että vaikka myelooman ennuste on hoitojen kehityksen myötä parantunut, edelleenkin karkeasti puolet potilaista kuolee viiden vuoden sisällä diagnoosista ja vastaavasti kolmannes vuoden sisällä diganoosin saatuaan.

Fimean arvioinnin aikana myyntiluvanhaltija toimitti Fimealle tietoa MagnetisMM-3-tutkimuksen päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 11.9.2023), jossa elranatamabihoidon seuranta-ajan mediaani potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BCMA-kohdennettua hoitoa oli 17,6 kuukautta (vaihteluväli 0,2–31,1 kk). Taudin etenemättömyysajan (PFS) mediaani oli 17,2 kuukautta (95 %:n LV 9,8-NE kk), objektiivinen vasteisuus (ORR) oli 61 % potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa BCMA-kohdennettua

hoitoa. Riippumattoman arviointiryhmän arvioimana potilaista, jotka eivät olleet saaneet aiempaa BCMA-kohdennettua hoitoa, täydellisen vasteosuuden (sCR+CR) saavutti 35,7 % potilaista, ja vähintään osittaisen hoitovasteen (PR) tai sitä paremman vasteen saavutti kaiken kaikkiaan 61 % potilaista. Kaikista vasteen saaneista potilaista täydellisen vasteen sai 58,6 % potilaista, täydellisen vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu 18 kuukauden seurannan jälkeen. MagnetisMM-3-tutkimuksen päivitetyllä seuranta-ajalla kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli elranatamabihoidolla 21,9 kuukautta (95% LV: 13,4–NE). Kokonaiselossaolon osalta tulee myös huomoida, että elranatamabihoidon kokonaiselossaoloajan tieto ei ole vielä kypsää, koska yli 50 % potilaista on edelleen elossa ja arvioitavana.

Elranatamabille hyväksytty ja arvioinnin kohteena oleva käyttöaihe on potilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Näkemyksemme mukaan elranatamabin kliinisissä tutkimuksissa saavutettuja tuloksia ja hoidolla potentiaalisesti saatavia hyötyjä suomalaisille multippelia myeloomaa sairastaville potilaille voidaan pitää kliinisesti erittäin merkittävänä. Arvioitavassa potilaspopulaatiossa tulee myös huomioida kliinisiin tutkimuksiin liittyvät eettiset kysymykset esimerkiksi lumehaaran sisällyttämisen osalta. MagnetisMM-3-tutkimuksessa potilaiden yleisin kuolemansyy on ollut edennyt taustasairaus. Sekä myyntiluvanhaltijan että Fimean arvion mukaan elranatamabin sisällyttäminen julkiseen palveluvalikoimaan tuo enemmän terveyshyötyjä ja potentiaalisesti huomattavia kustannussäästöjä verrattuna jo käytettävissä oleviin hoitovaihtoehtoihin verrattuna.

Kustannusvaikuttavuus:

Fimea on arvionut ansiokkaasti elranatamabin kustannusvaikuttavuutta myyntiluvanhaltijan toimittaman materiaalin perusteella sekä tehnyt oman perusanalyysin ja eri skenaarioanalyysjä. Myyntiluvanhaltijan toimittamat kustannusvaikuttavuusanalyysit sekä budjettivaikutuslaskelmat ovat perustuneet vertailuvalmisteista saatavilla olevaan kliiniseen tutkimusnäyttöön ja näihin perustuviin kaltaistettuihin epäsuoriin vertailuihin. Epäsuorien vertailuiden perusteella myyntiluvanhaltija on arvioinut vertailuvalmisteilla saatavia hyötyjä sekä hoidoista aiheutuneita kustannuksia suhteessa toisiinsa, terveystaloudellisia selvityksiä koskevia ohjeistuksia noudattaen.

Sekä Fimean että myyntiluvanhaltijan perusanalyysissä elranatamabi on ollut sekä vaikuttavampi että kustannuksia säästävä (dominoiva) hoitovaihto verrattuna teklistamabiin. Nykyhoitokäytäntöjä kuvaavaan Standard of Care (SoC)-hoitokoriin verrattuna

elranatamabihoito on tuottanut enemmän terveyshyötyjä hieman korkeammilla kustannuksilla. Näkemyksemme mukaan elranatamabin kustannusvaikuttavuus verrattuna SoC-hoitokoriin on Fimean ja myyntiluvanhaltijan perusanalysissä hyväksyttävällä tasolla.

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvanhaltijan toimittamien epäsuorien vertailujen tuloksiin liittyy epävarmuutta niiden rajoituksista johtuen, ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen tehoeron suhteen verrattuna teklistamabiin. Epäsuoriin vertailuihin liittyvistä epävarmuustekijöistä johtuen Fimean arviointiryhmä pitää uskottavampana tilannetta, jossa elranatamabin ja teklistamabin hoitovaikutus olisi samankaltainen johtuen niiden samankaltaisesta vaikutusmekanismista.

Johtuen eroavaisuuksista elranatamabitutkimuksen ja teklistamabitutkimuksen potilaspopulaatioissa, on myyntiluvanhaltijan suorittamissa epäsuorissa vertailuissa potilaat kaltaistettu vertailuhoitojen osalta mahdollisimman hyvin vastaamaan elranatamabitutkimuksen potilasjoukkoa. Näkemyksemme mukaan eri valmisteiden suhteellisen tehon yhtenäistäminen pelkän vaikutusmekanismin perusteella on vahvasti yksinkertaistava ja perustelematon oletus. Fimea on skenaarioanalyseissään myös yhtenäistänyt, vasten elranatamabista ja teklistamabista saatavilla olevaa tutkimusnäyttöä, valmisteiden suhteellisen annosintensiteetin, hoidon keston, kahden viikon välein annosteluun siirtymisen ajankohdan ja harvemmälle annostelulle siirtyvien potilaiden osuudet. Yhdenmukaistettaessa tutkimusasetelmaa teoreettisesti näin vahvasti tulisi näkemyksemme mukaan kriittisesti arvioida, onko vertailuvalmisteen teho ja turvallisuus enää verrannollinen kliinisissä tutkimuksissa saavutettujen tulosten kanssa ja kumpaa vertailuvalmistetta kyseinen oletus vertailuasetelmassa lähtökohtaisesti suosii. Näkemyksemme mukaan Fimean raportissa esittämät tulokset sekä kustannusvaikuttavuuden että budjettivaikutuslaskelmien osalta on arvioitu käyttäen elranatamabin kannalta mahdollisimman epäsuotuisia oletuksia, ja elranatamabin voidaan silti katsoa olevan vaikuttavampi ja resursseja säästävä hoidovaihtoehto terveydenhuollossa jo käytössä olevaan käyttöaiheeltaan vastaavaan vertailuhoitoon.

Budjettivaikutus:

Kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin annostuksiin tai hoidon kestoihin suhteessa tosielämän kliiniseen käytäntöön liittyy luontaisesti epävarmuutta, etenkin tilanteessa, jossa ei ole vielä muodostunut selvää arjen hoitokäytäntöä. Potilaiden hoito on yksilöllistä ja esimerkiksi hoidon keston voi kliinisessä arjessa vaikuttaa hoidolla saavutettu vaikuttavuus, mutta myös mahdolliset haittavaikutukset. Myyntiluvanhaltija haluaa kuitenkin nostaa esille, että Euroopan

myyntilupaviranomainen (EMA) on arvioidessaan valmisteiden myyntilupaa, arvioinut tavan, joilla hoitoja voidaan annostella tehokkaasti ja turvallisesti, hyöty/riskisuhde huomioiden. Tämä huomioidaan hoitovalmisteiden valmisteyhteenvedoissa mainituissa annosteluissa.

Fimean arvion mukaan *"Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa erityisesti hoitojen kesto sekä kahden viikon välein annosteluun siirtymisen ajankohta ja siirtyvien potilaiden osuus"* ja että: *"Fimean skenaariossa teklistamabia saavat potilaat siirtyvät Q2W-annosteluun kuuden kuukauden hoidon jälkeen olettaen, että potilaat saavat heti täydellisen tai sitä paremman vasteen ja vaste jatkuu hoidon ajan. Tämä oletus johtaa todennäköisesti kustannusten aliarvioon."*

EMA:n elranatamabille hyväksymän valmisteyhteenvedon mukaisesti

- potilaille, jotka ovat saaneet hoitoa vähintään 24 viikkoa ja jotka ovat saaneet hoitovasteen, annosväliä tulee muuttaa siten, että annos annetaan kerran kahdessa viikossa

EMA:n teklistamabille hyväksymän valmisteyhteenvedon mukaisesti

- potilaille, joilla on täydellinen tai sitä parempi vaste vähintään 6 kuukauden ajan, voidaan harkita pidempää antoväliä 1,5 mg/kg ihon alle joka toinen viikko

Myyntiluvan haltija yhtyy Fimean näkemykseen vertailuvalmisteen kustannusten aliarvioinnista joka toinen viikko (Q2W)-annosteluun tehtyihin oletuksiin liittyen. Fimean arvio elranatamabihoidon vuosittaisen budjettivaikutuksen olevan 165 000 euron lisäkustannuksesta 1,1 miljoonan euron kustannussäästöön. Haluamme painottaa, että ainoat Fimean arviot, joissa elranatamabi ei olisi terveydenhuollon kustannuksia säästävä hoitovaihtoehto perustuvat esitettyyn oletukseen, että kaikki vertailuhoidon aloittavat potilaat olisivat jo hoidon aloittaessaan täydellisessä tai sitä paremmassa hoitovasteessa ja että kaikki potilaat säilyttävät tämän vasteen puolen vuoden ajan. Oletuksen uskottavuutta suhteessa arvioinnin kohteena olevaan potilasjoukkoon voidaan kyseenalaistaa, sillä jo lähtökohtaisesti hoidoille soveltuvien potilaiden tulee valmisteille myönnettyjen käyttöaiheiden mukaisesti olla potilaita, joiden taudin on todettu/osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. On siis erittäin todennäköistä, että arvioitavassa populaatiossa potilaat eivät ole hoitoa aloittaessaan hoitovasteessa, täydellisessä hoitovasteessa tai sitä paremmassa vasteessa. Esimerkiksi elranatamabin MagnetisMM-3-tutkimuksessa havaittiin täydellisen tai sitä paremman hoitovasteen saavuttamisen mediaanin olleen 6,1 kuukautta. Teklistamabin MajesTEC-1-tutkimuksessa joka toinen viikko -annosteluun siirtyi 57,7 % potilaista mediaaniajassa 11,1 kuukautta.

Myyntiluvan haltijan mukaan asettamalla potilaiden siirtymisen joka toinen viikko -annostelun yhtäläiseksi eri ajankohdissa ja samansuuruisilla potilasosuuksilla on myös ristiriidassa Fimean arvion valmisteiden yhtäläisestä tehosta. Näkemyksemme mukaan esitetyllä skenaariollaan Fimea itse asiassa arvioi teklistamabin tehon paremmaksi kuin elranatamabin olettaen, että kaikki teklistamabihoidon aloittavat potilaat ovat täydellisessä tai sitä paremmassa vasteessa hoidon aloittaessaan ja säilyttäen vasteen yhtäjaksoisesti puoli vuotta. Myös hoitovasteen ja täydellisen hoitovasteen määritelmillä on sairaudessa jo lähekohtaisesti erilaiset kriteerit. Skenaario on myyntiluvan haltijan mukaan lisäksi ristiriidassa suhteessa Euroopan lääkeviranomaisen (EMA) arvion valmisteiden tehokkaasta ja turvallisesta annostelusta.

Elranatamabin tulevaisuuden käytön osalta myyntiluvan haltija haluaa nostaa esille, että elranatamabin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan parhaillaan myös neljän viikon välein tapahtuvalla annosvälillä, joka potentiaalisesti mahdollistaa tulevaisuudessa vielä kustannusvaikuttavamman hoidon sekä suuremmat kustannussäästöt verrattuna jo käytössä olevaan ja elranatamabia käyttöaiheeltaan vastaavaan vertailuvalmisteeseen verrattuna. Näkemyksemme mukaan elranatamabi on kuitenkin jo nykyisellään, valmisteelle hyväksytyssä käyttöaiheessa, terveydenhuollolle resursseja säästävä hoitovaihtoehto jo käytössä olevaan käyttöaiheeltaan vastaavaan vertailuhoitoon verrattuna.

Haluamme jatkaa yhteistyötä ja keskustelua uusien lääkehoitojen arviointia tekevien viranomaisten kanssa, jotta uusi, Euroopan myyntilupaviranomaisen tehokkaaksi ja turvallisesti arvioima multippelin myelooman hoitovaihtoehto saadaan suomalaisten potilaiden käyttöön.

Ystävällisin terveisin,

Mikko Kosunen

Sr HEOR Manager / Terveystalospäällikkö

Pfizer Oy

Hanna Wahlman

Tender Lead

Pfizer Oy

Lähteet:

Ruotsalainen ym. 2023. Recent trends in incidence, survival and treatment of multiple myeloma in Finland – a nationwide cohort study. Annals of Hematology (2024) 103:1273–1284.

Toppila ym. 2021. Characteristics and survival trends in Finnish multiple myeloma patients-a nationwide real-world evidence study. Ann Hematol. 2021;100:1779–1787.