



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
PL 55
00034 FIMEA

13.8.2021

SANOFI OY:N KOMMENTIT FIMEAN ARVIOINTIRAPORTTIIN KOSKIEN VALMISTETTA

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

Kiitämme Fimeaa tehdystä arviointiraportista koskien isatuksimabi, karfiltsomibi ja deksametasoni - yhdistelmähoitoa (IKd) relapsoituneen ja refraktoituneen multippeli myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

Olemme samaa mieltä arviointiraportin keskeisestä sisällöstä ja haluamme osaltamme vastata arvioinnin kannalta tärkeisiin kohtiin. Viittaamme vastineessamme myös Fimean samaan aikaan julkaisemaan yhteenvetoon IKd-hoidon ja karfiltsomibia, deksametasonia ja daratumumabia sisältävän yhdistelmähoidon (KdD) arvioinneista.

Alla esitämme yhteenvedon vastineemme keskeisestä sisällöstä:

- Avoimessa ja satunnaistetussa faasin III IKEMA-tutkimuksessa IKd-hoidon PFS-tulokset (elossaoloaika ennen taudin etenemistä) ovat suotuisat verrattuna karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon (Kd) (HR: 0,53; 95 % LV: 0,36–0,79). Fimea on arviointiraportissaan kommentoinut ryhmien välistä PFS-eroa, joka muodostuu tutkimusdatan perusteella vasta kahdeksannesta kuukaudesta alkaen. PFS-eron muodostuminen kahdeksannesta kuukaudesta alkaen johtuu Kd-haaran korkeasta vasteosuudesta ja tämän vasteen pysyvyydestä IKEMA-tutkimuksessa. Kuten aiemmassa ENDEAVOR-tutkimuksessa on osoitettu, vertailuhoito Kd on hyväksytty ja tehokas hoito – myös potilailla, joilla on huono sairauden ennuste ja sairauden odotetaan etenevän aiemmin. Näin ollen taudin etenemisosuuden odotettiin olevan alhainen IKEMA-tutkimuksessa ensimmäisten 8–9 kuukauden aikana myös vertailuhoidolla.
- Kokonaisvasteosuuksissa (ORR) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa IKd- ja Kd-hoidon välillä. Tilastollisesti ei-merkitsevä ero kokonaisvasteosuuksissa IKd- ja Kd-hoitojen välillä IKEMA-tutkimuksessa johtuu Kd-hoidon odotettua paremmasta kokonaisvasteosuudesta IKEMA-tutkimuksessa (83 %). CANDOR- ja ENDEAVOR-tutkimuksissa Kd-hoidon kokonaisvasteosuudet olivat 75 % ja 76 % (Dimopoulos ym. 2020; Dimopoulos ym. 2016). IKEMA-tutkimuksessa havaittiin Kd-vertailuhaarassa myös muilla toissijaisilla muuttujilla korkeampia tuloksia kuin CANDOR-tutkimuksessa raportoitiin.
- Fimea ei ole viitannut arviointiraportissaan IKEMA-tutkimuksen julkaisussa (Moreau ym. 2021) esitettyjen etukäteen määriteltyjen potilasryhmien alaryhmäanalyysiin. Alaryhmäanalyysit osoittavat, että eri potilasryhmät hyötyivät kliinisesti IKd-hoidosta.

- Fimea arvioi, että sekä IKd- että KdD-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde Kd-hoitoon verrattuna on listahinnoin noin 300 000–400 000 €/QALY. Sanofi jakaa Fimean näkemyksen siitä, että kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin liittyy epävarmuutta vielä epäkypsän tutkimustiedon takia sekä IKEMA- että CANDOR-tutkimuksissa, sillä tautivapaan elossaoloajan (PFS) ja kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania ei ole saavutettu IKd- tai KdD-hoidolla. Myöskään epäsuorassa vertailussa näiden hoitojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. Sanofi puoltaa Fimean päätelmää siitä, että kustannusvaikuttavuustulosten erot myyntiluvan haltijoiden laatimissa analyyseissa eivät tarkoita, että hoitojen kustannusvaikuttavuus olisi välttämättä erilainen.
- Kustannusvaikuttavuusanalyysi on toteutettu lääkkeiden listahinnoilla, mikä osaltaan johtaa suuriin ICER-arvioihin. Fimea toteaa johtopäätöksissään, että sekä isatuksimabin että karfiltsomibin hinnasta pitäisi saada huomattava alennus, jotta maksuhalukkuuden raja-arvo 100 000 - 50 000 EUR/QALY saavutettaisiin. Sanofi on halukas vuoropuheluun keinoista, joilla päätöksentekoon liittyvää epävarmuutta voidaan vähentää ja näin varmistaa suomalaisille multippeli myeloomaa sairastaville potilaille mahdollisuus uuden lääkehoidon käyttöön terveydenhuollon resurssit huomioiden.

1. Isatuksimabin hoidollinen arvo

Isatuksimabi ja hoidollinen tarve

IKEMA-tutkimuksessa IKd-hoito on osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi hoidoksi, josta potilaat hyötyvät. Immunomodulatoristen talidomidijohdannaisien ja proteasomi-inhibiittorien rinnalle myelooman hoitovaihtoehtoiksi on kehitetty spesifisiä vasta-aineita, joista CD38 vasta-aineet isatuksimabi ja daratumumabi ovat Suomen myeloomaryhmän arvion mukaan hoidollisesti samanarvoisia (Suomen Myeloomaryhmä 2021). Uusien hoitojen saaminen multippeli myelooman hoitovaihtoehtoiksi on ensiarvoisen tärkeää, kun kyseessä on hyvin monimuotoinen ja vaikeasti hoidettava sairaus, johon parantavaa hoitoa ei ole.

Isatuksimabi on monoklonaalinen CD38 vasta-aine, joka sitoutuu tiettyyn CD38-molekyylin epitooppiin myeloomasolun pinnalla. Tämä epitooppi on eri kuin se, johon toinen CD38 vasta-aine, daratumumabi, sitoutuu. Sitoutuessaan kohdemolekyyliinsä isatuksimabi estää sen eksoentsyymiaktiivisuutta ja aiheuttaa paitsi myeloomasolujen suoraa apoptoottista solukuolemaa, myös niiden antigeeniriippuvaista fagosytoosia ja sytotoksista solukuolemaa, sekä komplementtiriippuvaista sytotoksista solukuolemaa (Deckert ym. 2014; Martin ym. 2019). Lisäksi isatuksimabilla on hyödyllisiä immunomodulatorisia vaikutuksia.

Isatuksimabille on tunnistettu selkeä kliininen tarve erityisesti potilailla, jotka ovat refraktaareja lenalidomidille ja bortetsomibille, jotka ovat muiden lääkkeiden kanssa yhdistelminä Suomessa yleisimmin käytettyjä lääkkeitä myelooman hoitoon. Näille lääkkeille refraktaareille tai muuten soveltumattomille potilaille hoitovaihtoehtoja on entistä vähemmän, mikä korostaa uusien hoitovaihtoehtojen merkitystä. IKd-hoidon on todettu hyödyttävän myös hoidollisesti haastavampia potilasryhmiä, kuten munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita sekä korkean sytogeneettisen riskin tautia sairastavia potilaita. Korkean sytogeneettisen riskin tautia sairastavat potilaat ovat erityisen korkean hoitotarpeen ryhmä, sillä

geneettisten muutosten seurauksena sairaus on tässä ryhmässä tavallista aggressiivisempi ja uusiutuu nopeammin, eikä vastaa lääkehoitoon yhtä hyvin kuin matalamman riskin sytogenetiikan tauti.

Kliininen vaikuttavuus

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kd-hoitoon verrattuna

IKEMA-tutkimuksessa IKd-hoidon PFS-tulokset ovat suotuisat verrattuna Kd-hoitoon (HR: 0,53; 95 % LV: 0,36–0,79). Fimea on arviointiraportissaan kommentoinut ryhmien välistä PFS-eroa, joka muodostuu tutkimusdatan perusteella vasta kahdeksannesta kuukaudesta alkaen.

Kuten ENDEAVOR-tutkimuksessa on osoitettu, vertailuhoito Kd on hyväksytty ja tehokas hoito myös potilailla, joilla on huono sairauden ennuste ja sairauden odotetaan etenevän aiemmin (Dimopoulos ym. 2016). Tämän takia taudin etenemissuuden odotettiin olevan alhainen IKEMA-tutkimuksessa ensimmäisten 8–9 kuukauden aikana. Vastaava kahdeksan kuukauden viive PFS-eron muodostumisessa tutkimusryhmien välillä on nähtävissä myös KdD-hoidolla CANDOR-tutkimuksessa (Dimopoulos ym. 2020).

PFS-eron muodostuminen kahdeksannesta kuukaudesta alkaen johtuu Kd-haaran korkeasta vasteosuudesta ja tämän vasteen pysyvyydestä IKEMA-tutkimuksessa. Hoitovasteen keston mediaania ei ole saavutettu kummassakaan ryhmässä. Vasteen keston hasardisuhde 0,43 (95 %:n LV 0,27–0,67) tukee vahvasti IKd-hoidon pidempää hoitovastetta (Moreau ym. 2021). PFS-eron näkyminen kahdeksannesta kuukaudesta alkaen kuvastaa Kd-haaran tehokkuutta ja vahvistaa edelleen, että IKd-hoidon suotuisat PFS-tulokset eivät johdu heikosta vertailuhaarasta, vaan korkeasta hoitovaikutuksesta, joka saadaan lisäämällä isatuksimabi Kd-hoitoon.

Kokonaisvasteosuudet verrattuna Kd-hoitoon

Fimean mukaan kokonaisvasteosuuksissa (ORR) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa IKd- ja Kd-hoidon välillä. Lisäksi Fimea toteaa, että toissijaisten muuttujien hierarkian vuoksi muita IKEMA-tutkimuksen hoitovastetuloksia voidaan tarkastella vain kuvailevassa tarkoituksessa, eikä niiden tilastollisesta merkitsevyydestä ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä.

Tilastollisesti ei-merkitsevä ero kokonaisvasteosuuksissa IKd- ja Kd-hoitojen välillä IKEMA-tutkimuksessa johtuu Kd-hoidon odotettua paremmasta kokonaisvasteosuudesta IKEMA-tutkimuksessa (83 %) (Moreau ym. 2021). CANDOR- ja ENDEAVOR-tutkimuksissa Kd-hoidon kokonaisvasteosuudet olivat 75 % ja 76 % (Dimopoulos ym. 2020; Dimopoulos ym. 2016).

IKEMA-tutkimuksessa (Moreau ym. 2021) havaittiin Kd-haarassa myös muilla toissijaisilla muuttujilla korkeampia tuloksia kuin CANDOR-tutkimuksessa (Dimopoulos ym. 2020) raportoitiin: esimerkiksi erittäin hyvä osittainen hoitovaste tai sitä parempi hoitotulos (VGPR+) (56 % vs. 49 %), jäännöstaudin (MRD) negatiivisuus (13 % vs. 4 %) ja täydellinen vaste (CR) (28 % vs. 10 %). Huolimatta Kd-haaran hyvistä tuloksista, odds ratiot VGPR+, MRD-negatiivisuusaste- ja CR-muuttujille (Taulukko 1) tukevat kliinisesti merkitseviä eroja IKEMA-tutkimuksen IKd- ja Kd-haarojen välillä. Nämä vastemittarit ovat multippeli myeloomassa kliinisesti merkittäviä kokonaisvasteen lisäksi.

Taulukko 1. ORR ja muut toissijaiset muuttujat IKEMA-tutkimuksen ITT-ryhmässä (Moreau ym. 2021, taulukko 2)

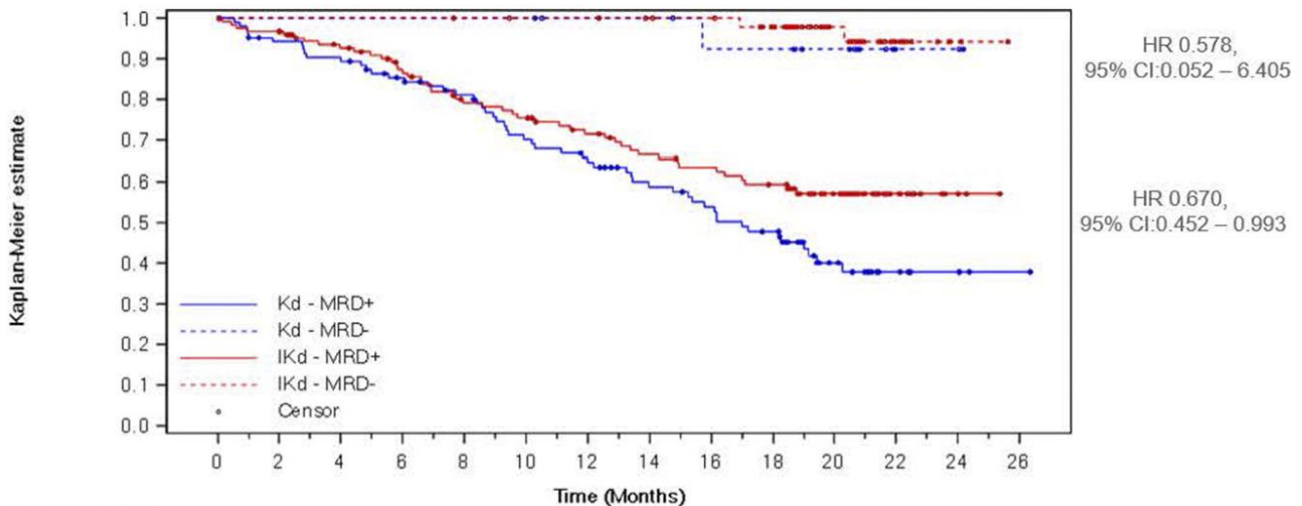
Overall response		
Responders (stringent complete response, complete response, very good partial response, or partial response)	155 (87%)	102 (83%)
95% CI*	0.81-0.91	0.75-0.89
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p value† vs control group	0.19	--
Stratified OR (95% CI)	1.32 (0.70-2.52)	--
Very good partial response or better	130 (73%)	69 (56%)
95% CI*	0.65-0.79	0.47-0.65
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p value† vs control group	0.0011‡	--
Stratified OR (95% CI)	2.19 (1.32-3.62)	--
Minimal residual disease negativity rate§	53 (30%)	16 (13%)
95% CI*	0.23-0.37	0.08-0.20
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p value† vs control group	0.0004‡	--
Stratified OR (95% CI)	2.81 (1.51-5.23)	--
Complete response (stringent complete response or complete response)	71 (40%)	34 (28%)
95% CI*	0.32-0.47	0.20-0.36
Stratified OR (95% CI)	1.79 (1.07-2.99)	--
Minimal residual disease negativity and complete response (stringent complete response or complete response) rate	36 (20%)	13 (11%)
95% CI*	0.15-0.27	0.06-0.17
Stratified OR (95% CI)	2.11 (1.07-4.19)	--

Data are n (%) unless otherwise specified. *Estimated using Clopper-Pearson method. †Stratified on randomisation factors according to interactive response technology; one-sided significance level is 0.025. ‡For descriptive purposes. §For analysis purposes, patients in the intention-to-treat population but without minimal residual disease assessment were considered as having positive minimal residual disease.

Lisäksi kokonaisvasteisuus on vähemmän herkkä muuttuja kuvaamaan isatuksimabin lisäämistä Kd-hoitoon. Havaintoa tukee se, että CANDOR- ja IKEMA-tutkimuksissa muiden toissijaisten muuttujien (VPGR+, CR ja MRD-negatiivisuus) erot ovat suurempia kuin kokonaisvasteosuudessa (ORR) havaittu ero.

On tärkeää huomioida, että jäännöstaudin (MRD) negatiivisuutta pidetään useissa julkaisuissa tekijänä, joka ennustaa hyviä pitkän aikavälin tuloksia sekä vastadiagnosoiduilla potilailla että aiemmin hoitoa saaneilla potilailla (Mateos ym. 2020; Bahlis ym. 2020; Munshi ym. 2020). Etenemisvapaan elossaoloajan hasardisuhteet jäännöstaudin suhteen negatiivisilla ja positiivisilla potilailla osoittavat, että samankaltaisia tuloksia saatiin MRD-negatiivisille potilaille myös IKEMA-tutkimuksessa (Kuvio 1, Martin ym. 2020). MRD-negatiivisten potilaiden PFS-jakauma oli huomattavasti MRD-positiivisten potilaiden yläpuolella. PFS-hasardisuhteet MRD-negatiivisilla potilailla osoittavat vahvaa IKd-hoidon paremmuutta Kd-hoitoon verrattuna (HR 0,578 [95%:n LV: 0,052 – 6,405]). Tulokset tukevat sitä, että erot VPGR+, MRD- ja CR-muuttujissa ovat kliinisesti merkitseviä IKd- ja Kd-hoitojen välillä.

Kuvio 1. PFS MRD-statusun mukaan IKEMA-tutkimuksen ITT-ryhmässä (Martin ym. 2020)



Number at Risk

Kd - MRD+	107	83	58	38	4
Kd - MRD-	16	16	14	12	2
IKd - MRD+	126	98	73	57	3
IKd - MRD-	53	53	51	43	2

Kliininen vaikuttavuus eri potilasryhmissä

Fimea on esittänyt alaryhmäanalyysien tuloksia perustuen EMA:n arviointiraporttiin. Fimean mukaan IKEMA-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi IKd-hoidosta muita enemmän tai vähemmän. Haluamme kuitenkin nostaa esille, että Fimea ei ole viitannut arviointiraportissaan IKEMA-tutkimuksen julkaisussa (Moreau ym. 2021, kuva 3) esitettyjen etukäteen määriteltujen potilasryhmien alaryhmäanalyysihin. Alaryhmäanalyysit osoittavat, että eri potilasryhmät hyötyivät kliinisesti IKd-hoidosta.

- Munuaisten vajaatoiminnasta (glomerulussuodatusnopeus <50 ml/min per 1,73m²) kärsivillä potilailla PFS-mediaania ei ollut saavutettu, kun kontrolliryhmällä PFS-mediaani oli 13,41 kuukautta ja hasardisuhde 0,27 (95 %:n LV 0,11-0,66). Täydellisen munuaisvasteen sai 13/25 (52 %) IKd-hoidetuista potilaista ja 4/13 (31 %) Kd-hoidetuista potilaista. Täydellinen munuaisvaste (glomerulussuodatusnopeuden muutos tasolta <50 ml/min per 1,73m² tasolle ≥60 ml/min per 1,73m²) oli pitkäkestoinen (≥60 päivää) kahdeksalla (32 %) IKd-hoidetulla potilaalla ja yhdellä (8 %) Kd-hoidetulla potilaalla.
- Yli 65-vuotiailla potilailla todettiin PFS-hyöty ja yli 75-vuotiaiden potilaiden kohdalla PFS-hasardisuhde oli 0,24 (95 %:n LV 0,06-1,00).
- Korkean riskin sytogenetiikan potilailla IKd-hoidosta oli myös selkeä PFS-hyöty, sillä PFS-mediaania ei saavutettu IKd-hoidetuilla potilailla, joilla oli vähintään yksi korkean riskin sytogenetiikan määritelmään kuuluva poikkeus, ja Kd-hoidetuilla potilailla PFS-mediaani oli 18,2 kuukautta. Hasardisuhde oli 0,72 (95 %:n LV 0,36-1,45). Julkaisussa tulokset on raportoitu myös kutakin sytogeneettistä poikkeamaa kohden.

Fimea esitti arviointiraportissaan myös alaryhmäanalyysija aiempien hoitojen vaikutuksista. Näissä analyyseissa tulokset noudattelevat vahvasti koko tutkimuspopulaation tuloksia niin, että IKd-hoidosta on lähes kaikissa arviointiraportissa mainituissa alaryhmissä hyötyä taudin etenemättömyysajan suhteen. Esimerkiksi aiemmin lenalidomidia saaneilla potilailla IKd-haarassa PFS-mediaania ei saavutettu, ja Kd-haarassa se oli 16,1 kuukautta. Lenalidomidille reagoimattomilla potilailla PFS-mediaania ei saavutettu IKd-haarassa ja Kd-haarassa se oli 15,7 kuukautta. (Moreau ym. 2021.)

Turvallisuus

Fimean mukaan IKEMA- ja CANDOR-tutkimusten turvallisuustulokset ovat pääosin yhteneväisiä aiemmin tiedettyjen Kd-hoidon ja CD38-vasta-aineiden haittatapahtumien kanssa.

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. IKd-hoidon turvallisuudesta verrattuna Kd-hoitoon haluamme korostaa, että IKEMA-tutkimuksessa hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni IKd-ryhmässä vähemmän kuin Kd-ryhmässä (8 % vs. 14 %). (Moreau ym. 2021.)

IKEMA- ja CANDOR-tutkimuksissa haittatapahtumat olivat samankaltaisia, mutta haittatapahtumissa oli joitakin kliinisiä eroja (Moreau ym. 2021; Dimopoulos ym. 2020):

- Asteen ≥ 3 haittavaikutukset (77 % IKd-haarassa IKEMA-tutkimuksessa ja 82 % KdD-haarassa CANDOR-tutkimuksessa)
- Vakavat haittavaikutukset (59 % IKd ja 56 % KdD)
- Tutkimuksen keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset (8 % IKd ja 22 % KdD)
- Karfiltsomibi-hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset (15 % IKd ja 21 % KdD)
- CD38-vasta-ainehoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset (1 % IKd ja 9 % KdD)
- Kuolemaan johtaneet haittavaikutukset (3 % IKd ja 10 % KdD).

2. Hoidon vuosikustannukset

Fimea on arvioinut arviointiraportissaan IKd-hoidon potilaskohtaiseksi vuosikustannukseksi noin 330 000 €. Vastaavasti KdD-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat ensimmäisenä vuonna noin 350 000 € ja toisesta vuodesta eteenpäin noin 290 000 € vuosittain. Haluamme korostaa, että arvio on esitetty listahinnoin, ja valmisteiden todelliset nett hinnat vaikuttavat vuosikustannuksiin. IKEMA-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli IKd-ryhmässä 80 viikkoa (Moreau ym. 2021).

3. Isatuksimabin kustannusvaikuttavuus

Epäsuora vertailu

Fimean mukaan Sanofin epäsuoraan vertailuun liittyy epävarmuutta. Epäsuoran vertailun perusteella IKd-hoidon kokonaiselossaoloajan (OS) tuloksissa ei ollut eroja verrattuna daratumumabi, lenalidomidi, deksametasoni- (DRd) ja karfiltsomibi, lenalidomidi, deksametasoni (KRd) -yhdistelmähoitoihin. Silti kustannusvaikuttavuusanalyysin mallinnuksen perusteella vertailuhoitojen OS-hyödyissä on eroa IKd-

hoitoon nähden. Tämä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on Fimean mukaan ristiriidassa epäsuoran vertailun tuloksiin nähden, eikä IKd-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia DRd- tai KRd-hoitoihin verrattuna voida pitää Fimean mielestä luotettavina. Samoin IKd- ja DVD- tai KdD-hoitojen kustannusten vertailu perustuu epäsuoran vertailun tuloksiin, jolloin IKd-hoidon kustannusten vertailu näihin hoitoihin ei Fimean mukaan välttämättä vastaa todellisuutta.

Tunnistamme yleiset epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät, kuten suoran vertailudatan puuttumisen ja metodeihin liittyvän epävarmuuden. Sanofin epäsuora vertailu toteutettiin noudattaen yleisiä metodologisia suosituksia ja käyttäen saatavilla olevaa tutkimustietoa kliinisistä tutkimuksista. Siksi näkemyksemme mukaan epäsuora vertailu tuottaa harhattomat tulokset IKd-hoidon ja vertailuhoidojen mahdollisista eroista. Vaikka IKd-hoidon ja KRd- tai DRd-hoitojen välinen kokonaiselossaoloajan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä, herkkyysanalyysissä kuvattiin tähän liittyvää epävarmuutta. Tunnistamme, että riskisuhteiden (HR) luottamusvälit ovat laajat, ja siksi analyysissämme on esitetty probabilistinen herkkyysanalyysi kuvaamaan analyysiin liittyvää epävarmuutta. Probabilistinen herkkyysanalyysi osoittaa, että probabilistiset ICER-tulokset ovat linjassa perusanalyysin tuloksen kanssa.

IKd-hoidon etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) on tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin DRd- ja KRd-hoidoilla epäsuoran vertailun perusteella. IKd-hoidolla on epäsuorassa vertailussa osoitettu hyötyä kokonaiselossaoloajassa, mutta ero ei ole tilastollisesti merkitsevä. Tämä voi johtua vielä epäkypsästä OS-datasta. Tulokset eivät siis ole ristiriidassa epäsuorasta vertailusta saatuihin tuloksiin, sillä epäsuoran vertailun perusteella IKd-hoidon OS-data verrattuna DRd- ja KRd -hoitoihin on jonkin verran parempi.

Aikahorisontti analyysissä

Fimea on kommentoinut arviointiraportissaan analyysissä käytettyä aikahorisonttia, joka vaikuttaa pitkälti. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettiin elinajan aikahorisonttia. Käytännön mukaan aikahorisontin tulisi olla tarpeeksi pitkä, jotta kaikki erot kustannuksissa ja terveyshyödyissä saadaan mitattua. 37 vuoden aikahorisontti on määritetty IKEMA-tutkimuksen keskimääräisen iän mukaan varmistaen, ettei potilaita ole enää elossa 100 vuoden iässä mallinnuksessa. Aikahorisontin vaikutusta analyysin tulokseen havainnollistettiin herkkyysanalyysissämme.

OS-tulosten mallinnus

Fimea on kommentoinut arviointiraportissaan elossaoloajan mallinnuksessa käytettyjä oletuksia. Mallinnettu elinaikahyöty verrattuna Kd-hoitoon oli noin 1,7 vuotta. IKEMA-tutkimus ei Fimean mukaan ainakaan toistaiseksi tue tätä väitettä epäkypsän OS-datan takia, eikä tilastollista vertailua hoitojen välillä ole raportoitu IKEMA-tutkimuksen välianalyysissä. Sanofin näkemyksen mukaan mallinnettu elinaikahyöty on uskottava perustuen kliinisen asiantuntijan arvioon ja saatavilla olevaan tutkimusdataan. IKd- ja Kd- hoitoa saavat potilaat ovat kliinisen asiantuntijan mukaan yleisesti keskimääräistä parempikuntoisia potilaita. Lisäksi IKEMA-tutkimuksen IKd-haarassa oli enemmän MRD-negatiivisia potilaita, millä voi olla positiivinen vaikutus elinaikahyötyyn. MRD-negatiivisuus tutkitusti vaikuttaa hoidon tehoon ja ennustaa parempaa PFS- ja OS-hyötyä (Avet-Loiseau 2021; Martin ym. 2020; Munshi ym. 2017; Munshi ym. 2020).

Fimea on kommentoinut kustannusvaikuttavuusanalyysin OS-ekstrapolaatioita, ja toteaa, että IKd-hoidon ekstrapolaatiojakaumaa vaihtamalla ICER muuttuu suuresti molempiin suuntiin. Jos taas Kd-hoidon OS-ekstrapolaationa käytetään IKd-hoidon tapaan eksponenttijakaumaa, joka oli visuaalisesti ja tilastollisesti osuvin, ICER kasvaa jopa 760 000 €/QALYyn. Sanofi tunnistaa sen, että ICER on herkkä OS-ekstrapolaatiolle datan ollessa vielä epäkypsää. IKEMA-tutkimuksen väliaikatuloksissa 31 (17,3 %) potilaalla IKd-haarassa ja 25 (25,3 %) potilaalla Kd-haarassa oli havaittu OS-tapahtuma. OS-tulosten mediaania ei ollut saavutettu kummassakaan tutkimushaarassa.

OS-jakaumien tilastolliset informaatiokriteerit olivat hyvin lähellä toisiaan, joten käytännössä pelkästään niihin ei voida perustaa ekstrapolaatiojakauman valintaa, huomioiden se, että OS-data on vielä epäkypsää. Pitkän aikavälin OS-ekstrapolaatioiden valinnassa huomioitiin niiden kliininen uskottavuus perustuen saatavilla oleviin lähteisiin. ENDEAVOR-tutkimuksessa Kd-hoitoa saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet 1-3 aiempaa hoitoa, havaittiin 50 % OS-osuus neljän vuoden kohdalla (Orlowski ym. 2019). On huomioitava, että Kd-hoidolle eksponenttijakaumaa käytettäessä ekstrapoloitu kokonaiselossaoloaika ei olisi kliinisesti uskottavin perustuen Kd-hoidon olemassa olevaan tutkimustietoon, ja se yliarvioisi Kd-hoidon kokonaiselossaoloaikaa IKEMA-tutkimukseen perustuen (4 vuoden OS 59 %). IKEMA-tutkimuksen Kd-haarassa oli enemmän proteasomi-inhibiittorille refraktaareja potilaita (31 %) (Moreau ym. 2021) kuin ENDEAVOR tutkimuksessa (3,2 %) (Dimopoulos ym. 2016), joten elinajan yliarviolle ei ole Sanofin näkemyksen mukaan kliinisiä perusteita. Siksi perusanalyysiin valittu Weibull-jakauma on tilastollisten kriteerien ja kliinisen uskottavuuden perusteella perustelluin valinta kokonaiselossaoloajan mallintamiseen Kd-hoidolle.

Fimean yhteenveto IKd- ja Dkd-hoidon kustannusvaikuttavuudesta

Fimea kommentoi yhteenvedossaan IKd- ja KdD-hoitojen arvioinneista kustannusvaikuttavuusanalyysien välisiä eroja, jotka vaikuttivat analyysien lopputulokseen. Fimean mukaan erot tuloksissa eivät tarkoita, että hoitojen kustannusvaikuttavuus olisi välttämättä erilainen, vaan erot kuvaavat mallinnukseen liittyvää epävarmuutta ja valintojen vaikutusta lopputuloksiin.

Merkittävimmät erot myyntiluvanhaltijoiden analyysien välillä liittyvät elossaoloajan mallinnukseen, mallinnettuun hoidon kokonaiskustannukseen ja mallinnettuihin elinaikahyötyihin. Fimea piti Sanofin lähestymistapaa elossaoloajan mallinnuksen osalta uskottavana. Mallinnuksessa kokonaislääkekustannukseen vaikuttaa hoidon keston mallinnustapa, jossa oli eroja IKd- ja KdD-analyysissä Kd-hoidon keston osalta. Sanofi katsoo, että on asianmukaista olettaa, että Kd-hoito lopetetaan kombinaatiossa samaan aikaan kuin isatuksimabi kuvastaen todellista hoidon kestoa ja hoitokombinaation tehoa, ja siksi analyysissä oletettiin, että hoidot lopetetaan samanaikaisesti. IKd-analyysissä suurin osa saavutetusta terveysvaikutuksista muodostui ennen taudin etenemistä, mikä Sanofin näkemyksen mukaan osoittaa vahvaa näyttöä arvioinnin kohteena olevan hoidon terveysvaikutuksista. Taudin etenemisen jälkeen käytetään jatkohoitoja ja tällä ajalla mallinnetut terveysvaikutukset ovat pienemmät.

Fimean johtopäätökset kustannusvaikuttavuudesta

Olemme samaa mieltä Fimean kanssa arviointiraportin keskeisestä sisällöstä kustannusvaikuttavuusanalyysien suhteen ja tunnistamme kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyvät epävarmuustekijät, jotka liittyvät suurilta osin vielä epäkypsään OS-dataan. Tämän takia mallinnuksessamme on käytetty konservatiivisia oletuksia. Tämä nähdään myös verrattaessa tuloksia Fimean samanaikaisesti arvioimaan KdD-hoitoon.

Kuten Fimea toteaa IKd- ja KdD-arviointiraporttien yhteenvedossa, ICER arvot asettuvat sekä IKd- että KdD-valmisteilla saatavilla olevan datan perusteella välille 300 000- 400 000 EUR/QALY. KdD-arviointiraportissa esitetty tulos, joka oli johdettu erilaisilla oletuksilla OS-datan mallinnuksen suhteen, voi olla suuntaa antava molemmille valmisteille, mutta kuten Fimea on todennut, mallinnukseen liittyy epävarmuutta.

Kustannusvaikuttavuusanalyysi on toteutettu lääkkeiden listahinnoilla, mikä osaltaan johtaa suuriin ICER-arvoihin. Olemme esittäneet analyysissämme erilaisia skenaarioita valmisteiden hintatasoista. Fimea toteaa johtopäätöksissään, että isatuksimabin ja karfiltsomibin hinnasta pitäisi saada huomattava alennus, jotta maksuhalukkuuden raja-arvo 100 000 - 50 000 EUR/QALY saavutettaisiin. ICER-arvoihin liittyy epävarmuutta, joten päätöksenteossa on huomioitava, että alempi ICER-estimaatti laskisi myös tarvittavan alennuksen määrää. Sanofi on halukas vuoropuheluun keinoista, joilla päätöksentekoon liittyvää epävarmuutta voidaan vähentää ja näin varmistaa suomalaisille multippeli myeloomaa sairastaville potilaille mahdollisuus uuden lääkehoidon käyttöön terveydenhuollon resurssit huomioiden.

Ystävällisin terveisin,

Sanofi Oy
marketaccess.finland@sanofi.com

Lähteet

Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(10):1139-1149.

Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of Pollux, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020, 34: 1875-1884.

Deckert J et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2014;20:4574-4583.

Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, 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: 186-97

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hakej R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, Phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet* 2016, 17(1):27-38

Martin TG et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells.* 2019;8:1-26.

Martin T, Mikhael J, Hakej R, et al. Depth of Response and Response Kinetics of Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: Ikema Interim Analysis. *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 7–8: <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/7/470067/Depth-of-Response-and-Response-Kinetics-of>

Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of Castor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020 20 (8): 509-518.

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.

Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Minimal residual disease predicts superior survival in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 January 01; 3(1): 28–35.

Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson K, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Advances* 2020 December 8; 4(23): 5988–5999.

Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory



multiple myeloma: updated overall survival, safety, and subgroups. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019 Aug 1;19(8):522-30.

Suomen Myeloomaryhmä 2021. Myeloomaryhmän hoitosuositus 2021.