

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
10/2021

Karfilsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2021

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 978-952-7299-25-8
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
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jarno Kotajärvi

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

Ulla Härkönen

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

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
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.....	10
2. Arvioitava hoito ja terveysongelma	11
2.1. Multippeli myelooma	11
2.2. Hoitovaihtoehdot multippelin myelooman hoidossa	11
2.3. Karfiltsomibi yhdessä deksametasonin ja daratumumabin kanssa	12
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	14
3.1. KdD-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	14
3.2. KdD-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	15
3.2.1. Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	16
3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)	17
3.2.3. Hoitovaste.....	18
3.2.4. Aika seuraavaan hoitoon.....	18
3.2.5. Terveysteen liittyvä elämänlaatu	18
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	19
3.4. Epäsuora vertailu	19
3.4.1. Myyntiluvan haltijan toimittama vertailu KdD- ja DVd-hoidon välillä	19
3.4.2. Fimean toteuttama epäsuora vertailu IKd-hoitoon	22
3.5. Turvallisuus.....	24
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	27
3.7. Pohdinta.....	27
4. Kustannusvaikuttavuus.....	29
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	29
4.1.1. Mallin rakenne	30
4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	32
4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat	35
4.1.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu	35
4.1.5. Resurssien käyttö ja kustannukset	36
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	40
4.2.1. Perusanalyysin tulokset	40
4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	42
4.2.3. Alaryhmäanalyysi: aiempi lenalidomidi-hoito	42
4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallinnuksessa tehdyistä oletuksista.....	43
4.4. Fimean perusanalyysi	44
4.4.1. Fimean perusanalyysin tulokset	45
4.4.2. Fimean skenaario- ja herkkyysanalyysit	47
4.5. Pohdinta.....	48
5. Kustannukset ja budjettivaikutus	50

5.1.	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	50
5.1.1.	Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmalli	50
5.1.2.	Fimean kommentit	50
5.2.	Potilaskohtaiset kustannukset.....	50
5.2.1.	Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	50
5.2.2.	Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista.....	52
5.3.	Potilasmäärä.....	54
5.3.1.	Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä	54
5.3.2.	Fimean arvio potilasmäärästä	55
5.4.	Budjettivaikutus.....	55
5.5.	Pohdinta.....	56
6.	Johtopäätökset	58
	Lähteet	60
	Liitteet	62

Tiivistelmä

Wikman E, Kotajärvi J, Härkönen U. Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoito uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 10/2021. 84 s. ISBN 978-952-7299-25-8.

Avainsanat: karfiltsomibi, daratumumabi, deksametasoni, multippeli myelooma

Karfiltsomibin, deksametasonin ja daratumumabin (KdD) yhdistelmähoito on tarkoitettu multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. KdD-yhdistelmähoidon vaikutuksia on tutkittu pääosin yhdessä avoimessa ja satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa CANDOR. Tutkimuksessa 466 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan KdD-hoitoa tai karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa (Kd).

CANDOR-tutkimuksessa KdD-hoidolla osoitettiin olevan suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). Tulokset ovat kuitenkin keskeneräiset, eikä PFS-mediaania ole saavutettu KdD-ryhmässä. Päivitetystä analyysistä, arvio PFS-mediaaniajasta oli KdD-ryhmässä 13,4 kuukautta pidempi verrattuna Kd-ryhmään (28,6 kk vs. 15,2 kk; HR: 0,59; 95 % LV: 0,45–0,78). Myös kokonaiselossaoloaika (OS) koskevat tulokset ovat vielä keskeneräiset. Kummassakin ryhmässä alle puolet potilaista oli kuollut, eikä kokonaiselossaoloajassa ollut eroja ryhmien välillä.

Tämän arvioinnin perusteella suurin osa turvallisuuteen liittyvistä tuloksista on yhteneväisiä karfiltsomibi-hoidosta aiemmin ilmenneiden haittapahtumien kanssa. KdD-ryhmässä havaittiin enemmän minkä tahansa asteisia haittapahtumia, vähintään 3. asteen haittapahtumia, vakavia haittapahtumia sekä kuolemaan johtaneita haittapahtumia verrattuna Kd-ryhmään. Näihin tuloksiin voi osittain vaikuttaa pidempi hoidon kesto KdD-ryhmässä (mediaaniaika 79,3 viikkoa vs. 40,3 viikkoa).

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella KdD-hoidon ICER verrattuna Kd-hoitoon on noin 166 000 €/QALY. Tulosten kannalta merkittävää epävarmuutta toi elossaoloajan mallinnus, jossa oli käytetty tietoja aiemmasta karfiltsomibin vaikutuksia kuvaavasta tutkimuksesta sekä yhdysvaltalaisesta rekisteriaineistosta. Fimea toteutti oman perusanalyysin myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin perusteella siten, että kokonaiselossaoloaikaan liittyvät ekstrapolaatiot johdettiin suoraan CANDOR-tutkimuksen tuloksista. Fimean perusanalyysin (KdD vs. Kd) ICER 303 000 €/QALY, poikkeaa huomattavasti myyntiluvan haltijan esittämästä tuloksesta. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan tai Fimean analyysin tuloksia ei voida pitää täysin luotettavina, johtuen ekstrapolaatioihin liittyvästä suuresta epävarmuudesta.

Fimean arvion mukaan KdD-hoitoon soveltuvia potilaita on noin 190–380. [REDACTED], KdD-hoitoa saisi arviolta 20–40 potilasta vuodessa. Tällä potilasmäärällä laskettu budjettivaikutus olisi 3,3–6,1 miljoonaa euroa kolmantena vuonna KdD-hoidon markkinoille tulosta. Keskeisiä budjettivaikutusanalyysin epävarmuustekijöitä ovat olennaisten vertailuhoidojen puuttuminen sekä arvio KdD-hoidon markkinaosuudesta.

Resumé

Wikman E, Kotajärvi J, Härkönen U. carfilzomib, dexametason och daratumumab vid behandlingen av recidiverat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 10/2021. 84 s. ISBN 978-952-7299-25-8.

Nyckelord: carfilzomib, dexametason, daratumumab, multipelt myelom

Carfilzomib i kombination med dexametason och daratumumab (KdD) är avsedd för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har genomgått minst en behandling. Effekterna av behandling med KdD har främst undersökts i en öppen och randomiserad fas III-studie, CANDOR. I studien randomiserades 466 patienter (2:1) för att få behandling med KdD respektive kombinationsbehandling med carfilzomib och dexametason (Kd).

I CANDOR-studien visades att behandling med KdD hade en gynnsam inverkan på den progressionsfria överlevnaden (PFS). Resultaten är emellertid inte slutgiltiga, och PFS-medianen uppnåddes inte i KdD-gruppen. I en uppdaterad analys var uppskattningen av medianen för PFS i KdD-gruppen 13,4 månader längre än i Kd-gruppen (28,6 mån vs. 15,2 mån; HR: 0,59; 95 % CI: 0,45–0,78). Resultaten för den totala överlevnaden (OS) är också fortfarande ofullständiga. I vardera gruppen hade mindre än hälften av patienterna dött, och det fanns inga skillnader i den totala överlevnaden mellan grupperna.

På basis av den här utvärderingen stämmer största delen av resultaten beträffande säkerheten överens med de biverkningar som tidigare observerats i samband med behandling med carfilzomib. I KdD-gruppen observerades mera biverkningar av olika grader, incidenter av minst grad 3, allvarliga biverkningar och dödliga biverkningar än i Kd-gruppen. De här resultaten kan delvis ha påverkats av en längre behandling i KdD-gruppen (mediantiden 79,3 veckor vs. 40,3 veckor).

På basis av den kostnadseffektivitetsanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjort är ICER för behandling med KdD jämförd med Kd-behandling ca 166 000 €/QALY. En signifikativ osäkerhet med avseende på resultaten uppstod med modelleringen av överlevnadstiden, i vilken data dels från en annan studie som beskriver effekterna av carfilzomib och dels från amerikanskt registermaterial använts. Fimea gjorde en egen basanalys på basis av den kostnadseffektivitetsmodell som innehavaren av försäljningstillstånd levererat, så att extrapolationerna beträffande den totala överlevnadstiden gjordes direkt på resultaten av CANDOR-studien. I Fimeas basanalys (KdD vs. Kd) var ICER nästan dubbelt så hög som i försäljningstillståndsinnehavarens (303 000 €/QALY). Enligt Fimeas utvärderingsgrupp kan man inte anse någonderas analysresultat vara helt tillförlitliga på grund av den stora osäkerheten i extrapolationerna.

Fimea uppskattar att det finns ca 190–380 patienter för vilka behandling med KdD är lämplig. [redacted] kan 20–40 patienter årligen få behandling med KdD. Budgeteffekten räknad med det här patientantalet skulle bli 3,3–6,1 miljoner euro tredje året efter utsläpp på marknaden av KdD-behandling. Budgeteffektanalysen som innehavaren av försäljningstillstånd levererat saknar enligt Fimeas utvärderingsgrupp väsentliga referensbehandlingar, vilket innebär att uppskattningen är förknippad med betydande osäkerhet.

Abstract

Wikman E, Kotajärvi J, Härkönen U. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 10/2021. 84 p. ISBN 978-952-7299-25-8.

Keywords: carfilzomib, daratumumab, dexamethasone, multiple myeloma

The carfilzomib, dexamethasone and daratumumab (KdD) 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 KdD therapy have been mainly studied in a single open-label, randomised phase III study CANDOR. In the study, 466 patients were randomised (2:1) to receive the KdD therapy or the carfilzomib and dexamethasone (Kd) combination therapy.

In the CANDOR study, the KdD therapy was shown to have a beneficial effect on the progression-free survival (PFS). However, the results are still incomplete, and the median PFS was not reached in the KdD group. In the updated analysis, the estimated median PFS was 13.4 months longer in the KdD group compared to the Kd group (28.6 months vs. 15.2 months; HR: 0.59; 95% CI: 0.45–0.78). The results concerning overall survival (OS) remain incomplete as well. In both groups, less than half of the patients had died, and there were no differences between groups in the overall survival.

Based on this assessment, the majority of the safety-related results are consistent with the adverse events previously occurred with the carfilzomib therapy. In the KdD group, the number of adverse events of any grade, adverse event of at least grade 3, serious adverse events and lethal adverse events observed was higher compared to the Kd group. These results may be partly affected by the longer duration of treatment in the KdD group (median time 79.3 weeks vs. 40.3 weeks).

Based on the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, the ICER of the KdD therapy as compared to the Kd therapy is around €166,000/QALY. Significant uncertainty with regard to the results was introduced by the modelling of the overall survival, in which data from another study describing the effects of carfilzomib and US register data had also been used. Fimea prepared its own basic analysis based on the cost-effectiveness model provided by the marketing authorisation holder in such a way that the extrapolations related to the overall survival were directly derived from the results of the CANDOR study. In Fimea's basic analysis (KdD vs. Kd), the ICER was nearly two-fold compared to the marketing authorisation holder's basic analysis (€303,000/QALY). In the opinion of Fimea's assessment team, the results of the marketing authorisation holder's or Fimea's analysis cannot be considered entirely reliable due to the great uncertainty related to the extrapolations.

Fimea estimates that the number of patients eligible for the KdD therapy is 190–380 per year. [REDACTED], some 20 to 40 patients per year would receive the KdD therapy. The budget impact calculated with this number of patients would amount to EUR 3.3–6.1 million in the third year following the placement of the KdD therapy on the market. In the opinion of Fimea's assessment team, essential comparator therapies are missing from the budget impact analysis provided by the marketing authorisation holder, so the assessment involves considerable uncertainty.

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

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, lenalidomidi 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 arviointikomitea (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[-]CR	Täydellinen vaste ilman jäännöstautia
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PF	Etenemisvapaa tauti (progression free)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PP	Tauti etenemisen jälkeen (post progression)
PVd	Pomalidomidia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)
RCT	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus
RDI	Suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (relative dose intensity)
Vd	Bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
VRd	Bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää karfiltsomibia, deksametasonia ja daratumumabia sisältävän yhdistelmähoidon (KdD) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Uusiutunutta multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
Arvioitava lääkehoito	Karfiltsomibi yhdessä deksametasonin ja daratumumabin kanssa (KdD)
Vertailuhoito	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) Isatuksimabi + karfiltsomibi + deksametasoni (IKd) 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 hoitovaihtoihin 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 multippelin 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 multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.

Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksessa mainitaan myös syklofosfamidin yhdistelmähoitovaihtoehtoja uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa (4): VCd⁵, KCd⁶ ja PCd⁷. Näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoissa 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 ESMO:n (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. Karfiltsomibi yhdessä deksametasonin ja daratumumabin kanssa

Karfiltsomibi on proteasomin estäjä. Karfiltsomibi yhdessä daratumumabin ja deksametasonin on tarkoitettu multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (8). Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle karfiltsomibin käyttöaiheen laajenukselle marraskuussa 2020. Lisäksi

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

karfilsomibilla on käyttöaihe myös yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.

Karfilsomibia annetaan laskimoinfuusiona. Karfilsomibin aloitusannos on 20 mg/m² (enimmäisannos 44 mg), joka annetaan ensimmäisen hoitosyklin 1. ja 2. päivänä. Jos potilas sietää tämän, annosta nostetaan ensimmäisen hoitosyklin 8. päivänä tasolle 56 mg/m² (enimmäisannos 123 mg) (8). Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen tai siihen asti, kunnes ilmaantuu haittatapahtumia, joita ei voida sietää. Karfilsomibin annostus yhdessä daratumumabin ja deksametasonin kanssa on kuvattu **taulukossa 2**. Kun karfilsomibia annetaan yhdessä daratumumabin ja deksametasonin kanssa, tulee potilaille antaa esilääkitystä daratumumabi-infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi.

Taulukko 2. Karfilsomibin, deksametasonin ja daratumumabin yhdistelmähoidon suositeltu annostus. Hoitosyklin pituus on neljä viikkoa. (8)

Päivät	1	2	8	9	15	16	22
1. hoitosykli							
Karfilsomibi (mg/m ²)	20	20	56	56	56	56	–
Deksametasoni (mg) ^a	20	20	20	20	20	20	40
Daratumumabi (mg/kg)	8	8	16	–	16	–	16
2. hoitosykli							
Karfilsomibi (mg/m ²)	56	56	56	56	56	56	–
Deksametasoni (mg) ^a	20	20	20	20	20	20	40
Daratumumabi (mg/kg)	16	–	16	–	16	–	16
3.–6. hoitosykli							
Karfilsomibi (mg/m ²)	56	56	56	56	56	56	–
Deksametasoni (mg) ^a	20	20	20	20	20	20	40
Daratumumabi (mg/kg)	16	–	–	–	16	–	–
7. hoitosykli ja sitä seuraavat hoitosykli							
Karfilsomibi (mg/m ²)	56	56	56	56	56	56	–
Deksametasoni (mg) ^a	20	20	20	20	20	20	40
Daratumumabi (mg/kg)	16	–	–	–	–	–	–

^a Yli 75-vuotiaille potilaille deksametasonia annetaan ensimmäisen viikon jälkeen 20 mg kerran viikossa suun kautta tai laskimoon.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. KdD-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

KdD-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista.

KdD-hoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääasiassa yhteen satunnaistettuun, sokkouttamattomaan, faasin III CANDOR-tutkimukseen (9, 10). Yhteenveto CANDOR-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 3**. Tässä arvioinnissa esitellään CANDOR-tutkimuksen tuloksia pääosin analyysiajankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 17,2 kuukautta KdD-ryhmässä ja 17,1 kuukautta Kd-ryhmässä (data cut-off 14.7.2019). OS-tuloksia on lisäksi saatavilla päivitetystä analyysiajankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 27,8 kuukautta KdD-ryhmässä ja 27,0 kuukautta Kd-ryhmässä (data cut-off 15.6.2020) (10).

Taulukko 3. Yhteenveto CANDOR-tutkimuksesta.

	CANDOR
Tutkimusasetelma	Satunnaistettu, sokkouttamaton, faasin III tutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrial.gov: NCT03158688, CANDOR
Potilaat	Multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa
Interventio	Karfilsomibi yhdessä deksametasonin ja daratumumabin kanssa (KdD)
Vertailuhoito	Karfilsomibi yhdessä deksametasonin kanssa (Kd)
Ensisijainen tulosmuuttuja	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Toissijaiset tulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none">• Kokonaisvasteosuus (ORR)• Täydellinen vaste ilman jäännöstautia (MRD[-]CR)• Kokonaiselossaoloaika (OS)• Aika vasteen saavuttamiseen• Turvallisuus
Mediaani seuranta-aika	Välianalyysi (data cut-off 14.7.2019): <ul style="list-style-type: none">• KdD-ryhmässä 17,2 kk• Kd-ryhmässä 17,1 kk Päivitetty analyysi (data cut-off 15.6.2020): <ul style="list-style-type: none">• KdD-ryhmässä 27,8 kk• Kd-ryhmässä 27,0 kk

CANDOR-tutkimuksessa 466 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan KdD- tai Kd-hoitoa. Satunnaistaminen stratifioitiin ISS¹¹-luokituksen perusteella (1, 2 tai 3), aiemmin saadun proteasomin estäjä -hoidon mukaan, aiempien hoitolinjojen määrän (1 tai ≥ 2) sekä aiemmin saadun anti-CD38-hoidon perusteella. Autologinen kantasolusiirto laskettiin yhdeksi hoitolinjaksi. Tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmäärien kulusta on esitetty **liitteessä 1**. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Potilaat

Potilaista noin puolet oli 18–64-vuotiaita (KdD-ryhmässä 52 % ja Kd-ryhmässä 50 %). ≥ 75 -vuotiaita oli KdD-ryhmässä 9 % ja Kd-ryhmässä 14 %. Loput potilaista olivat 65–74-vuotiaita. Hieman suurempi osuus tutkimuksen potilaista oli miehiä (KdD-ryhmässä 57 % ja Kd-ryhmässä 59 %). Mediaaniaika, joka oli kulunut alkuperäisen diagnoosin saamisesta, oli 37,5 kuukautta KdD-ryhmässä ja 34,6 kuukautta Kd-ryhmässä.

Tutkimukseen otettiin mukaan multippelia myeloomaa sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Yhtä aiempaa hoitoa oli saanut noin 46 % potilaista. KdD-hoitoryhmässä useampi potilas oli saanut aiemmin kantasolusiirron (62,5%) verrattuna Kd-ryhmään (48,7 %). Kaikista potilaista aiemmin lenalidomidi-hoitoa oli saanut 42 % ja bortetsomibi-hoitoa 90 % potilaista. Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu tarkemmin **liitteessä 3**.

Interventio ja vertailuhoito

Kaikkia lääkkeitä annosteltiin **taulukossa 2 (kpl 2.3)** esitetyllä tavalla. Karfiltsomibia ja daratumumabia annosteltiin laskimoinfuusiona (i.v.). Deksametasonia annosteltiin suun kautta (p.o.) tai laskimoinfuusiona (i.v.).

Tulosmuuttajat

Ensisijainen tulosmuuttaja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Tärkeimmät toissijaiset tulosmuuttajat olivat kokonaisvasteosuus (ORR), täydellinen vaste ilman jäännöstautia (MRD[-]JCR) 12 kuukauden kohdalla ja kokonaiselossaoloaika (OS). Muita tulosmuuttajia olivat turvallisuus, aika vasteen saavuttamiseen, vasteen kesto, aika taudin etenemiseen, täydellinen vaste, MRD[-]JCR:n pysyvyys sekä elämänlaatu.

Hoidon kesto

Päivitetystä analyysistä (data cut-off 15.6.2020) 199 potilasta KdD-ryhmässä (63,3 %) ja 88 Kd-ryhmässä (57,1%) jatkoivat vielä tutkimuksessa. Tässä analyysissä hoidon keston mediaaniaika oli KdD-ryhmässä 79,3 viikkoa ja Kd-ryhmässä 40,3 viikkoa.

3.2. KdD-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto CANDOR-tutkimuksen välianalyysin päätuloksista on esitetty **taulukossa 4**.

¹¹ ISS = International Staging System

Taulukko 4. Yhteenveto CANDOR-tutkimuksen välianalyysin tuloksista (data cut-off 14.7.2019) (11).

Tulosmuuttuja, IRC arvioimana	KdD (n=312)	Kd (n=154)	HR (95 % LV)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
PFS-tapahtumia, n (%)	110 (35,3)	68 (44,2)	-
taudin eteneminen	82 (26,2)	62 (40,3)	-
kuolema	28 (9,0)	6 (3,9)	-
PFS-mediaani, kuukautta	Ei saavutettu	15,8	0,63 (0,46–0,85)
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Kuolemia, n (%)	59 (18,9)	36 (23,4)	-
OS-mediaani	Ei saavutettu	Ei saavutettu	0,75 (0,49–1,13)
Elossaolo-osuus 6 kk, %	91,2	92,0	-
Elossaolo-osuus 12 kk, %	85,2	84,5	-
Elossaolo-osuus 18 kk, %	79,9	74,4	-
Vasteosuudet			
Kokonaisvasteosuus ^a ORR %, (95 % LV)	84,3 (79,8–88,1)	74,7 (67,0–81,3)	-
• täydellinen vaste (CR), n (%)	89 (28,5)	16 (10,4)	-
• täydellinen vaste ilman jäännöstautia (MRD [-] CR), n (%)	43 (13,8)	5 (3,2)	-
• erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), n (%)	127 (40,7)	59 (38,3)	-
• osittainen vaste (PR), n (%)	47 (15,1)	40 (26,0)	-
• stabiili tauti, n (%)	19 (6,1)	18 (11,7)	-
• progressiivinen tauti, n (%)	4 (1,3)	4 (2,6)	-

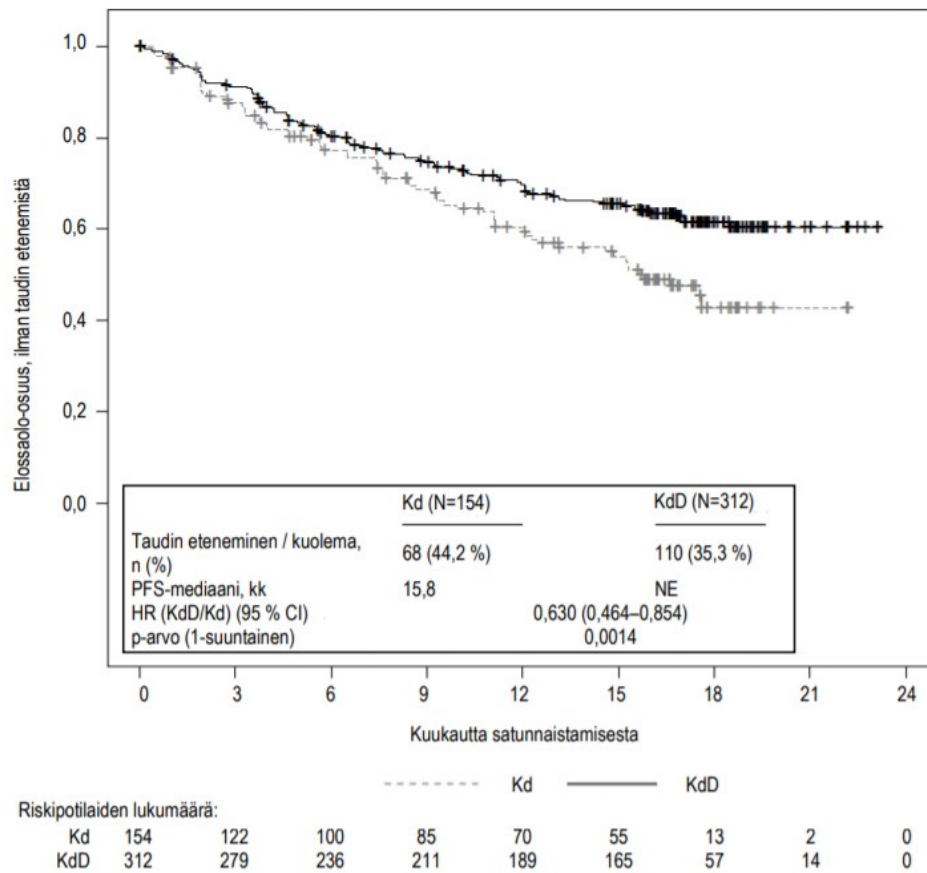
IRC: itsenäinen arviointikomitea.

^a Määritelty osuutena potilaista, jotka saavuttavat vähintään osittaisen hoitovasteen (PR) tai sitä paremman IMWG-asteikolla mitattuna.

3.2.1. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Välianalyysissä (data cut-off 14.9.2019) KdD-ryhmässä mediaani PFS-aikaa ei saavutettu ja Kd-ryhmässä se oli 15,8 kuukautta (HR: 0,63; 95 %:n LV: 0,46–0,85) (11). PFS-tulokset on esitetty **kuviossa 1**. PFS-tuloksia oli saatavilla myös päivitetystä analyysistä (data cut-off 15.6.2020), jossa taudin etenemistä arvioitiin tutkijoiden sekä sponsoreiden toimesta käyttämällä tietokonealgoritmia Onyx Response Computational Assessment (ORCA) (10). Tässä analyysiajankohdassa arvioitu mediaani PFS-aika oli KdD-ryhmässä 13,4 kuukautta pidempi KdD-ryhmässä verrattuna Kd-ryhmään (28,6 kk vs. 15,2; HR: 0,59; 95 % LV: 0,45–0,78). KdD-ryhmässä PFS-mediaania ei kuitenkaan oltu saavutettu päivitettyyn analyysiin

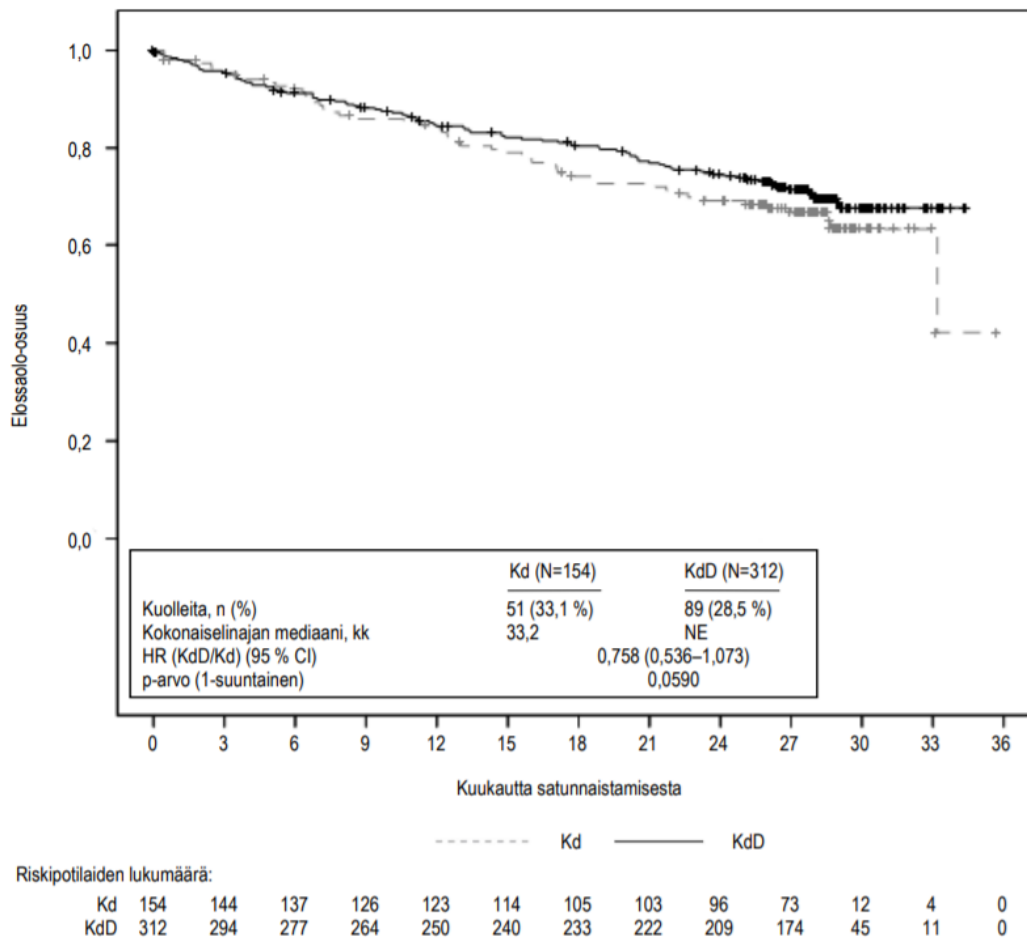
mennessä. PFS-tapahtumia oli ilmennyt KdD-ryhmässä 44,9 %:lla potilaista ja Kd-ryhmässä 55,2 %:lla potilaista.



Kuvio 1. CANDOR-tutkimuksen PFS-tulokset välialyysistä (data cut-off 14.7.2019) esitettynä Kaplan-Meier-käyrinä (8).

3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)

OS-tuloksissa ei ollut eroja KdD- ja Kd-ryhmien välillä. Välialyysissä (14.7.2019) OS-mediaaniaikaa ei oltu saavutettu kummassakaan ryhmässä (HR: 0,745; 95 % LV: 0,49–1,13). Päivitettyssä analyysissä (data cut-off 15.6.2020) KdD-ryhmässä oli kuollut 89 potilasta (28,5 %) ja Kd-ryhmässä 51 potilasta (33,1 %). Elossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä (HR: 0,758; 95 % LV: 0,54–1,07). Tulokset on esitetty **kuviossa 2** Kaplan-Meier-käyrinä.



Kuvio 2. CANDOR-tutkimuksen OS-tulokset esitettynä Kaplan-Meier-käyrinä (data cut-off 15.6.2020) (8).

3.2.3. Hoitovaste

Täydellisen vasteen saavuttaminen oli KdD-ryhmässä yleisempää kuin Kd-ryhmässä: täydellisen vasteen saavutti KdD-ryhmässä 28,5 % potilaista (95 % LV: 23,6–33,9) ja Kd-ryhmässä 10,4 % potilaista (95 % LV: 6,1–16,3) (11).

Myös kokonaisvasteosuus oli hieman parempi KdD-ryhmässä: kokonaisvasteosuus oli 84,3 % KdD-ryhmässä ja 74,7 % Kd-ryhmässä. Mediaaniaika vasteen saamiseen oli sekä KdD- että Kd-ryhmissä yksi kuukausi.

3.2.4. Aika seuraavaan hoitoon

Väliallyksissä (data cut-off 14.7.2019) mediaaniaikaa seuraavaan hoitoon ei saavutettu KdD-ryhmässä ja Kd-ryhmässä se oli 17,3 kuukautta (95 % LV: 13,5–ei saavutettu) (11). KdD-ryhmässä 23,7 % potilaista ja Kd-ryhmässä 45,5 % potilaista sai jotakin jatkohoitoa eli seuraavan linjan hoitoa. Tarkempia tietoja näistä jatkohoidoista ei ole raportoitu.

3.2.5. Terveysten liittyvä elämänlaatu

CANDOR-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin usealla mittarilla, mutta ainoastaan EORTC QLQ-C30-mittarilla saatuja tuloksia on julkisesti raportoitu (11, 12). Kummassakin hoitohaarassa tulokset olivat samansuuntaisia eikä merkittäviä eroja havaittu.

3.3. Alaryhmäanalyysit

CANDOR-tutkimuksen ennalta määritellyjä alaryhmäanalyyseja tehtiin potilaiden ominaispiirteiden, lähtötilanteen elintoimintojen ja taudin ominaispiirteiden mukaan. Ennalta määritellyjen alaryhmäanalyysien tuloksia on raportoitu PFS-ajan osalta **liitteessä 4**. Lähes kaikissa alaryhmissä PFS-tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiolla, eikä alaryhmäanalyysien perusteella voida sanoa hyötyisikö jokin alaryhmä KdD-hoidosta muita enemmän tai vähemmän.

Aiempi lenalidomidi-hoito

Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan KdD-hoito voisi kohdentua korkeintaan 75-vuotiaille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet lenalidomidia (ks. luvut **5.3, 5.4 ja 4.2.3**). Siksi Fimean arviointiryhmä tarkasteli erityisesti tähän alaryhmään liittyviä tuloksia.

CANDOR-tutkimuksessa 123 potilasta (39 %) KdD-ryhmässä ja 74 potilasta (48 %) Kd-ryhmässä oli aiemmin saanut lenalidomidia (**liite 3**). Samoissa ryhmissä 99 potilasta (32 %) ja 55 potilasta (36 %) oli lenalidomidille refraktaareja. Lenalidomia aiemmin saaneilla (HR 0,52; 95 % LV 0,34–0,80) PFS-tulokset olivat samankaltaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa (HR 0,63; 95 % LV 0,46–0,85) ja toisaalta myös samankaltaiset kuin potilailla, jotka eivät saaneet aiempaa lenalidomidi-hoitoa (HR 0,87; 95 % LV 0,56–1,35). Tältä osin tutkimusnäyttö ei tue hoidon kohdentamista pelkästään aiempaa lenalidomidi-hoitoa saaneille.

3.4. Epäsuora vertailu

KdD-yhdistelmähoitoa on verrattu kliinisissä tutkimuksissa ainoastaan Kd-hoitoon (CANDOR-tutkimus). KdD-hoitoa ei ole verrattu muihin **taulukossa 1** esitettyihin vertailuhoitoin kliinisissä kokeissa, eikä sellaisia ole tällä hetkellä meneillään. Koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ja ei-ankkuroidun kaltaistetun epäsuoran vertailun (matching-adjusted indirect comparison, MAIC). Epäsuoran vertailun tuloksia on käytetty kustannusvaikuttavuusanalyyseissä (**luku 4**). Epäsuoran vertailun menetelmiä ja tuloksia on esitetty myös vuoden 2020 ASH-konferenssissa (13).

Myyntiluvan haltijan toimittaman vertailun lisäksi Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun KdD- ja IKd-hoitojen välillä. Vertailu tehtiin Bucherin menetelmällä (14).

3.4.1. Myyntiluvan haltijan toimittama vertailu KdD- ja DVd-hoidon välillä

Myyntiluvan haltijan toimittaman kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tunnistaa KdD-hoidon keskeisiä vertailuhoitoja koskeva tutkimusnäyttö. Kirjallisuushaun perusteella suunniteltiin verkostometa-analyysejä, jota ei kuitenkaan tiettyjen puutteiden takia voitu käyttää. Sen sijaan KdD- ja DVd-hoitojen välille muodostettiin kaltaistettu ei-ankkuroitu epäsuora vertailu MAIC, joka perustuu aikariippuvaisen hasardisuhteiden estimointiin eri tutkimuksista ja ottaa huomioon havaitut erot tutkimuspopulaatioiden ominaispiirteissä (15, 16).

Menetelmät

MAIC-analyysi muodostettiin kahden satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (RCT) perusteella: CANDOR ja CASTOR (9, 17, 18). Koska CANDOR-tutkimuksen elossaoloaika (OS) koskevien tietojen seuranta-aika oli vielä suhteellisen lyhyt, hasardisuhteet muodostettiin MAIC:n avulla ainoastaan PFS-aikaa koskevien tietojen osalta.

CASTOR-tutkimuksessa verrattiin DVd-hoitoa Vd-hoitoon potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa multippeliin myeloomaan (17). Koska CASTOR-tutkimuksen poissulkukriteerinä oli aiemmin saadulle proteasomin estäjää sisältävälle hoidolle reagoimattomat potilaat, tällaiset KdD-haaran potilaat (n=102) jätettiin pois MAIC-analyysistä myös CANDOR-tutkimuksesta. Tämän jälkeen potilaskohtaisten aineistojen avulla CANDOR-tutkimuksen KdD-hoitoa saaneiden potilaiden (n=210) ominaispiirteitä painotettiin uudelleen, jotta kaltaistus CASTOR-tutkimuksen DVd-hoitoa saaneisiin potilaisiin (n=251) pystyttiin tekemään. Selittävät muuttujat, joita käytettiin kaltaistuksessa, olivat: aika diagnoosista, ISS-luokitus, aiempien hoitolinjojen lukumäärä, ikä, kreatinipuhdistuma, ECOG-suoritusluokka, aiemmin saatu kantasolusiirto, aiemmin saatu bortetsomibia sisältävä hoito, aiemmin saatu lenalidomidia sisältävä hoito sekä reagoimattomuus edelliselle hoidolle.

CASTOR-tutkimuksessa 8,8 % potilaista oli saanut enemmän kuin kolme aiempaa hoitoa, kun taas CANDOR-tutkimuksen sisäänottokriteereissä sallittiin ainoastaan 1–3 aiempaa hoitoa saaneet potilaat. Suurin ero tutkimuksissa oli kuitenkin sellaisten potilaiden osuus, jotka olivat aiemmin saaneet bortetsomibi-hoitoa. Tällaisten potilaiden osuus oli CANDOR-tutkimuksessa 89 % (n=187/210) ja CASTOR-tutkimuksessa 65 % (n=162/251). Myyntiluvan haltijan mukaan tämä ero potilaiden ominaispiirteissä aiheuttaisi merkittävää epävarmuutta epäsuoraan vertailuun, sillä kaltaistuksessa tehtävät painotukset pienentäisivät KdD-ryhmän potilaiden lukumäärän ainoastaan 82 potilaaseen.

Tämän vuoksi tehtiin lisäanalyysi, jossa kaltaistaminen tehtiin kaikkien potilaiden sijaan ainoastaan potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet bortetsomibia sisältävää hoitoa. Lisäanalyysi mahdollisti isomman otoskoon, jolloin KdD-ryhmässä oli potilaita n=154. CASTOR-tutkimuksen alaryhmäanalyysistä oli saatavilla tietoja aiemmin bortetsomibia saaneiden potilaiden PFS-tuloksista, mutta ei potilaiden ominaispiirteistä. Näin ollen epäsuoraa vertailua varten oletettiin, että bortetsomibia aiemmin saaneiden potilaiden ominaispiirteet ovat samankaltaisia kuin koko populaatiolla.

Potilaskohtainen pseudoaineisto generoitiin CASTOR-tutkimuksen DVd-ryhmässä bortetsomibia aiemmin saaneiden alaryhmäanalyysin PFS-tuloksen perusteella (mediaani PFS-aika 12,1 kuukautta) sekä käyttäen hyväksi Guyot ym. 2012 (19) kehittämää algoritmia. Coxin suhteellisten hasardien malli sovitettiin painotettuun KdD-hoidon ja potilaskohtaiseen DVd-hoidon pseudoaineistoon estimoimaan hasardisuhdetta KdD-hoidon PFS-ajalle verrattuna DVd-hoitoon.

Tulokset

Taulukossa 5 esitetään vertailun tulokset PFS:n osalta. Potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet bortetsomibia sisältävää hoitoa ja jotka eivät olleet reagoineet proteasomin estäjää sisältävään hoitoon, aikariippumaton eli kaikkien syklien estimoitu hasardisuhde KdD vs. DVd oli 0,465. Koska DVd-hoidon Vd-osuus lopetetaan valmisteyhteenvedon mukaisesti 24 viikon jälkeen, estimoitiin myös aikariippuvaiset hasardisuhteet erikseen viikoille 1-24 ja > 24. Tulosten perusteella, ensimmäisten 24 hoitoviikon aikana KdD- ja DVd-hoitojen välillä ei ollut eroa (**taulukko 5**). Ero KdD- ja DVd-hoitojen välille (KdD-hoidon eduksi) näyttää syntyvän viikon 24 jälkeen, jolloin CANDOR-tutkimuksen potilaat saivat KdD-hoitoa ja CASTOR-tutkimuksen potilaat pelkkää daratumumabia.

Myyntiluvan haltijan mukaan epäsuoran vertailun tulokset olivat samankaltaisia kaltaistetuilla ja ei-kaltaistetuilla vertailuilla tarkoittaen sitä, ettei kaltaistamisella ole suurta vaikutusta tuloksiin.

Taulukko 5. Epäsuoran vertailun perusteella estimoidut hasardisuhteet KdD-hoidon PFS-aikaan verrattuna DVd-hoidon PFS-aikaan.

Aika	PFS-hasardisuhde (95 % LV) KdD vs. DVd (matched)
Kaikki syklit	0,465 (0,342-0,632)
Viikot 1–24	0,725 (0,433-1,121)
Viikot > 24	0,370 (0,253-0,541)

Hasardisuhde OS-tuloksille johdettiin PFS-tuloksista (kaava **liitteessä 8**). Vaikka PFS-tulosten osalta KdD- vs. DVd-hoitosten hasardisuhde estimoitui suoraan, OS-tulosten osalta DVd- vs. Kd-hoitosten hasardisuhde katsottiin välttämättömäksi välivaiheeksi, jotta Kd- ja DVd-hoitosten välinen suhde säilyy.

Tätä varten muodostettiin metaregressiomalli käyttäen hyväksi PFS- ja OS-tulosten hasardisuhdeita 17 aiemmasta RCT-tutkimuksesta. HR:n ennustamiseen käytettiin kiinteiden vaikutusten mallia (fixed effect model). Pearsonin korrelaatiokerroin oli 0,9 ja 95 %:n luottamusvälin alaraja yli 0,7, mikä viittaa vahvaan yhteyteen PFS- ja OS-tuloksissa.

MAIC-analyysin perusteella aiemmin johdettu KdD- ja DVd-hoitosten välinen PFS-hasardisuhde muutettiin kiinteiden vaikutusten mallin avulla OS-hasardisuhdeksi 0,73 (95 % LV: 0,64-0,83). Tämän perusteella KdD-hoidon OS-tulos näyttyy parempaan kuin DVd-hoidon, mutta tulokset eivät ole aikariippuvaisia eli hasardisuhde on sama kaikille hoitoviikoille, toisin kuin PFS-tulosten kohdalla. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**luku 4**) ei kuitenkaan käytetty KdD- ja DVd-hoitosten välistä hasardisuhdetta vaan hasardisuhdetta, joka muodostettiin DVd- ja Kd-hoitosten välille.

Fimean kommentit myyntiluvan haltijan toimittamaan epäsuoraan vertailuun

Myyntiluvan haltija ei esittänyt epäsuoraa vertailua muihin tämän arvioinnin vertailuhoitoihin (**taulukko 1**) vaan ainoastaan KdD- ja DVd-hoitosten välille.

CANDOR- ja CASTOR-tutkimusten eroavaisuuksista johtuen, epäsuoran vertailun tuloksena saatu hasardisuhde pätee ainoastaan potilaisiin, jotka ovat eivät reagoi proteasomin estäjää sisältävään hoitoon ja ovat aiemmin saaneet bortetsomibia sisältävää hoitoa. Hasardisuhteet eivät välttämättä ole yleistettävissä koskemaan kaikkia potilaita.

Lisäksi CANDOR- ja CASTOR-tutkimuksissa oli tiedettyjä eroavaisuuksia, kuten CASTOR-tutkimuksen pidempi seuranta-aika. Huomion arvioista vertailussa on myös se, että DVd-yhdistelmähoitossa bortetsomibi (V) ja deksametasoni (d) lopetetaan jo 24 viikon jälkeen. Tällöin yli 24 hoitoviikon jälkeen tehty vertailu ei kuvaa enää KdD-hoidon vertailua DVd-yhdistelmähoitoon, vaan käytännössä vertailu tehdään daratumumabi-monoterapiaan.

Fimean arviointiryhmän mukaan KdD- ja DVd-hoitosten epäsuoran vertailuun liittyy huomattavaa epävarmuutta, ja tuloksiin tulee suhtautua suurella varauksella. Erityisesti OS-tulosten väliseen vertailuun liittyy suurta epävarmuutta, koska OS-hasardisuhteet johdettiin PFS-tulosten perusteella. Tulosten perusteella ei voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä KdD- ja DVd-hoitosten välisistä eroista PFS- ja OS-tulosten osalta.

3.4.2. Fimean toteuttama epäsuora vertailu IKd-hoitoon

Helmikuussa 2021 EMA:n ihmislääkekomitea (CHMP) antoi puoltavan kannanoton IKd-yhdistelmähoidon myyntiluvan myöntämisestä. Isatuksimabin, karfilsomibin ja deksametasonin yhdistelmä (IKd) voi tulevaisuudessa olla mahdollinen hoitovaihtoehto KdD-hoidolle uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Myyntiluvan haltija ei toimittanut materiaalia, jossa KdD-hoitoa olisi verrattu IKd-hoitoon. Siksi näiden hoitojen välinen epäsuora vertailu tehtiin Fimean toimesta.

Menetelmät

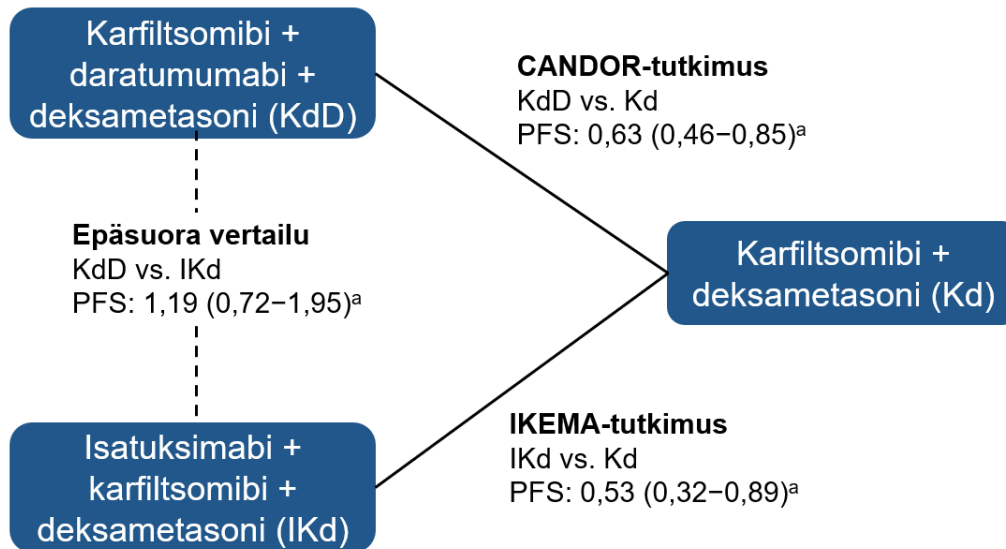
IKd-hoidon myyntilupa perustuu pääasiassa IKEMA-tutkimukseen (20, 21). Se on satunnaistettu ja sokkouttamaton faasin III tutkimus, jossa vertailuhoitona oli karfilsomibin ja deksametasonin yhdistelmä (Kd). Mukaan hyväksyttiin aikuispotilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Potilaiden sisäänotto- ja poissulkukriteerit vastaavat hyvin CANDOR-tutkimusta. Myös muilta osin tutkimuksen toteutustapa oli samankaltainen, eikä potilaiden ominaispiirteissä (**liite 5**) ollut suuria eroja CANDOR-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 3**).

Yhteenveto IKEMA- ja CANDOR-tutkimusten elossaolotuloksista ja hoitovasteeseen liittyvistä tuloksista on koottu **taulukkoon 6**. 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 3. KdD- ja IKd-hoitojen välinen epäsuora vertailu, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Kuviossa on esitetty PFS-muuttujan hasardisuhteet ja luottamusvälit. ^a95 %:n luottamusväli.

Taulukko 6. 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	

^aOsuus 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).

Elosaolotulokset ovat eivätkä 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 arvioinnissa raportoidut turvallisuustulokset KdD-yhdistelmähoidosta ovat pääosin CANDOR-tutkimuksen välianalyysistä (data cut-off 14.7.2019). CANDOR-tutkimuksen turvallisuuspopulaatio koostui 308 potilaasta, jotka saivat KdD-hoitoa ja 153 potilaasta, jotka saivat Kd-hoitoa. Hoidon keston mediaaniaika millä tahansa tutkimuslääkkeellä oli välianalyysissä lähes kaksi kertaa pidempi KdD-ryhmässä verrattuna Kd-ryhmään (70,1 vs. 40,3 viikkoa).

KdD- ja Kd-ryhmissä oli hieman eroavaisuuksia lähtötilanteessa: verisuonitauteja (49,7 % KdD-ryhmässä vs. 59,7 % Kd-ryhmässä), poikkeavia löydöksiä sydänfilmissä (EKG) (26,2 % vs. 34,4 %) sekä hypertensiota (43,3 % vs. 54,5 %) todettiin enemmän Kd-ryhmän potilailla. Nämä voivat osaltaan vaikuttaa turvallisuustuloksiin.

Yhteenveto CANDOR-tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 7**. Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. KdD-ryhmässä havaittiin enemmän ≥ 3 . asteen haittatapahtumia (82,1 % vs. 73,9 %), vakavia haittatapahtumia (56,2 vs. 45,8 %) sekä kuolemaan johtaneita haittatapahtumia (9,7 % vs. 5,2 %) verrattuna Kd-ryhmään. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia oli kummassakin ryhmässä saman verran (KdD-ryhmässä 84,4 % vs. Kd-ryhmässä 84,3 %).

Päivitettyssä analyysissä (data cut-off 15.6.2020) ≥ 3 . asteen haittatapahtumia havaittiin KdD-ryhmässä 87 %:lla potilaista ja Kd-ryhmässä 75,8 %:lla potilaista (10).

Taulukko 7. CANDOR-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (11).

	KdD (n=308) n (% potilaista)	Kd (n=153) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat		
Vähintään yksi haittatapahtuma	306 (99,4)	147 (96,1)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste ≥ 3)	253 (82,1)	113 (73,9)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	173 (56,2)	70 (45,8)
Karfiltosomibin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	65 (21,1)	33 (21,6)
Daratumumabin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	28 (9,1)	-
Deksametasonin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	33 (10,7)	37 (24,2)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	30 (9,7)	8 (5,2)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat		
Vähintään yksi haittatapahtuma	260 (84,4)	129 (84,3)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste ≥ 3)	187 (60,7)	74 (48,4)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	84 (27,3)	32 (20,9)
Karfiltosomibin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	50 (16,2)	21 (13,7)
Daratumumabin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	15 (4,9)	-
Deksametasonin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	19 (6,2)	24 (15,7)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	5 (1,6)	0 (0)

Yleisimmät CANDOR-tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat on esitetty **taulukossa 8**. ≥ 3 . asteen haittatapahtumat, joita havaittiin KdD-ryhmässä ≥ 2 %:lla enemmän kuin Kd-ryhmässä olivat trombosytopenia (24 % vs. 16 %), anemia (17 % vs. 14 %), neutropenia (8 % vs. 6 %), keuhkokuume (13 % vs. 9 %), sepsis (4 % vs. 1 %), influenssa (4 % vs. 1 %), hypertensio (18 % vs. 13 %), uupumus (8 % vs. 5 %) ja ripuli (4 % vs. 1 %). ≥ 3 . asteen haittatapahtumat, joita havaittiin Kd-ryhmässä ≥ 2 %:lla enemmän kuin KdD-ryhmässä olivat sydämen vajaatoiminta (1,6 % vs. 3,3%), keuhkoveritulppa (1,6 % vs. 3,9 %) ja akuutti munuaisvaurio (2,3 % vs. 4,6 %).

Taulukko 8. Yleisimmät haittatapahtumat CANDOR-tutkimuksessa (9).

Yleisimmät haittatapahtumat	KdD (n=308) n (% potilaista)		Kd (n=153) n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste ≥ 3	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste ≥ 3
Hengitystieinfektio	225 (73)	99 (29)	84 (55)	24 (16)
Trombosytopenia	115 (37)	75 (24)	45 (29)	25 (16)
Anemia	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
Hypertensio	94 (31)	54 (18)	42 (28)	20 (13)
Ripuli	97 (31)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
Ylähengitystieinfektio	90 (29)	8 (3)	35 (23)	2 (1)
Uupumus	75 (24)	24 (8)	28 (18)	7 (5)
Virusinfektio	63 (20)	19 (6)	22 (14)	3 (2)
Hengenahdistus	61 (20)	12 (4)	34 (22)	4 (3)
Kuume	60 (20)	-*	23 (15)	-*
Pahoinvointi	56 (18)	-*	20 (13)	-*
Unettomuus	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
Keuhkokuume	55 (18)	41 (13)	19 (12)	13 (9)
Bronkiitti	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
Yskä	52 (17)	-*	30 (20)	-*
Neutropenia	43 (14)	26 (8)	15 (10)	9 (6)

* Ei raportoitu, sillä ei havaittu ≥ 2 %:lla potilaista kummassakaan ryhmässä.

Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Vakavia haittatapahtumia raportoitiin enemmän KdD-ryhmässä verrattuna Kd-ryhmässä (56,2 % vs. 45,8 %). Yleisimmät vakavat haittatapahtumat olivat KdD-ryhmässä keuhkokuume (12,3 %), influenssa (3,9 %), sepsis (3,9 %), kuume (3,9 %) ja multippeli myelooma (2,3 %).

Hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittatapahtumat

KdD-ryhmässä 21,1 %:lla ja Kd-ryhmässä 21,6 %:lla potilaista raportoitiin haittatapahtuma, joka johti karfiltsomibi-hoidon keskeyttämiseen. Näistä yleisimmät syyt olivat sydämen vajaatoiminta (KdD-ryhmässä 1,9 % ja Kd-ryhmässä 2,0 % potilaista), hypertensio (1,3 % ja 2,0 %) ja akuutti munuaisvaurio (0,3 % ja 2,0 %). Daratumumabi-hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin KdD-ryhmässä 9,1 %:lla potilaista. Yleisimmät syyt olivat: sydämen vajaatoiminta (1,0 %), keuhkokuume (1,3 %) ja septinen sokki (1,0 %).

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AESI) olivat ennalta määritellyjä ja tiedettyjä edenneeseen myeloomaan, proteasomin estoon, karfiltsomibi-hoitoon tai daratumumabi-hoitoon liittyviä haittoja. Sekä karfiltsomibin että daratumumabin osalta näihin kuului verenvuoto, tuumorilyysioireyhtymä ja hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen.

Yhdellä potilaalla KdD-ryhmässä havaittiin kuolemaan johtanut tuumorilyysioireyhtymä. Infuusion liittyviä reaktioita (7,8 % vs. 2,0 %) sekä perifeeristä neuropatiaa (17,2 % vs. 8,5 %) havaittiin enemmän KdD-ryhmässä verrattuna Kd-ryhmään.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia, jotka koskevat karfiltsomibia, deksametasonia ja daratumumabia etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Haun tarkemmat tiedot ja tulokset on esitetty **liitteessä 6**. Meneillään olevista tutkimuksista ainoastaan yksi koski KdD-yhdistelmähoitoa (NCT04513639). Kyseisessä tutkimuksessa tutkimusasetelma on kuitenkin erilainen, joten juuri tähän arviointiin kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole odotettavissa merkittävää uutta tietoa.

3.7. Pohdinta

Tutkimusnäyttö KdD-hoidon vaikutuksista multipppelin myelooman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, perustuu pääasiassa yhteen avoimeen, satunnaistettuun, faasin III monikeskustutkimukseen CANDOR (9).

KdD-hoidon teho Kd-hoitoon verrattuna

CANDOR-tutkimuksessa KdD-hoidolla osoitettiin olevan suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). Päivitetystä analyysistä (data cut-off 15.6.2020), arvio PFS-mediaaniajasta oli KdD-ryhmässä 13,4 kuukautta pidempi verrattuna Kd-ryhmään tietokonealgoritilla ORCA:lla mitattuna. PFS-mediaaniaikaa ole vielä saavutettu KdD-ryhmässä. Päivitetystä analyysistä Kd-ryhmässä ORCA:lla arvioitu PFS-mediaaniaika oli lyhyempi kuin välianalyysissä (15,2 kk ja 15,8 kk).

CANDOR-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaan (OS) liittyvät tulokset ovat vielä keskeneräiset. Päivitetystä analyysistä kummassakin ryhmässä alle puolet potilaista oli kuollut, eikä kokonaiselossaoloajassa havaittu eroja ryhmien välillä. Lopulliset OS-tulokset ovat odotettavissa, kun 230 kuolemaa on havaittu. Päivitetystä analyysistä (data cut-off 15.6.2020) ITT-populaatiossa oli kuollut 140 henkilöä.

Hoitovaste ja hoidon kesto

Välianalyysissä (data cut-off 14.7.2019) täydellisen vasteen oli saavuttanut KdD-ryhmässä suurempi osuus potilaista verrattuna Kd-ryhmään. Myös kokonaisvasteosuus IMWG-asteikolla mitattuna oli hieman parempi KdD-ryhmässä.

Päivitetystä analyysistä (data cut-off 15.6.2020) hoidon keston mediaaniaika oli KdD-ryhmässä 79,3 viikkoa ja Kd-ryhmässä 40,3 viikkoa. Tässä vaiheessa yli puolet potilaista kummassakin haarassa jatkoi tutkimuksessa.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

CANDOR-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin QLQ-C30-mittarilla. Kummassakin hoitohaarassa tulokset olivat samansuuntaisia eikä merkittäviä eroja havaittu ryhmien välillä. Avoin tutkimusasetelma voi aiheuttaa harhaa potilaiden raportointiin tuloksiin.

Epäsuora vertailu

Vaihtoehtoisia hoitoja KdD-hoidolle on suhteellisen paljon (**taulukko 1**). Kliinisissä tutkimuksissa KdD-hoitoa on verrattu ainoastaan Kd-hoitoon, eikä vertailua muihin hoitovaihtoehtoihin ole tällä hetkellä meneillään.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean arvioitavaksi epäsuoran vertailun, jossa verrattiin DVD-hoitoa KdD-hoitoon. Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuoraan vertailuun liittyy suurta epävarmuutta, minkä takia epäsuoran vertailun perusteella ei voida sanoa kumpi hoidoista olisi parempi vai ovatko hoitotulokset yhdenvertaiset.

Lisäksi Fimean arviointiryhmä teki epäsuoran vertailun IKd-hoidon ja KdD-hoidon välille. Vertailu oli mahdollista vain PFS-tulosten osalta. Epäsuoran vertailun perusteella IKd- ja KdD-hoitojen PFS-tuloksissa ei ole eroja.

Käytettävissä olevien tietojen perusteella epäsuoraa vertailua muihin hoitovaihtoehtoihin ei ollut mahdollista tehdä.

Haittatapahtumat

Sekä karfiltsomibilla että daratumumabilla on ollut EMAn myöntämä myyntilupa jo noin viisi vuotta. Tämän arvioinnin perusteella suurin osa turvallisuuteen liittyvistä tuloksista on yhteneväisiä karfiltsomibi-hoidosta aiemmin ilmenneiden haittatapahtumien kanssa. Kuitenkin daratumumabin lisääminen karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon näyttää lisäävän haittatapahtumia.

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.

Hoidon rajaaminen alaryhmäanalyyysien perusteella

CANDOR-tutkimuksessa useimmissa ennalta määritellyissä alaryhmissä PFS-tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiolla, eikä niiden perusteella voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi KdD-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin muut.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalleihin ja -raporttiin, jossa KdD-hoitoa verrataan Kd- ja DVd-hoitoihin. 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. Lisäksi kappaleessa 4.4. esitetään Fimean arvio KdD-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen.

4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti taulukoissa 9 ja 10.

Taulukko 9. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin arvioinnin rajauksesta.

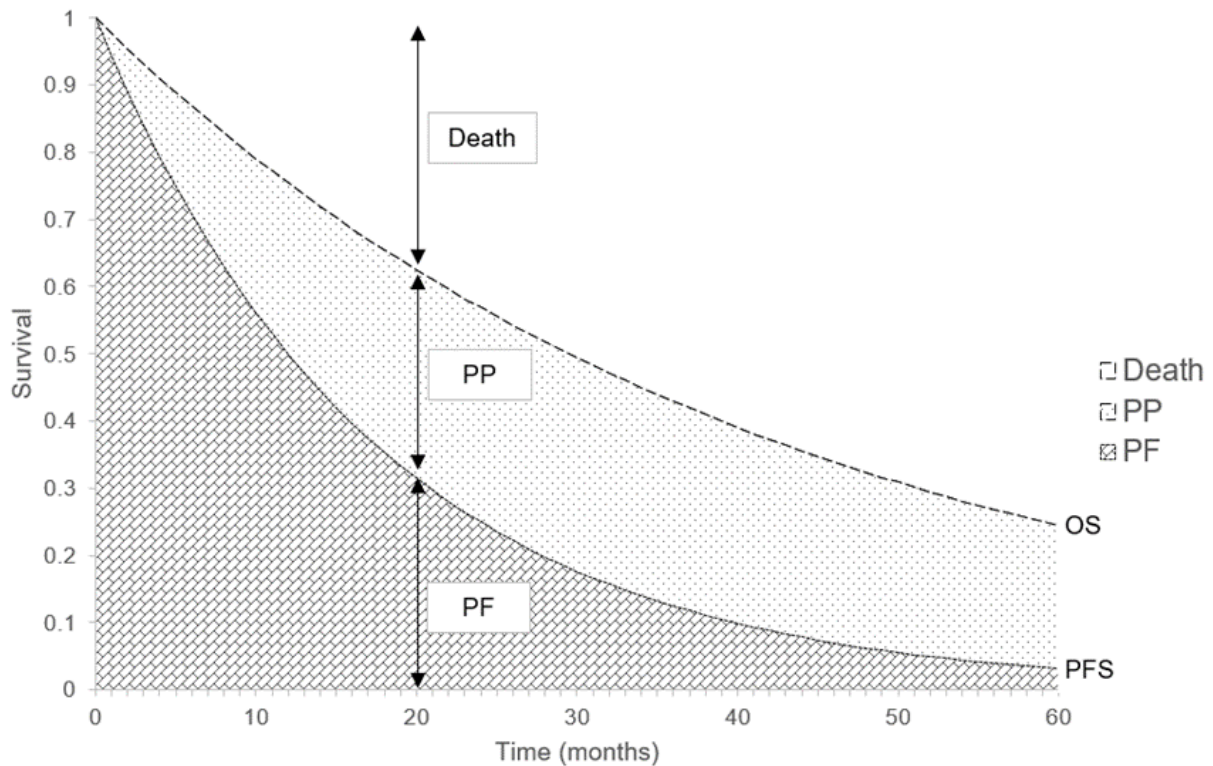
Arvioinnin rajaus	
Väestö	Multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa. Mallin alussa potilaat (CANDOR-tutkimuksen perusteella): <ul style="list-style-type: none">• miehiä 58 %• keskimääräinen paino 76,84 kg• keskimääräinen ihon pinta-ala 1,87 m²• keskimääräinen ikä 63,36 vuotta
Arvioitava lääkehoito	Karfiltosomibi yhdessä deksametasonin ja daratumumabin kanssa (KdD)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Karfiltosomibi yhdessä deksametasonin kanssa (Kd)• Daratumumabi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (DVd)
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä.

Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY) Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannusten ja terveysvaikutusten diskonttokorkona käytettiin 3 %
Aikahorisontti	40 vuotta (elinaika)
Syklän pituus	4 viikkoa (28 päivää)
Kd-hoidon ekstrapolointi	<ul style="list-style-type: none"> • PFS: perustuu CANDOR-tutkimuksen Kd-hoitohaaraan • OS: perustuu ja ENDEAVOR-tutkimuksen Kd-hoitohaaraan ja pitkän aikavälin (yli 54 kk) osalta yhdysvaltalaisen SEER-rekisterin tietoihin
KdD-hoidon ekstrapolointi	<ul style="list-style-type: none"> • PFS: perustuu aikariippuvaiseen hasardisuhteeseen ja Kd-hoidon ekstrapolaatioon (CANDOR) • OS: perustuu aikariippuvaiseen hasardisuhteeseen ja Kd-hoidon ekstrapolaatioon (ENDEAVOR ja SEER)
DVd-hoidon ekstrapolointi	<ul style="list-style-type: none"> • PFS: perustuu kaltaistetusta epäsuorasta vertailusta saatuun aikariippuvaiseen hasardisuhteeseen ja KdD-hoidon ekstrapolaatioon • OS perustuu metaregressiomallinnuksesta saatuun hasardisuhteeseen ja Kd-hoidon ekstrapolaatioon (ENDEAVOR ja SEER)
Herkkyysanalyysit	Deterministiset herkkyysanalyysit, probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit
Alaryhmäanalyysit	Multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet lenalidomidi-hoitoa

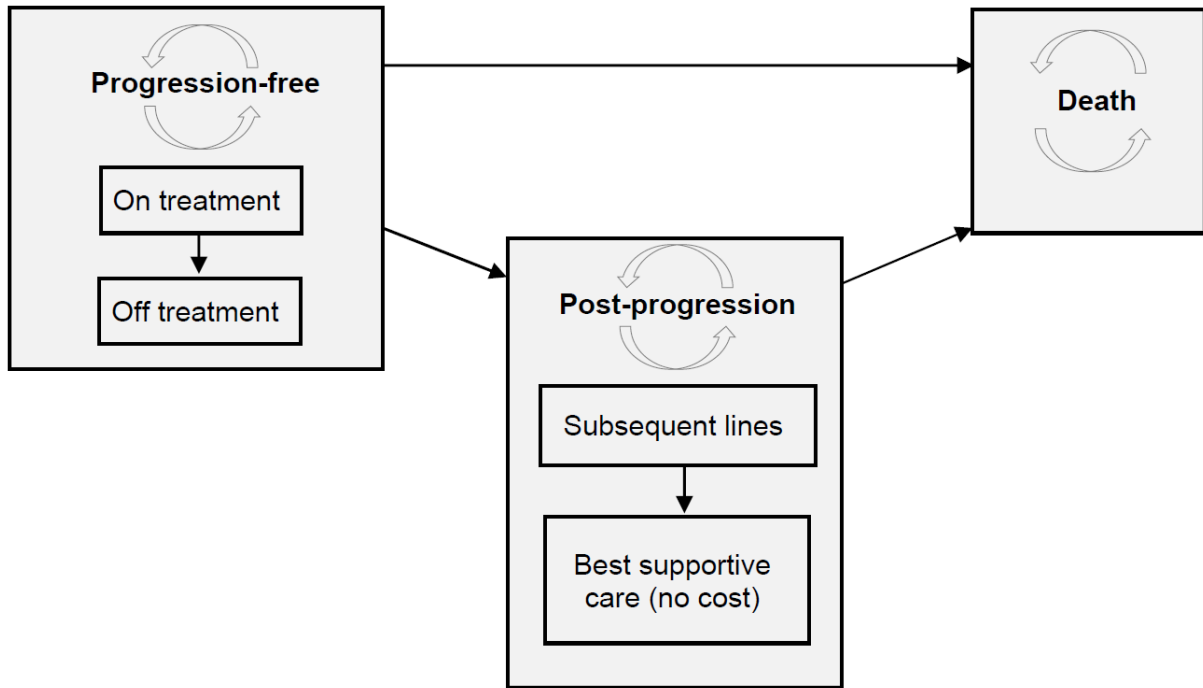
4.1.1. Mallin rakenne

Potilaiden odotettua elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), laatu painotettuja elinvuosia (QALY) ja hoidon kustannuksia on mallinnettu ositetun elinaikamallin (partitioned survival model) avulla (**kuvio 4**). Mallissa on kolme päätilaa: etenemisvapaa tauti (PF), tauti etenemisen jälkeen (PP) ja kuolema.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan esitys käytetyn mallin rakenteesta. **PF** = etenemisvapaa tauti; **PP** = tauti etenemisen jälkeen.

Mallissa hypoteettinen potilaskohortti aloittaa KdD-, Kd- tai DVd-hoidon mallin PF-tilassa, josta potilaat etenevät ajan kuluessa PP-tilaan ja edelleen kuolemaan. PF- ja PP-tilat on jaettu edelleen osiin (**kuvio 5**), joka mahdollistaa erilaiset kustannukset hoitovaihtoehdon mukaan. PF-tilassa on mahdollista kuulua aktiivisen hoidon piiriin tai potilaat saattoivat lopettaa hoidon ilman taudin etenemistä. Taudin etenemisen jälkeen PP-tilassa potilaat saavat joko aktiivista hoitoa tai tukihoidoa. Tukihoidon kuuluu ainoastaan seurantaan liittyvät kustannukset, mutta sitä ei määritelty tämän enempää. Lisäksi ennen seuraavaan aktiiviseen hoitolinjaan siirtymistä, mallinnetaan PP-tilassa hoitovapaa jakso (12 viikkoa). Elämänlaatua kuvaavat utiliteettiarvot on määritelty erikseen PF- ja PP-tiloille, eivätkä tilan sisällä määritellyt hoitovaihtoehdot vaikuta niihin.



Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan esitys potilaiden etenemisestä mallin tilojen ja hoitovaihtoehtojen välillä.

4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin PF-tilassa (**kuvio 4**) perustuu eri ajanhetkinä KdD- ja Kd-hoitojen osalta CANDOR-tutkimukseen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun ja tilastollisin kriteerein paras sovite. Kokonaiselossaoloajan mallinnuksessa hyödynnettiin Kd-hoidolle pidemmän seuranta-ajan tarjoamaa ENDEAVOR-tutkimusta, jossa Kd-hoitoa verrattiin Vd-hoitoon (22). Perusanalysissä kokonaiselossaoloajan pitkän aikavälin (yli 54 kk) ekstrapolaatio perustuu kaikissa hoitovaihtoehtoissa yhdysvaltalaisen syöpärekisterin (SEER¹²) tietoihin.

Dvd-hoidon osalta mallinnus perustuu **kappaleessa 3.4.1.** esitettyyn epäsuoraan vertailuun.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

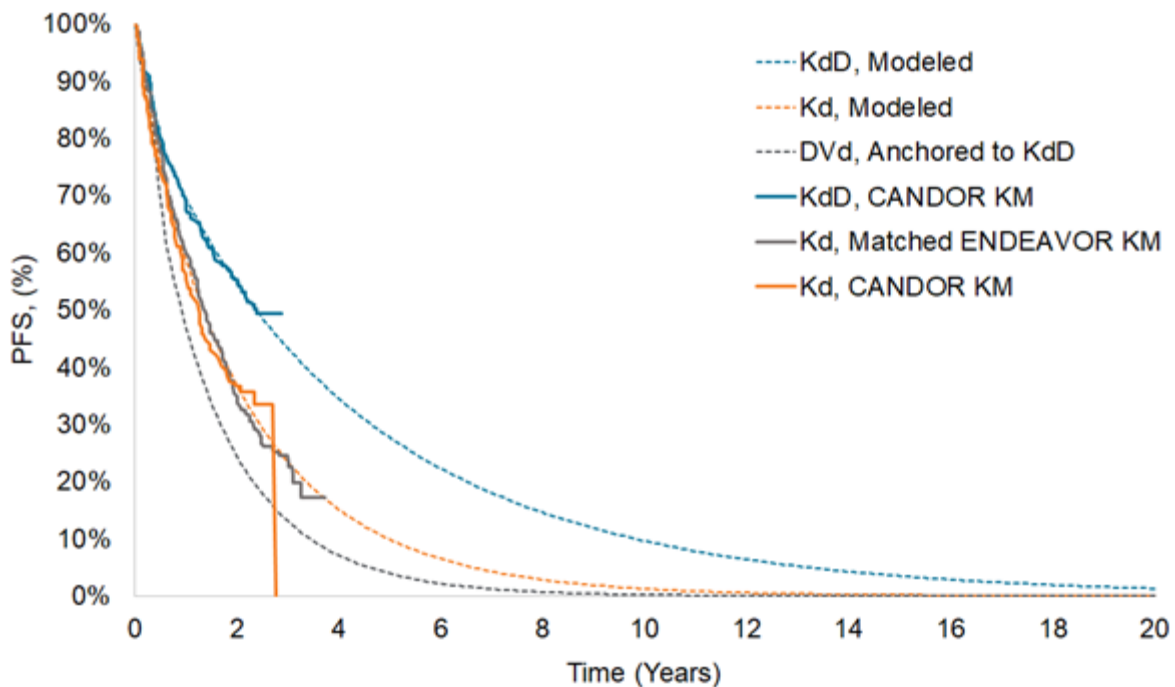
Tilastollisen ja visuaalisen tarkastelun perusteella, Kd-hoidon mallinnuksessa Weibull-jakauma valittiin kuvaamaan pitkän ajan vaikutuksia elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) (**liitekuvio 7a**). Tehtyä valintaa verrattiin myös ENDEAVOR-tutkimuksen havainnoista muodostettuun Kaplan-Meier-käyrään, sillä se tarjoaa kliinisistä tutkimuksista pisimmän seuranta-ajan Kd-hoidon osalta.

KdD-hoidon osalta tilastollisen tarkastelun perusteella soveltuvimpia jakaumia pidettiin kliinisesti mahdottomina, koska 30 vuoden seuranta-ajalla 8 % potilaista olisi pysynyt etenemisvapaassa tautitilassa (**liitekuvio 7b**). Tästä syystä perusanalysissä päädyttiin kuvaamaan elossaoloaika ennen taudin etenemistä Kd-hoidon ekstrapoloinnin perusteella aikariippuvaisen hasardisuhteen avulla (ensimmäiset 8 sykliä HR 0,782 ja tämän jälkeen HR 0,515).

¹² Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

DVd-hoidon osalta mallinnus perustui **kappaleessa 3.4.1.** esitettyyn kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun suhteessa KdD-hoitoon. Perusanalyysi toteutettiin aikariippuvaisen HR:n avulla suhteessa KdD-hoitoon (ensimmäiset 6 sykliä (24 viikkoa) HR 0,725 ja tämän jälkeen HR 0,370).

Perusanalyysissä käytettyjen pitkän aikavälin ekstrapolaatiot KdD-, Kd- ja DVd-hoitojen PFS-ajoille on kuvattu **kuviossa 6.**



Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan esittämät mallinnukset PFS-ajasta.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kd-hoidon osalta CANDOR-tutkimukseen perustuvien ekstrapolointien lisäksi kokonaiselossaoloajan mallintamisessa hyödynnettiin pidemmän seuranta-ajan tarjoamaa ENDEAVOR-tutkimusta (**liitekuvio 7c**). Mallinnus tehtiin kahdessa osassa, joista ensimmäisessä ENDEAVOR-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyrä sovitettiin Weibull-jakaumaan. Toisessa vaiheessa tämä mallinnus kaltaistettiin CANDOR-tutkimuksen kanssa hyödyntäen tutkimusten kuolleisuuden hasardisuhdetta (HR 1,037; 95 % LV 0,757–1,422).

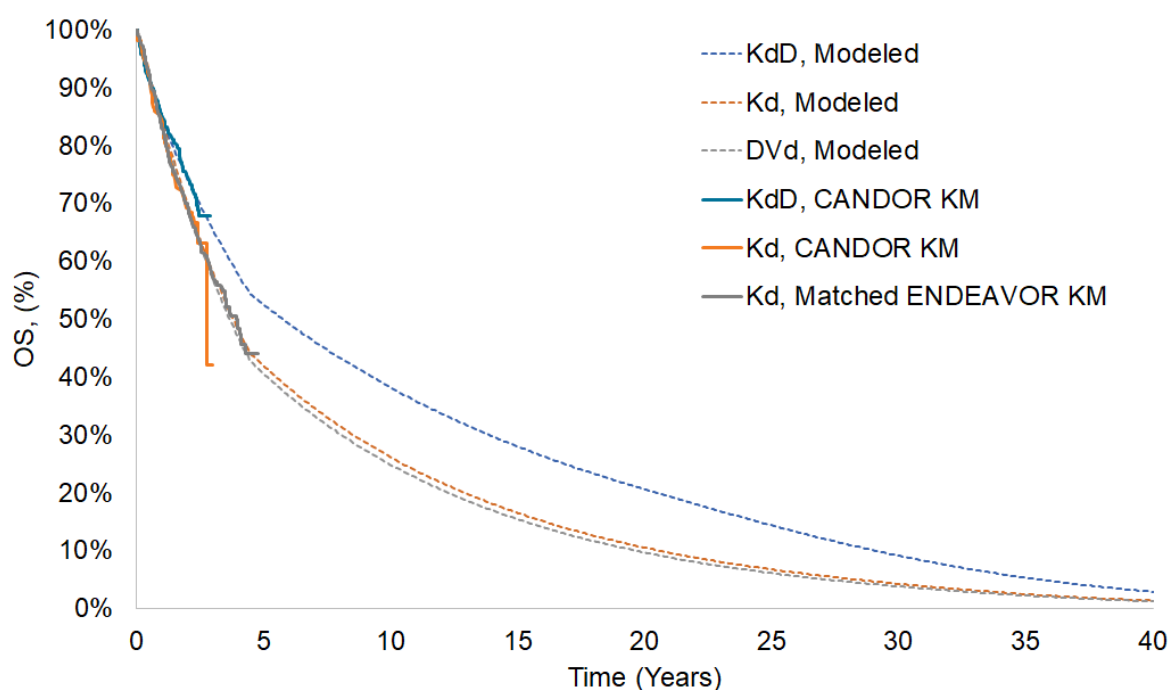
ENDEAVOR-tutkimuksen perustella muodostettua Weibull-jakaumaa tarkasteltiin ainoastaan visuaalisesti ja sen perusteella mallinnuksen katsottiin antavan hyvä arvion suhteessa CANDOR-tutkimuksen OS-tuloksiin (Kaplan-Meier-käyrä). Mallinnuksen katsottiin olevan perusteltu 54 kuukauteen asti, koska potilasmäärä ENDEAVOR-tutkimuksessa väheni merkittävästi tämän ajan jälkeen.

Kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatio 54 kuukauden jälkeen toteutettiin perusanalyysissä yhdysvaltalaisen syöpärekin (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program) OS-tietoihin sovitettua Weibull-jakauman avulla (**liitekuvio 7d**). Rekisteristä hyödynnettiin ENDEAVOR-tutkimuksen potilasjoukkoon kaltaistettua potilasjoukkoa. Jotta CANDOR- ja ENDEAVOR-tutkimuksen potilasjoukkojen erot voitiin huomioida, mallinnettu OS-käyrä lukittiin ja kaltaistettiin CANDOR-tutkimukseen käyttäen samaa lähestymistapaa kuin lyhyemmän aikavälin ekstrapolaatiossa (HR = 1,037).

KdD-hoidon osalta perusanalyysissä kokonaiselossaoloaika mallinnettiin aikariippuvaisen hasardisuhteen avulla (ensimmäiset 13 sykliä HR 1,001 ja tämän jälkeen HR 0,676) suhteessa mallinnettuun Kd-hoidon kokonaiselossaoloaikaan (**liitekuvio 7e**). Perusanalyysissä mallinnus perustuu siis epäsuorasti ENDEAVOR-tutkimuksen Kd-hoidon tuloksiin.

DVd-hoidon osalta epäsuoraa vertailua ei voitu suorittaa vaillaisten OS-tulosten vuoksi (**kts. kappale 3.4**). Perusanalyysissä käytettiin vaihtoehtoista tapaa arvioida kokonaiselossaoloaika mallinnetun PFS-tiedon perusteella perustuen **kappaleessa 3.4.1** esitettyyn metaregressiomallinnukseen. Perustuen epäsuorasta vertailusta saatuun PFS:n hasardisuhteeseen ja metaregressiomallinnukseen DVd- ja KdD-hoidon välillä, saatiin mallissa käytettäväksi DVd- ja Kd-hoidon hasardisuhteeksi 1,038 (**kts. tarkemmin liite 8**).

Lopulliset valinnat perusanalyysin OS-mallinnuksiksi on esitetty **kuviossa 7**.

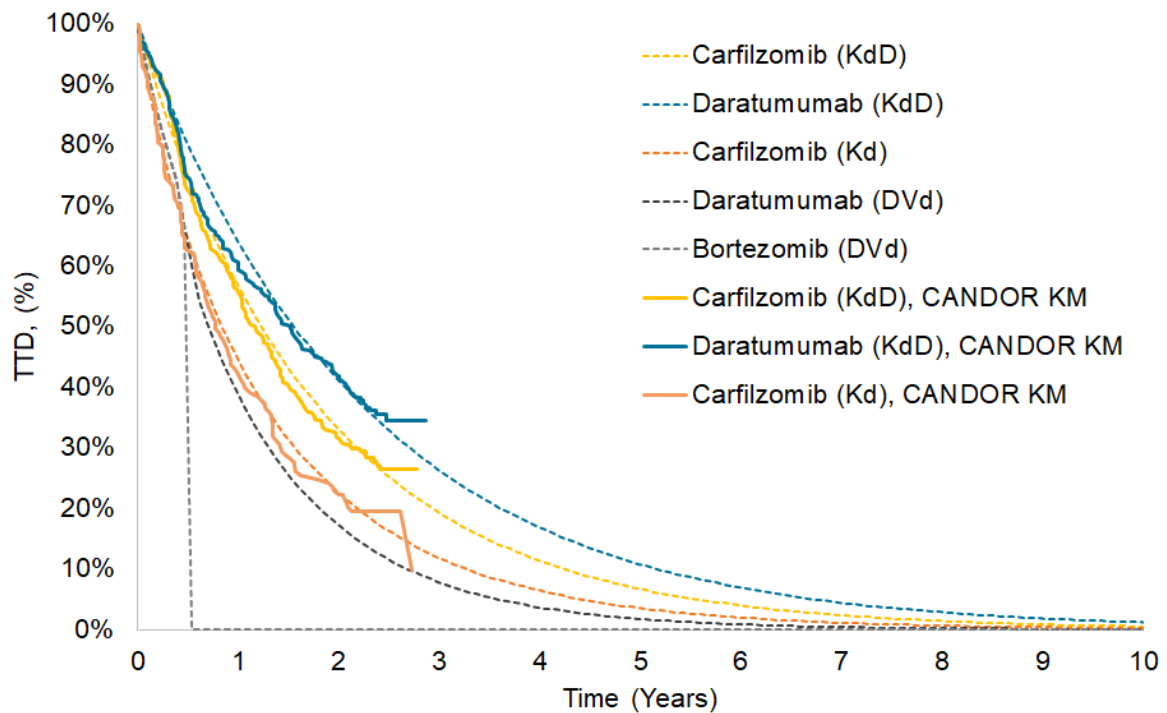


Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan esittämät perusanalyysin kokonaiselossaoloajan (OS) ekstrapolaatiot.

Aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Arvioitu aika hoidon lopettamiseen mallinnettiin erikseen kullekin PF-tilassa (progression free) saatavalle aktiiviselle hoidolle ja sen lääkeosalle. KdD-hoidon ja Kd-hoidon osalta mallinnus perustui CANDOR-tutkimuksen tietoihin ja niihin sovitettuihin tilastollisten muuttujien vertailuun.

KdD- ja Kd-hoitosten karfiltsomibi- ja deksametasoni-hoitosten kestot mallinnettiin Weibull-jakaumien avulla. KdD-hoidon daratumumabin mallinnus tehtiin eksponenttijakauman avulla. DVd-yhdistelmähoitojen eri komponenttien hoidon kesto saatiin PFS- ja TTD-aikojen hasardisuhteiden avulla (1,251), mutta vain daratumumabin mallinnettiin jatkuvan syklistä seitsemän (viikosta 25) eteenpäin. Lopulliset valinnat perusanalyysin TTD-mallinnuksiksi on esitetty **kuviossa 8**.



Kuvio 8. Myyntiluvan haltijan esittämät perusanalyysin lääkehoitojen kestot (TTD).

4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallin etenemisvapaassa tilassa huomioitiin CANDOR- ja CASTOR-tutkimusten perusteella tutkimuksissa ilmenneet vähintään 3. asteen haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 2 %:lla potilaista vähintään yhdessä tutkimushaarassa. Haittatapahtumat otettiin huomioon kustannusten sekä terveyteen liittyvän elämänlaadun arvioinnissa. Tutkimuksista saadut potilaiden osuudet, joilla havaittiin tietty haittatapahtuma, muutettiin haittatapahtumien yleisyydeksi yhdessä kuukaudessa. Haittatapahtumat huomioitiin näin kuukausittain mallissa.

Hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittatapahtumat sisältyvät TTD-mallinnukseen. Myöhempisiin hoitoihin eli PP-tilaan (post progression) liittyvistä haittatapahtumista huomioitiin ainoastaan ne, jotka ilmaantuivat aktiivisten hoitojen aikana.

4.1.4. Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Tiedot terveyteen liittyvästä elämänlaadusta saatiin suoraan CANDOR-tutkimuksesta, jossa oli käytetty EQ-5D-5L-mittaria yhtenä elämänlaatumittareista (9). Utiliteetit mallin eri tiloissa on esitetty **taulukossa 11**. Terveyteen liittyviin elämänlaatuuihin vaikuttavat haittatapahtumat otettiin mallissa huomioon utiliteettien vähenemisenä. Haittatapahtumiin liittyvät disutiliteetit saatiin kirjallisuudesta.

Taulukko 11. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin mallin tiloihin liittyvistä utiliteettiarvoista.

Terveyden tila	Utiliteettiarvo
Perustaso (baseline utility)	0,794
Ennen taudin etenemistä (PF) syklistä 2	0,813
Ennen taudin etenemistä (PF) sykleissä ≥ 3	0,831
Taudin etenemisen jälkeen (PP)	0,661

4.1.5. Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysin kustannuksissa arvioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä seurantaan ja haittatapahtumiin liittyvät kustannukset.

Lääke- ja annostelukustannukset KdD-, Kd- ja DVd-hoidoille

Lääkekustannukset perustuivat CANDOR- ja CASTOR-tutkimusten suunniteltuihin ja toteutuneisiin annoksiin. Koska karfiltsomibia annostellaan ihon pinta-alan mukaan ja daratumumabia potilaan painon mukaan, näiden arvioinnissa käytettiin potilaiden ominaispiirteiden mukaan laskettuja keskiarvoja CANDOR-tutkimuksesta (kts. **taulukko 9**). Suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhdetta (RDI, relative dose intensity) käytettiin, jotta todellisuudessa väliin jäävät ja keskeytetyt annokset tulisi huomioiduiksi. RDI-arvot KdD- ja Kd-hoidoille saatiin CANDOR-tutkimuksesta ja DVd-hoidolle CASTOR-tutkimuksesta. Lääkepakkausten yksikkökustannukset on esitetty **liitteessä 9**. Eri syklien lääkekustannukset on esitetty **taulukossa 12**.

Taulukko 12. Lääkekustannukset hoitosykleittäin. Yksi hoitosykli on 28 päivää. Kustannuksissa on huomioitu pakkausten ylijäämä sekä suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI).

Lääke	RDI	Sykli 1 (€)	Sykli 2 (€)	Sykli 3 (€)	Sykli 4–6 (€)	Syklit 7+ (€)
KdD						
Karfiltsomibi	85 %	9 962	12 644	12 644	12 644	12 644
Daratumumabi	93 %	23 466	23 466	11 733	11 733	5 867
Deksametasoni	80 %	40	40	40	40	40
Kd						
Karfiltsomibi	86 %	10 129	12 856	12 856	12 856	12 856
Daratumumabi	83 %	42	42	42	42	42
DVd						
Daratumumabi	99 %	25 112	25 112	12 556	8 371	6 278
Bortetsomibi	87 %	5 371	5 371	5 371	5 371	0
Deksametasoni	98 %	66	66	66	66	0

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

Annostelukustannus oletettiin olevan 170 €¹³ kaikille laskimoinfuusiona tai ihon alle annosteltaville lääkkeille (23). Suun kautta annosteltaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia. Väliin jääneet annokset huomioitiin myös annostelukustannusten osalta. Lisäksi yhdistelmähoidoissa annostelukustannuksia ei laskettu kahteen kertaan, vaan oletettiin, että potilas saa molemmat lääkkeet (karfiltsomibi ja daratumumabi sekä daratumumabi ja bortetsomibi) samalla kerralla. Yksinkertaisuuden vuoksi perusanalyysissä daratumumabin oletettiin annosteltavan yhtenä päivänä, vaikka sen valmisteyhteenvedon mukaisesti ensimmäiset annokset voidaan jakaa annosteltaviksi kahtena peräkkäisenä

¹³ Uusintakäynti hematologian osastolla.

päivänä. Annostelusta koituvat kokonaiskustannukset eri sykleissä on esitetty **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Annosteluun liittyvät kokonaiskustannukset eri sykleissä.

Lääke	Väliin jääneiden annosten osuus	Sykli 1 (€)	Sykli 2 (€)	Sykli 3 (€)	Sykli 4–6 (€)	Syklit 7+ (€)
KdD						
Karflitsomibi	7 %	475	475	634	634	792
Daratumumabi	5 %	648	648	324	324	162
Deksametasoni	0 %	0	0	0	0	0
Kd						
Karflitsomibi	7 %	951	951	951	951	951
Deksametasoni	0 %	0	0	0	0	0
DVd						
Daratumumabi	0 %	680	680	340	227	170
Bortetsomibi	0 %	453	453	623	680	0
Deksametasoni	0 %	0	0	0	0	0

Jatkohoidot

Niiden potilaiden osuus, jotka saivat jatkohoitoa, saatiin CANDOR-tutkimuksesta. KdD-ryhmässä jatkohoitoa sai 79,3 % ja Kd-ryhmässä 83,2 % potilaista. DVd-ryhmässä osuuden oletettiin olevan sama kuin KdD-ryhmässä, sillä molemmat ovat kolmen lääkkeen yhdistelmähoitoja. Muiden potilaiden oletettiin saavan tukihoidoa, johon ei arvioitu kuuluvan lääkekustannuksia. Taudin etenemisen jälkeen oletettiin olevan kolmen syklin (12 viikon) hoitovapaa ajanjakso ennen jatkohoidon aloittamista. Jatkohoitojen kesto asetettiin 16 sykliin (60 viikkoon) aiemmin julkaistun ENDEAVOR-mallinnuksen hoidon kestojen mukaisesti. Mallissa huomioidut jatkohoidot ja niitä saavien potilaiden osuudet on esitetty **taulukossa 14**.

Taulukko 14. Potilaiden jakautuminen eri hoitovaihtoehtoihin seuraavassa hoitolinjoissa.

Seuraava jatkohoito	KdD	Kd	DVd
KRd	1 %	1 %	1 %
Pd	18 %	13 %	18 %
Kd	2 %	2 %	2 %
DRd	3 %	5 %	3 %
DVd	1 %	5 %	1 %
DPd	0 %	5 %	0 %
Daratumumabi-monoterapia	1 %	10 %	1 %
ERd	3 %	2 %	3 %
Iksatsomibi+Rd	6 %	2 %	6 %
Vd	2 %	8 %	2 %
Rd	25 %	20 %	25 %
Muu (esim. kemoterapia, Vd+dokсорubiini)	37 %	26 %	37 %

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KRd:** karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni; **DRd:** daratumumabi + lenalidomidi + deksametasoni; **DPd:** daratumumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **DVd:** daratumumabi + bortetsomibi + deksametasoni; **ERd:** elotutsumabi + lenalidomidi + deksametasoni; **Rd:** lenalidomidi + deksametasoni; **Vd:** bortetsomibi + deksametasoni.

Kaikkien myöhempien hoitolinjojen kustannusten arvioinnissa oletettiin, että suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde RDI on 100 %. Keskimääräistä annosta laskettaessa, eri hoitojen kesto johdettiin julkaistuista RCT-tutkimuksista. Yhteenveto myöhempien hoitojen kustannuksista yhden hoitosyklin ajalta on esitetty **taulukossa 15**. Lääkepakkausten yksikkökustannukset on esitetty **liitteessä 9**. Lenalidomidin ja pomalidomidin kustannukset on laskettu 100 kapselin pakkauksin, vaikka Suomessa näitä on saatavilla ainoastaan 21 kapselin pakkauksissa. Tästä syystä lenalidomidin ja pomalidomidin pakkaukset skaalattiin vastaamaan 100 kapselin pakkauksia. Samoin tehtiin myös iksatsomibin pakkausten kohdalla.

Taulukko 15. Seuraavan hoitolinjan lääkekustannukset yhden syklin ajalta (yksi hoitosykli on 28 päivää).

Hoito	Lääkekustannus/sykli (€)	Annostelukustannus/sykli (€)
KRd	12 959	965
Pd	8 576	0
Kd	14 951	1 020
DRd	13 297	216
DVd	16 628	1 185
DPd	23 610	403
Daratumumabi-monoterapia	25 210	677
ERd	12 877	377
IRd	12 877	0
Vd	6 277	907
Rd	5 271	0
Vd+dokсорubiini	6 308	1 133

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KRd:** karfiltsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni; **DRd:** daratumumabi + lenalidomidi + deksametasoni; **DPd:** daratumumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **DVd:** daratumumabi + bortetsomibi + deksametasoni; **ERd:** elotutsumabi + lenalidomidi + deksametasoni; **IRd:** iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **Rd:** lenalidomidi + deksametasoni; **Vd:** bortetsomibi + deksametasoni.

Haittatapahtumien kustannukset

Haittatapahtumien kustannusten arvioinnissa käytettiin keskimääräisiä DRG-hintoja¹⁴. DRG-hinnat kerrottiin haittatapahtumien ilmaantuvuudella jokaisessa syklissä. KdD-hoitoon liittyvien haittatapahtumien kustannukset olivat 23 €, Kd-hoitoon liittyvien 21 € ja DVd-hoitoon liittyvien 40 € yhtä sykliä kohden.

Seurantakustannukset

Seuranta- ja monitorointikustannukset oletettiin samoiksi kaikissa hoitolinjoissa ja hoitohaaroissa. Kustannuksiin kuului laboratorionkokeista aiheutuvia kustannuksia sekä yksi avohoidon poliklinikkakäynti kuukaudessa. Näihin liittyvät kustannukset saatiin TYKS-palveluhinnastosta 2020.

Palliatiivisen- ja saattohoidon kustannukset

Mallissa käytetty palliatiivisen ja saattohoidon kustannus oli 7 562 €. Kustannus oli peräisin aiemmasta Fimean julkaisemassa arviointiraportista, joka käsitteli isatuksimabi-yhdistelmähoitoa uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa (24). Tässä aiemmassa arvioinnissa palliatiivisen hoidon oletettiin asiantuntija-arvion perusteella kestävän 30 päivää ja saattohoidon 14 päivää.

¹⁴ Myyntiluvan haltijan ilmoittama lähde: DRG. (2018). *DRG (SHP (STDDEV) FULL 2018)*. FCG. Saatavilla: <https://www.fcg.fi/soteratkaisut/asiakas-ja-potilasluokittelu>

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan esittämät kustannusvaikuttavuusanalyysin diskontatut tulokset on esitetty **taulukossa 16**. Kustannuksiin ja terveysvaikutuksiin liittyvät tulokset on esitetty tarkemmin **taulukoissa 17 ja 18**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 10**.

Mallinnuksen perusteella KdD-hoidon lisäkustannukset Kd-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin 254 000 € potilasta kohden ja DVd-hoitoon verrattuna noin 339 000 €. Suurin osa kokonais- ja lisäkustannuksista muodostuu lääkekustannuksista ennen taudin etenemistä (**taulukko 17**). Vastaavasti mallinnuksen perusteella KdD-hoitoa saavien oletetaan elävän 1,93 vuotta ja 1,53 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin Kd-hoitoa saaneet potilaat sekä 2,14 vuotta ja 1,77 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin DVd-hoitoa saaneet potilaat. KdD-hoidon ICER oli Kd-hoitoon verrattuna noin 166 000 €/QALY ja DVd-hoitoon verrattuna noin 191 000 €/QALY.

Taulukko 16. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

Hoito	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER	
	€	LY	QALY	€	LY	QALY	€/LY	€/QALY
KdD	596 115	7,94	5,83	-	-	-	-	-
Kd	341 853	6,01	4,29	254 261	1,93	1,53	131 786	165 854
DVd	257 147	5,80	4,06	338 968	2,14	1,77	158 533	191 450

LY: elinvuodet; **QALY:** laatupainotetut elinvuodet.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset KdD-, Kd- ja DVd-hoitojen kustannuksista. Kustannukset diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	KdD	Kd	DVd
Lääkekustannukset	498 433	215 318	162 665
• Karfiltsomibi	282 120	214 623	-
• Daratumumabi	215 310	-	135 604
• Bortetsomibi	-	-	26 732
• Deksametasoni	1 003	694	330
Lääkkeiden antokustannukset	22 656	16 069	6 584
• Karfiltsomibi	16 707	16 069	-
• Daratumumabi	5 949	-	3 672
• Bortetsomibi	-	-	2 912
Haittavaikutukset	1 322	1 082	1 456
• Ennen taudin etenemistä	628	362	579
• Taudin etenemisen jälkeen	694	720	877
Monitorointi	12 419	9 322	8 981
• Ennen taudin etenemistä	5 508	3 096	2 201
• Taudin etenemisen jälkeen	6 911	6 226	6 780
Seuraavat hoidot	61 258	100 017	77 407
• Lääkekustannukset	57 463	94 918	72 612
• Antokustannukset	3 795	5 099	4 795
Palliatiivinen hoito	26	45	53
Kokonaiskustannukset	596 115	341 853	257 147
• Ennen taudin etenemistä	527 226	234 845	172 030
• Taudin etenemisen jälkeen	68 889	107 008	85 117

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset KdD-, Kd- ja DVd-hoitojen terveysvaikutuksista. Terveysvaikutukset diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	KdD	Kd	DVd
Elinvuodet	7,94	6,01	5,80
Ennen taudin etenemistä	3,47	1,95	1,39
• Aktiivinen hoito	2,11	1,30	1,10
• Hoidon lopettamisen jälkeen	1,37	0,66	0,29
Tauti etenemisen jälkeen	4,47	4,06	4,41
• Hoitovapaa jakso	0,11	0,13	0,14
• Seuraavat hoidot	0,57	0,69	0,73
• Tukihoito (seuranta)	3,78	3,23	3,55
QALY	5,83	4,29	4,06
Ennen taudin etenemistä	2,88	1,62	1,15
• Aktiivinen hoito	1,74	1,07	0,91
• Hoidon lopettamisen jälkeen	1,14	0,55	0,24
Tauti etenemisen jälkeen	2,95	2,68	2,91
• Hoitovapaa jakso	0,07	0,09	0,09
• Seuraavat hoidot	0,37	0,45	0,47
• Tukihoito (seuranta)	2,50	2,14	2,35

4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusanalyysin parametrivalintoihin ja malliin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysillä.

Yksisuuntaisissa herkkyysanalyysissä tärkeimpien parametrien arvoja vaihdeltiin käyttäen joko 95 %:n luottamusväliä, keskihajontaa tai ± 10 % tasajakaumaa. Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on herkkä muutoksille kokonaisuolosuhteiden hasardisuhteissa, hoidon kestossa sekä PFS-jakaumaan liittyvissä parametreissa (**liite 11**).

Skenaarioanalyysissä tutkittiin vaihtoehtoisten parametrien vaikutusta analyysin lopputuloksiin 32 eri asetelmassa. Muutokset aikahorisontissa, pitkän aikavälin OS-ajan mallinnuksessa ja karfiltsomibin kustannuksissa KdD-hoidossa aiheuttivat yli 20 % eron perusanalyysin tuloksiin nähden (**liite 11**).

Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä on esitetty **liitteessä 12**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta on nähtävissä sekä kustannuksissa että QALY-arvoissa.

4.2.3. Alaryhmäanalyysi: aiempi lenalidomidi-hoito

Myyntiluvan haltija esitti kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset erilliselle mallinnukselle, jossa kohdepopulaationa olivat multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet aiemmin lenalidomidi-hoitoa. Analyysin tulokset on esitetty **taulukossa 19**.

Lenalidomia aiemmin saaneiden potilaiden kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten perusteella ICER on hieman perusanalyysin tuloksia alhaisempi Kd- ja DVd-hoitoihin verrattuna. Kd-hoitoon verrattuna KdD-hoidon ICER oli noin 155 000 €/QALY ja DVd-hoitoon verrattuna noin 143 000 €/QALY (vrt. perusanalyysissä vastaavasti 166 000 €/QALY ja 191 000 €/QALY).

Analyysissä käytettiin suurelta osin samoja oletuksia kuin koko populaation analyysissä. Kuitenkin kohdepopulaation ollessa erilainen, esimerkiksi epäsuoran vertailun perusteella lasketut hasardisuhteet olivat erilaiset ja ekstrapolaatioiden perusteella tehdyt mallinnukset poikkesivat perusanalyysistä.

Taulukko 19. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista lenalidomia aiemmin saaneiden potilaiden ryhmässä. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

Hoito	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER	
	€	LY	QALY	€	LY	QALY	€/LY	€/QALY
KdD	547 419	7,66	5,39	-	-	-	-	-
Kd	315 630	5,76	3,89	231 789	1,90	1,50	121 830	154 990
DVd	237 091	4,79	3,22	310 328	2,87	2,16	108 076	143 427

LY: elinvuodet; QALY: laatu-painotetut elinvuodet.

4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Suurin epävarmuus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä liittyy elossaoloajan ekstrapolaatioita koskeviin oletuksiin. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin perusteella KdD-hoidosta aiheutuvat elinaikahyödyt ovat noin 2 vuotta suuremmat verrattuna kumpaan tahansa vertailuhoitoon. CANDOR-tutkimuksesta saadut tulokset eivät ainakaan toistaiseksi tue tätä väitettä: päivitetystä analyysistä (15.6.2020) seuranta-ajan mediaani oli noin 2,3 vuotta, eikä kokonaiselossaoloajassa ollut tilastollisesti merkitsevää eroa KdD- ja Kd-hoitojen välillä.

Kd-hoidon elossaoloaika koskevassa mallinnuksessa käytettiin ensimmäisten 54 kuukauden ajalta tietoja ENDEAVOR-tutkimuksesta. CANDOR- ja ENDEAVOR-tutkimusten populaatioissa oli kuitenkin jonkin verran eroavaisuuksia. Myyntiluvan haltijan mukaan ne johtavat tässä mallinnuksessa Kd-hoidon osalta pienempiin elossaolo-osuuksiin kuin aiemmissa ENDEAVOR-tutkimukseen perustuvissa mallinnoissa. Myös KdD-hoidon elossaoloaika mallinnettiin ENDEAVOR-tutkimukseen pohjautuvasta Kd-hoidon mallinnuksesta hasardisuhteen avulla. Kd-hoidon mallinnuksen johtaminen ENDEAVOR-tutkimuksesta CANDOR-tutkimuksen sijaan sekä näiden kahden tutkimuksen potilaspopulaatioiden eroavaisuudet lisäävät epävarmuutta erityisesti KdD-hoidon mallinnuksessa.

OS-mallinnus 54 kuukauden jälkeen tehtiin yhdysvaltalaisen SEER-rekisteriaineiston avulla. Myyntiluvan haltija on perustellut SEER-aineiston käyttöä sillä, että tosielämässä elossaolo-osuutta kuvaavissa Kaplan-Meier-käyrissä tapahtuu tasoittumista pitkällä aikavälillä. SEER-aineisto sovitettiin ENDEAVOR-tutkimuksen populaatioon iän, sukupuolen, alkuperäisen diagnoosiajankohdan sekä diagnoosin vuosikymmenen perusteella, sillä nämä selittävät muuttujat olivat saatavilla SEER-aineistosta. Sovituksen jälkeen mallinnetun käyrän muoto (shape) säilytettiin, mutta skaala (scale) sovitettiin uudelleen Kd-hoidon CANDOR- ja ENDEAVOR-tutkimusten hasardisuhteen (HR: 1,037) avulla. Sovitusta ei kuitenkaan pystytty

tekemään esimerkiksi aiempien hoitolinjojen mukaan, mikä tuottaa suurta epävarmuutta rekisteriaineiston hyödyntämiseen.

Myös CANDOR-tutkimuksen tulosten perusteella tehtyyn KdD- ja Kd-hoitojen elossaoloajan ekstrapolaatioon liittyy epävarmuutta johtuen suhteellisen lyhyestä seuranta-ajasta. Päivitettyjä tuloksia elossaoloajasta oli saatavilla välianalyysistä, jossa mediaani seuranta-aika oli 27,8 kuukautta, eikä seuranta-aika ulotu OS-mediaanin saavuttamiseen saakka. Fimean arviointiryhmän mukaan suoraan CANDOR-tutkimuksen perusteella tehty OS-ekstrapolaatio kuvastaisi kohdepopulaatiota paremmin kuin ENDEAVOR-tutkimuksesta ja SEER-aineistosta johdettu OS-mallinnus.

Myyntiluvan haltijan analyysissä DVd-hoidon mallinnus perustui verkostometa-analyysin sijaan erikseen toteutettuun MAIC-vertailuun. MAIC-vertailulla ei kuitenkaan pystytty poistamaan täysin verkostometa-analyysin hylkäämiseen johtaneita epävarmuustekijöitä, eivätkä esitetyt hasardisuhteet välttämättä ole yleistettävissä koskemaan kaikkia potilaita. 24 hoitoviikon jälkeen KdD-hoidon vertailu tehdään käytännössä daratumumabi-monoterapiaan. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia suhteessa DVd-hoitoon ei voida pitää luotettavina, johtuen epäsuoraan vertailuun liittyvästä suuresta epävarmuudesta.

Mallinnuksessa huomioitiin ainoastaan kustannukset, jotka aiheutuvat ensimmäisestä aktiivisesta hoidosta taudin etenemisen jälkeen. Mallissa potilaat eivät tämän jälkeen saa muita hoitolinjoja. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan osa potilaista voi todellisuudessa saada KdD-hoidon jälkeen muita hoitoyhdistelmiä. Myyntiluvan haltijan esittämässä analyysissä, suurin osa saavutetuista terveysvaikutuksista muodostui taudin etenemisen jälkeen potilailla, joiden tilaa seurattiin ilman aktiivista hoitoa. Tämä vaikuttaisi joko yliarvioivan hoidolla saavutettavia terveyshyötyjä edenneessä taudissa ilman aktiivista hoitoa tai aliarvioivan myöhemmistä aktiivisista hoitolinjoista aiheutuvia kustannuksia.

4.4. Fimean perusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin ainoastaan KdD- ja Kd-hoitojen välillä. DVd-hoitoa ei huomioitu vertailuhoitona, koska epäsuoraan vertailuun liittyi huomattavaa epävarmuutta. Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 20**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

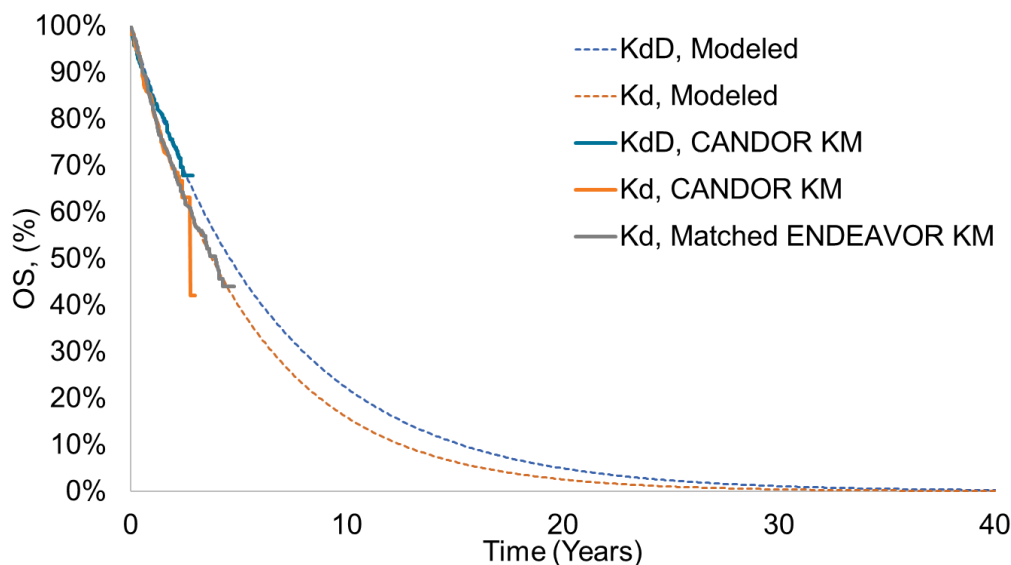
Myyntiluvan haltija oli raportissaan esitellyt vastaavan skenaarion, mutta sen tuloksia ei oltu esitetty kokonaisuutena. Esitettäessä tuloksia CANDOR-tutkimukseen perustuvasta pitkän aikavälin skenaariosta, KdD-hoidon elossaoloaika mallinnettiin aikariippuvaisen hasardisuhteen avulla. Vastaavasti esitettiin tulokset skenaariorista, jossa Kd- ja KdD-hoitojen elossaoloajan mallinnukset perustuivat erikseen sovitettuihin eksponentiaalisiin jakaumiin, mutta pitkän aikavälin elossaoloajan mallinnus perustui SEER-rekisterin aineistoon.

Taulukko 20. Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyseissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
Kd-hoidon OS-ajan ekstrapolaatio	ENDEAVOR-tutkimuksen kaltaistettujen potilaiden Weibull-jakauma	Eksponttijakauma (erikseen sovitettu) perustuen CANDOR-tutkimuksen tuloksiin
KdD-hoidon OS-ajan ekstrapolaatio	Aikariippuvainen hasardisuhde Kd-hoidon mallinnukseen, joka perustui ENDEAVOR-tutkimukseen	Eksponttijakauma (erikseen sovitettu) perustuen CANDOR-tutkimuksen tuloksiin
OS-ajan ekstrapolaatio 54 kuukauden jälkeen	SEER-rekisteriaineiston käyttö	54 kuukauden jälkeen ekstrapolaatio perustuen CANDOR-tutkimuksen tuloksiin

4.4.1. Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysissä käytetyt CANDOR-tutkimukseen perustuvat OS-ekstrapolaatiot on esitetty **kuviossa 9**.



Kuvio 9. Fimean perusanalyysin kokonaiselossaoloajan (OS) ekstrapolaatiot.

Minkään hoitohaaran kokonaiskustannukset eivät eroa juurikaan myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuloksista (**taulukko 21**). Sen sijaan elinvuosia ja laatupainotettuja elinvuosia saavutetaan vähemmän kaikissa hoitohaaroissa, mikä johtaa suurempaan ICER-arvoon (+135 000 €/QALY), kun KdD-hoidon kustannusvaikuttavuutta verrataan Kd-hoitoon. Tarkempia tuloksia kustannuksista on esitetty **taulukossa 22** ja terveysvaikutuksista **taulukossa 23**.

Taulukko 21. Yhteenveto Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

Hoito	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER	
	€	LY	QALY	€	LY	QALY	€/LY	€/QALY
KdD	589 171	5,55	4,25	-	-	-	-	-
Kd	338 289	4,69	3,42	250 882	0,86	0,83	290 742	303 098

LY: elinvuodet; QALY: laatuainotetut elinvuodet.

Taulukko 22. Fimean perusanalyysin tulokset KdD- ja Kd-hoitojen kustannuksista. Kustannukset diskontattu 3 % diskonttokorolla.

	KdD	Kd
Lääkekustannukset	498 433	215 318
• Karfiltsomibi	282 120	214 623
• Daratumumabi	215 310	-
• Bortetsomibi	-	-
• Deksametasoni	1 003	694
Lääkkeiden antokustannukset	22 656	16 069
• Karfiltsomibi	16 707	16 069
• Daratumumabi	5 949	-
• Bortetsomibi	-	-
Haittavaikutukset	1 287	1 072
• Ennen taudin etenemistä	628	362
• Taudin etenemisen jälkeen	658	709
Monitorointi	8 644	7 232
• Ennen taudin etenemistä	5 508	3 096
• Taudin etenemisen jälkeen	3 135	4 136
Seuraavat hoidot	58 124	98 552
• Lääkekustannukset	54 524	93 527
• Antokustannukset	3 601	5 024
Palliatiivinen hoito	28	46
Kokonaiskustannukset	589 171	338 289
• Ennen taudin etenemistä	527 226	234 845
• Taudin etenemisen jälkeen	61 946	103 444

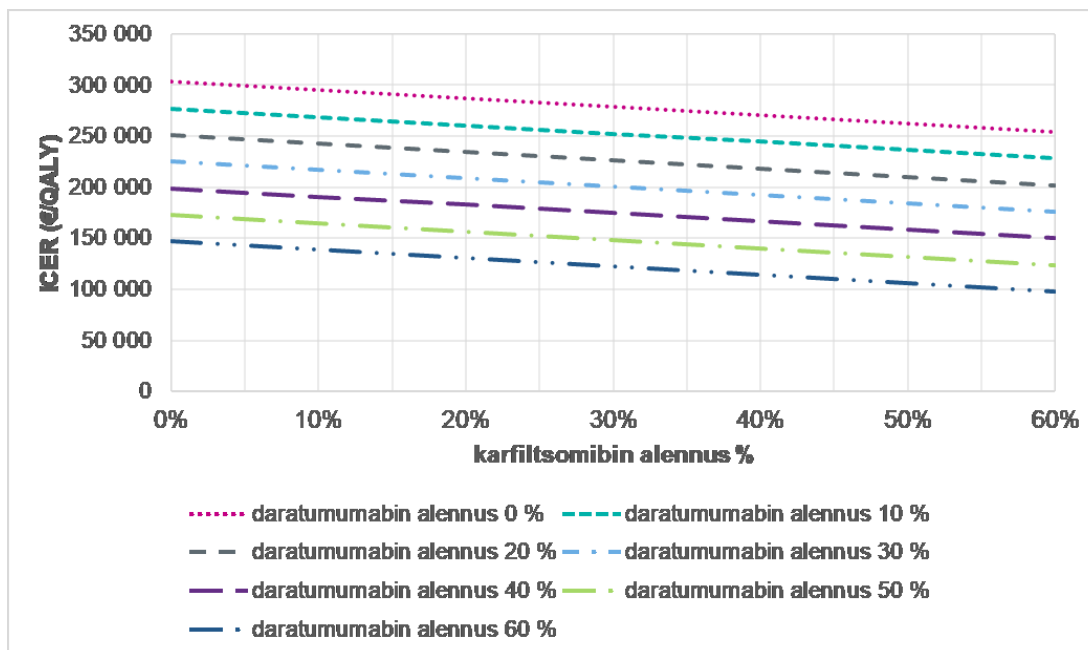
Taulukko 23. Fimean perusanalyysin tulokset KdD- ja Kd-hoitojen terveysvaikutuksista. Terveysvaikutukset diskontattu 3 % diskonttokorolla.

	KdD	Kd
Elinvuodet	5,55	4,69
Ennen taudin etenemistä	3,47	1,95
• Aktiivinen hoito	2,11	1,30
• Hoidon lopettamisen jälkeen	1,37	0,66
Tauti etenemisen jälkeen	2,08	2,74
• Hoitovapaa jakso	0,10	0,13
• Seuraavat hoidot	0,55	0,68
• Tukihoito (seuranta)	1,43	1,92
QALY	4,25	3,42
Ennen taudin etenemistä	2,88	1,62
• Aktiivinen hoito	1,74	1,07
• Hoidon lopettamisen jälkeen	1,14	0,55
Tauti etenemisen jälkeen	1,37	1,81
• Hoitovapaa jakso	0,07	0,09
• Seuraavat hoidot	0,36	0,45
• Tukihoito (seuranta)	0,95	1,27

4.4.2. Fimean skenaario- ja herkkyysanalyysit

Mallin tuottamien herkkyysanalyysien tulokset Fimean perusanalyysistä ovat erityisesti kustannusten osalta samansuuntaisia kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysin herkkyysanalyysissä, joten niitä ei erikseen raportoida. Fimean analyysi CANDOR-tutkimukseen pohjautuvasta OS-ajan ekstrapolaatiosta pienentää näennäisesti mallin herkkyyttä laatupainotettujen elinvuosien osalta, mutta ei poista tutkimuksen lyhyestä seuranta-ajasta johtuvaa epävarmuutta.

Kustannuksista suurin osa muodostuu lääkekustannuksista ennen taudin etenemistä. Perusanalyysissä lääkehoidon kustannukset on laskettu listahinnoilla. Listahinnasta mahdollisesti saatavan alennuksen vaikutuksen arvioimiseksi, **kuviossa 10** esitetään KdD-hoidon ICER-arvot suhteessa Kd-hoitoon karfiltsomibin ja daratumumabin erilaisilla alennusprosentteilla arvioidussa hoitolinjassa. Skenaarion yksinkertaistamiseksi kaikkien jatkohoitojen osalta on käytetty listahintoja.



Kuvio 10. Karfiltsomibin ja daratumumabin hankinta-alennuksen vaikutus KdD-hoidon kustannusvaikuttavuuteen suhteessa Kd-hoittoon, kun jatkohoidot on hinnoiteltu listahinnoin.

4.5. Pohdinta

Myyntiluvan haltija on esittänyt kustannusvaikuttavuusanalyysin kahdesta eri populaatiosta: kaikista potilaista sekä lenalidomidia aiemmin saaneista potilaista. Näistä kahdesta analyysistä kaikkien potilaiden analyysi vastaa valmisteyhteenvedon mukaista käyttöaihetta, ja lenalidomidia aiemmin saaneiden analyysiä pidetään alaryhmäanalyysinä.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella KdD-hoidon ICER verrattuna Kd-hoittoon on noin 166 000 €/QALY. Elossaoloajan mallinnuksessa oli käytetty tietoja ENDEAVOR-tutkimuksesta (Kd vs. Vd) ja yhdysvaltalaisesta rekisteriaineistosta.

Fimean esittämässä analyysissä elossaoloajan mallinnus perustui CANDOR-tutkimukseen, myyntiluvan haltijan esittämien yksittäisten skenaarioanalyysien mukaisesti. Fimean analyysin tulos KdD-hoidon kustannusvaikuttavuudesta Kd-hoittoon verrattuna (303 000 €/QALY) poikkeaa merkittävästi myyntiluvan haltijan esittämästä tuloksesta.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputuloksen kannalta merkittävin epävarmuustekijä on useisiin lähteisiin pohjautuvien terveysvaikutusten ekstrapolaatiot. Epävarmuutta liittyy myös KdD- ja DVD-hoitosten väliseen epäsuoraan vertailuun, minkä takia tästä analyysistä ei tehty Fimean omaa perusanalyysiä. Myös Fimean arvioon liittyy epävarmuutta johtuen CANDOR-tutkimuksen lyhyestä seuranta-ajasta. Ekstrapolaatioihin liittyvän suuren epävarmuuden takia kummankaan analyysin tuloksia ei voida pitää täysin luotettavana. Myyntiluvan haltijan esittämien skenaarioanalyysien tuloksista on nähtävissä, että perusanalyysin tulos on heidän skenaarioistaan matalin ja kaikki skenaarioanalyysissä tehtävät muutokset kasvattavat ICER-arvoa. Tästä voidaan päätellä, että myyntiluvan haltijan esittämän perusanalyysin tulosta voidaan pitää kustannusvaikuttavuuden alarajana listahinnoin laskettuna.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mukaan KdD-hoidosta aiheutuvat elinaikahyödyt ovat noin kaksi vuotta suuremmat verrattuna kumpaan tahansa vertailuhoitoon. Ainakaan toistaiseksi CANDOR-tutkimuksesta saadut tulokset eivät tue tätä väitettä Kd-hoidon osalta,

sillä kokonaiselossaoloajassa ei ole ollut tilastollisesti merkitsevää eroa KdD- ja Kd-hoitojen välillä. Lisäksi mallinnuksen perusteella suurin osa terveysvaikutuksista muodostuisi taudin etenemisen jälkeen potilailla, joiden tilaa seurataan ilman aktiivista hoitoa.

Myyntiluvan haltijan mukaan kypsempää OS-dataa on saatavilla vuosien 2021 ja 2022 aikana. Mikäli tämä olisi hyödynnettävissä kustannusvaikuttavuuden mallintamisessa, voisi se vähentää epävarmuutta liittyen OS-ekstrapolaatiossa tehtyihin lyhyen aikavälin oletuksiin, mutta ei pitkän aikavälin oletuksiin.

Yllä mainittujen epävarmuustekijöiden lisäksi Fimean arviointiryhmä kiinnitti huomiota mallinnetun potilasjoukon soveltuvuuteen suhteessa suomalaisiin potilaisiin sekä mallinnuksen aikahorisonttiin (40 vuotta). Elossaoloaikaa koskevan mallinnuksen taustalla käytetyn ENDEAVOR-tutkimuksen potilaat olivat ominaispiirteiltään hieman erilaisia kuin CANDOR-tutkimuksessa. Mallinnuksen potilasjoukosta ainoastaan alle puolet oli saanut aiemmin lenalidomidi-hoitoa, kun taas Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan lenalidomi-hoitoa ovat saaneet jo lähes kaikki potilaat kolmannessa hoitolinjassa. Myyntiluvan haltija on tutkinut herkkyysanalyysissä aikahorisonttiin liittyvää epävarmuutta, ja niiden tulosten perusteella voidaan sanoa, että mitä lyhyempää aikahorisonttia käytetään, sitä suuremmaksi ICER-arvo kasvaa.

Mallinnuksessa potilaat eivät voi saada kuin yhtä myöhäisempää hoitolinjaa eli maksimissaan yhteensä neljää hoitolinjaa, mikä vaikuttaisi joko yliarvioivan hoidolla saavutettavia terveyshyötyjä edenneessä taudissa ilman aktiivista hoitoa tai aliarvioivan myöhemmistä aktiivisista hoitolinjoista aiheutuvia kustannuksia.

5. Kustannukset ja budjettivaikutus

5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

5.1.1. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmalli

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutusmallin, jonka tarkoituksena on arvioida KdD-yhdistelmähoiton kustannuksia uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Myyntiluvan haltija on olettanut, että KdD-hoitoa käytetään toisen tai kolmannen linjan hoitona ainoastaan < 75-vuotiailla potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin lenalidomidia. Budjettivaikutus on laskettu tälle potilasryhmälle.

Myyntiluvan haltija on arvioinut kustannuksia kolmen vuoden ajalta terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Kustannuksista on otettu huomioon lääkekustannukset, lääkkeen annostelukustannukset sekä haittavaikutusten kustannukset. Kustannuksia arvioitiin kahdessa eri tilanteessa, joiden erotuksesta budjettivaikutus koostuu:

- Vertailuskenaario, jossa KdD-hoitoa ei ole saatavilla
- Uusi skenaario, jossa KdD-hoitoa on saatavilla

Budjettivaikutusanalyysissä potilaskohtaisten kustannusten arvioinnissa käytettiin CANDOR-tutkimuksesta saatuja keskimääräistä potilaan painoa (76,84 kg) ja ihon pinta-alaa (1,87 m²).

Myyntiluvan haltija oli ottanut budjettivaikutusanalyysissä huomioon eri hoitovaihtoehdot ja perustellut niitä Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksella:

- **KdD**: karfiltsomibi+deksametasoni+daratumumabi
- **Kd/KCd**: karfiltsomibi+deksametasoni / karfiltsomibi+syklofosfamidi+deksametasoni
- **Pd/PCd**: pomalidomidi+deksametasoni / pomalidomidi+syklofosfamidi+deksametasoni
- **PVd**: pomalidomidi+bortetsomibi+deksametasoni
- **DVd**: daratumumabi+bortetsomibi+deksametasoni
- **DPd**: daratumumabi+pomalidomidi+deksametasoni
- **Muu** (esim. syklofosfamidi)

5.1.2. Fimean kommentit

Fimean arviointiryhmän mukaan KdD-hoidolle relevantit vertailuhoidot on esitetty **taulukossa 1**. Ne ovat osittain eri hoitoja kuin myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä käytetyt hoitovaihtoehdot. Lisäksi myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuus- ja budjettivaikutusanalyysissä käytetyt hoitovaihtoehdot ovat osittain erilaiset. **Kappaleessa 5.2.2** esitetään Fimean vaihtoehtoinen laskelma potilaskohtaisista kustannuksista niille vertailuhoidoille, jotka ovat Fimean näkemyksen mukaan relevantteja.

5.2. Potilaskohtaiset kustannukset

5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Myyntiluvan haltijan laskelmassa arviointiin hoitokustannukset keskimääräiselle potilaalle jokaiselle viikolle laskettuna suunnitellun eli valmisteyhteenvedossa määritellyn annosten mukaan sekä käyttäen suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhdetta RDI:tä. Vuoden aikana aloittavien potilaiden määrä jaettiin tasaisesti vuoden 52 viikolle, jotta uudet potilaat eivät aloita hoitoa aina vuoden alusta. Lisäksi hoitoa jatkavien ja hoidon lopettaneiden potilaiden osuus arvioitiin jokaiselle viikolle erikseen.

KdD-yhdistelmähoitoon kuuluvien lääkkeiden suositellut annokset on esitetty **taulukossa 2 (kpl 2.3.)**. Budjettivaikutusten arvioinnissa käytettyjen lääkkeiden yksikkökustannukset sekä annosten suuruuteen liittyvät RDI:t on esitetty **liitetaulukossa 13a**. Deksametasonin kustannuksia ei huomioitu missään yhdistelmähoidossa, sillä myyntiluvan haltijan mukaan kustannukset olivat minimaaliset muiden lääkkeiden kustannuksiin verrattuna. Annostelukustannus oli 170 €¹⁵ kaikille laskimoinfuusiona ja ihon alle annosteltaville lääkkeille (23).

Haittatapahtumien kustannuksista huomioitiin CANDOR-tutkimuksessa tai muissa viime aikoina julkaistuissa muiden lääkeaineiden kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet ≥ 3 . asteen haittatapahtumat, joita havaittiin vähintään 5 %:lla potilaista. Eri hoitovaihtoehtoihin liittyvät haittatapahtumien kokonaiskustannukset on esitetty **liitetaulukossa 13b**.

Yhteenveto yhden potilaan kokonaiskustannuksista on esitetty **taulukossa 24**. Hoidon kesto eri hoitovaihtoehtoissa on arvioitu käyttäen hyväksi kliinisten tutkimusten PFS-aikojen perusteella laskettuja hasardisuhteita. Jokaisen yhdistelmähoidon eri lääkkeille oletettiin eri RDI, jotka on esitetty **liitetaulukossa 13a**.

¹⁵ HUS palveluhinnasto: Uusintakäynti Hematologian osasto, Kolmiosairaala

Taulukko 24. Potilaskohtaiset kokonaiskustannukset eri hoitolinjoissa ja -vaihtoehdoissa arvioituna hoidon keston ja kliinisistä tutkimuksista saatujen RDI-arvojen mukaan.

	Hoidon keston mediaani (kk)	Lääke- ja annostelukustannukset (€)	Haittatapahtumat (€)	Yhteensä (€)
2. hoitolinja				
KdD	15,4 ^a	428 564	210	428 775
Kd / KCd	10,6 ^b	218 461	37	218 498
Pd / PCd	9,3 ^b	117 003	977	117 981
PVd	16,3 ^b	225 264	507	225 772
DVd	24,0 ^b	249 208	265	249 473
DPd	13,0 ^b	309 846	305	310 151
Muu (esim. syklofosfamidi)	4,8 ^b	423	395	818
3. hoitolinja				
KdD	13,2 ^a	393 427	223	393 649
Kd / KCd	8,7 ^b	185 934	38	185 973
Pd / PCd	4,8 ^b	65 022	1 042	66 064
PVd	8,2 ^b	149 883	616	150 499
DVd	9,6 ^b	175 837	379	176 217
DPd	9,6 ^b	257 739	331	258 070
Muu (esim. syklofosfamidi)	3,5 ^b	314	397	711

^a KdD-yhdistelmähoidon kesto approksimoitu karfiltsomibin keston mukaisesti. ^b Arvioituna hoidon keston hasardisuhteella verrattuna PFS-tuloksiin.

5.2.2. Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Fimean arviointiryhmä halusi muodostaa toisenlaisen lähestymistavan lääkekustannusten laskemiseen. Potilaskohtaiset kustannukset arvioitiin kaikille **taulukossa 1** esitetyille eri hoitovaihtoehdoille.

Myyntiluvan haltijan ja Fimean arviointiryhmän hoitovaihtoehtojen rajauksissa on joitakin eroja. Fimean arviointiryhmä on ottanut huomioon hoitovaihtoehdot, jotka sisältävät lenalidomidia (KRd, VRd, DRd, ERd) sekä IKd-yhdistelmähoidon, sillä yhdistelmä on saanut myyntiluvan alkuvuonna 2021. Fimean arviointiryhmä ei puolestaan ole ottanut huomioon syklofosfamidi-yhdistelmähoitoja (KCd ja PCd) eikä DPd-hoitoa, sillä yhdistelmät eivät ole valmisteyhteenvedon mukaisia käyttöaiheita. Lisäksi Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan syklofosfamidin teho on huonompi kuin uusimpien myeloomalääkkeiden.

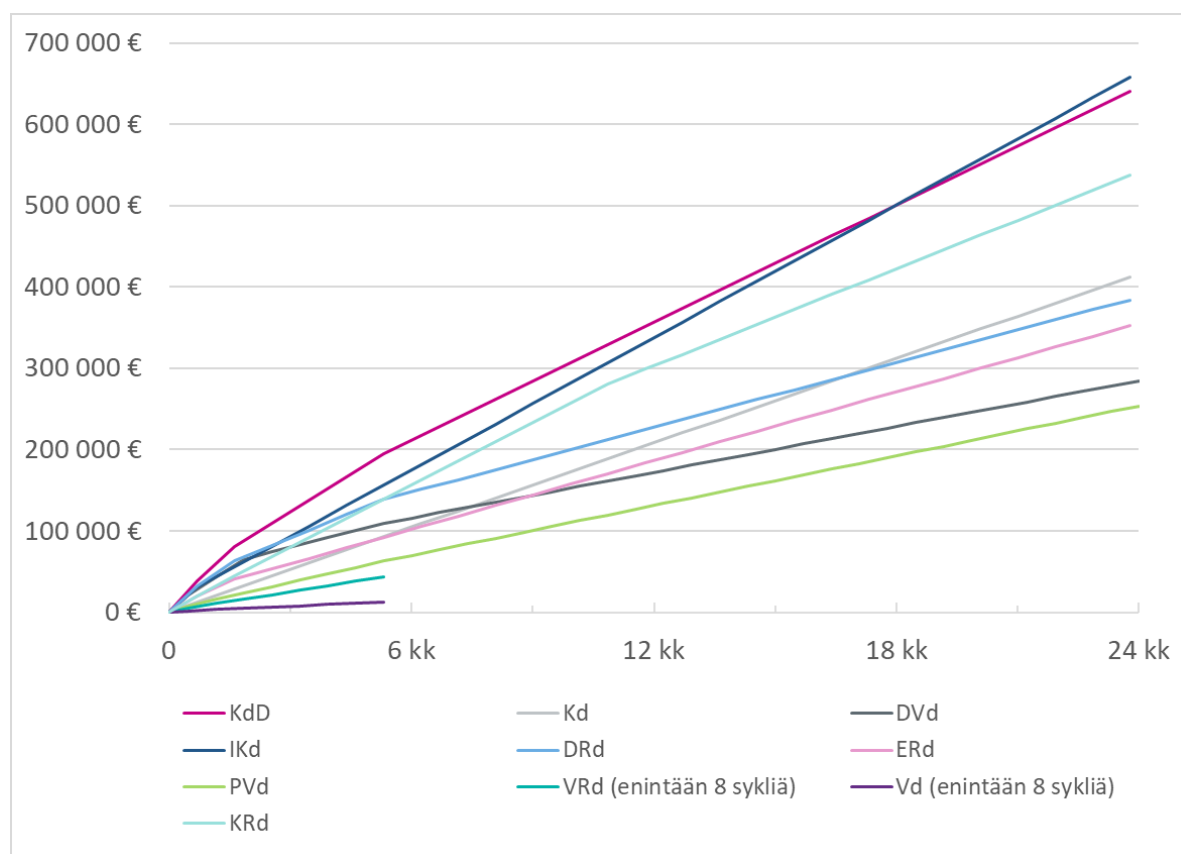
Fimean arviointiryhmä on arvioinut eri hoitovaihtoehtojen kokonaiskustannuksia kahden vuoden ajanjakson aikana. Arviossa ei huomioitu hoidon kestoja muuten kuin siltä osin, mitä lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa ohjeistetaan. Tämä tarkoittaa, että VRd- ja Vd-hoitojen kustannukset lasketaan enintään kahdeksalle 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.

Annostelukustannus (170 €¹⁶) oletettiin laskimoinfuusiona annettaville lääkkeille yhtä sairaalassa annettavaa infuusiota kohden. 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 hoitosykliden mukaan.

Yhden potilaan kumulatiiviset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin kahden vuoden ajalle on esitetty **kuviossa 11**. Kustannukset on laskettu samankokoiselle potilaalle kuin myyntiluvan haltijan esittämissä laskelmissa eli potilaalle, jonka keskimääräinen paino on 76,84 kg ja ihon pinta-ala 1,87 m².



Kuvio 11. Yhden potilaan kumulatiiviset kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) kuvattuna kahden vuoden ajalla. Hoidon kestoa ei ole huomioitu, muuten kuin valmisteyhteenvedossa esitetyin rajoituksin.

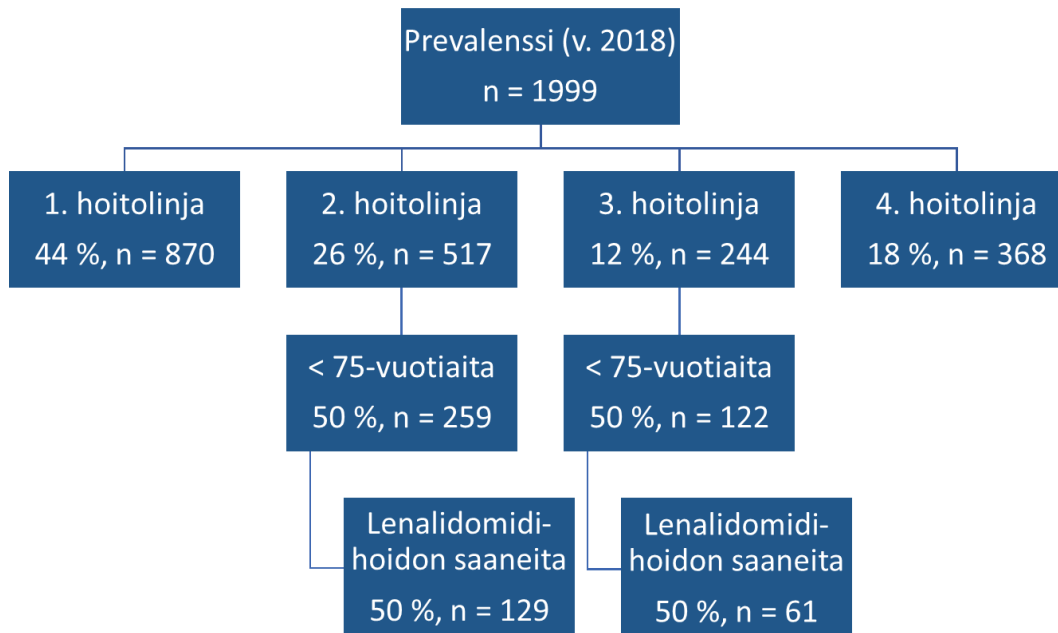
¹⁶ HUS palveluhinnasto: Uusintakäynti Hematologian osasto, Kolmiosairaala

5.3. Potilasmäärä

5.3.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltija on vuonna 2017 tehnyt TYKS:n tietoaltaista analyysin, jonka perusteella arvio potilaiden jakautumisesta toiseen ja kolmanteen hoitolinjaan on tehty. Analyysin mukaan 25,9 % multippelia myeloomaa sairastavista potilaista luokitellaan toisen hoitolinjan ja 12,2 % kolmannen hoitolinjan potilaiksi. Vuonna 2018 syöpärekisterin ja TYKS tietoaltaan tietojen perusteella multippelia myeloomaa sairastavia oli Suomessa 1999. Tällöin toisen hoitolinjan potilaita olisi 517 (25,9 %) ja kolmannen hoitolinjan potilaita 244 (12,2 %).

Myyntiluvan haltija on olettanut, että KdD-hoidon kohdentaminen tapahtuisi korkeintaan 74-vuotiaille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet pitkän lenalidomidiylläpito-hoidon. Myyntiluvan haltijan mukaan tällaisia uusia potilaita olisi yhteensä toisessa hoitolinjassa 129 ja kolmannessa hoitolinjassa 61 potilasta vuosittain (**kuvio 12**).



Kuvio 12. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä (Fimean piirtämä kuva, myyntiluvan haltijan toimittamiin tietoihin pohjautuen).

Myyntiluvan haltijan kliinisten asiantuntijoiden arvion mukaan toisen ja kolmannen hoitolinjan potilaat jakautuisivat markkinaosuuksien mukaan saamaan eri hoitovaihtoehtoja **taulukon 25** mukaisesti. Arvioitujen markkinaosuuksien mukaisesti KdD-hoitoa saavia potilaita olisi kolmantena vuonna toisessa hoitolinjassa ■ ja kolmannessa hoitolinjassa ■.

Taulukko 25. Myyntiluvan haltijan arvio potilaiden jakautumisesta eri hoitovaihtoehtoihin.

Hoito	Vertailuskenaario: ilman KdD-hoitoa			Uusi skenaario: KdD-hoidon kanssa		
	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi
KdD	■	■	■	■	■	■
Kd / KCd ^{a,b}	■	■	■	■	■	■
Pd / PCd ^b	■	■	■	■	■	■
PVd	■	■	■	■	■	■
DVd ^c	■	■	■	■	■	■
DPd ^c	■	■	■	■	■	■
Muu ^d	■	■	■	■	■	■

^a Kd ja KCd jaoteltuna ■■■■■■■■■■ ^b Syklofosfamidin alhaisen hinnan takia, sitä ei ole sisällytetty kustannuslaskelmiin. ^c CD38-vasta-aine oletettu olevan daratumumabi, sillä isatuksimabista ei saatavilla riittävästi tietoa. ^d Sisältää palliativisen hoidon.

5.3.2. Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan karfiltsomibin käyttö rajautuu pois huonokuntoisilta potilailta sen sydäntoksisuuden takia. Myyntiluvan haltijan arvio KdD-hoidon kohdentamisesta < 75-vuotiaisiin potilaisiin on Fimean arviointiryhmän mukaan osittain perusteltu, joskin karfiltsomibin käytön rajaus < 75-vuotiaille perustuu enemmän potilaiden yleiskuntoon ja perussairauksiin kuin ikään.

Sen sijaan KdD-hoidon rajaamisesta pelkäävät lenalidomidia aiemmin saaneille potilaille, Fimean arviointiryhmä ei näe perusteita. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan toisessa ja viimeistään kolmannessa hoitolinjassa lähes kaikki multippelia myeloomaa sairastavat potilaat ovat saaneet lenalidomidia sisältävää hoitoa. Myyntiluvan haltijan arvio tällaisten potilaiden osuudesta (50 % molemmissa hoitolinjoissa) on Fimean arviointiryhmän mukaan aliarvio.

Näin ollen Fimean arviointiryhmän mukaan enintään 74-vuotiaita (tai kuntonsa puolesta KdD-hoitoon soveltuvia) toisen tai kolmannen hoitolinjan potilaita olisi enintään 380. Tähänkin arvioon liittyy paljon epävarmuutta, ja todennäköisesti potilaiden määrä rajautuu johonkin myyntiluvan haltijan ja Fimean arvion välille (190–380). Fimean arviointiryhmä ei ota kantaa markkinaosuuksien jakautumiseen.

5.4. Budjettivaikutus

Myyntiluvan haltijan näkemys budjettivaikutuksesta kolmen vuoden ajalle on esitetty **taulukossa 26**. Budjettivaikutus on laskettu 190 potilaalle, jotka ovat jakautuneet eri hoitovaihtoehtoihin **taulukon 25** mukaisesti. Jokaisena vuonna on eri määrä hoidon aloittavia potilaita. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan aloita hoitoa aina vuoden alussa, vaan aloittavien potilaiden määrä on jaettu tasaisesti koko vuodelle.

Taulukko 26. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysi kolmen vuoden ajalle potilasmäärällä 190. Uusi skenaario tarkoittaa tilannetta, jossa KdD-hoito otettaisiin käyttöön.

	Budjettivaikutus, kokonaiskustannukset (€)			
	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	Yhteensä
Vertailuskenaario	██████████	██████████	██████████	██████████
Uusi skenaario	██████████	██████████	██████████	██████████
Erutus (KdD-hoidon lisäkustannus^a)	768 886	2 055 593	3 341 118	6 165 598

██████████ (kts. taulukko 25).

Fimean arviointiryhmä laski budjettivaikutuksen myyntiluvan haltijan toimittamalla mallilla siten, että potilasmäärää kasvatettiin, mutta muuten mallin oletukset pysyivät samoina. Budjettivaikutus on laskettu kaikille < 75-vuotiaille potilaille, eikä aiempaa lenalidomidihoidoa edellytetty. Tällöin toisessa hoitolinjassa olisi 258 ja kolmannessa hoitolinjassa 122 potilasta. Tämä kuvaa Fimean arvion mukaista potilaiden enimmäismäärää. Budjettivaikutusanalyysin tulokset tälle potilasmäärälle on esitetty **taulukossa 27**.

Taulukko 27. Fimean arviointiryhmän laskema budjettivaikutusanalyysi kolmen vuoden ajalle potilasmäärälle 380 myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallilla.

	Budjettivaikutus, kokonaiskustannukset (€)			
	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	Yhteensä
Vertailuskenaario	██████████	██████████	██████████	██████████
Uusi skenaario	██████████	██████████	██████████	██████████
Erutus (KdD-hoidon lisäkustannus^a)	1 537 772	4 111 186	6 682 237	12 331 195

██████████ (kts. taulukko 24).

5.5. Pohdinta

Kokonaisbudjettivaikutus on laskettu ainoastaan myyntiluvan haltijan mallilla. Myyntiluvan haltijan oletuksella potilasmäärästä, hoidon kestoista sekä vertailuhoidoista, lisäkustannukset KdD-hoidon lisäämisestä toisen ja kolmannen linjan hoitovaihtoehtoihin aiheuttaisi kolmantena hoitovuotena noin 3,3 miljoonan euron lisäkustannukset. Fimean arviointiryhmän arvioimalla potilasmäärällä budjettivaikutus olisi kolmantena vuonna vastaavasti noin 6,7 miljoonaa euroa.

Keskeisiä epävarmuustekijöitä myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä ovat hoidon kesto, potilasmäärä sekä arvioidut markkinaosuudet. Ratkaisuna hoidon keston liittyvään epävarmuuteen, Fimean arviointiryhmä on esittänyt potilaskohtaiset kustannukset siten, ettei hoidon kestoa tai suunnitellun ja toteutuneen annososuuden (RDI) suhdetta otettu huomioon (**kuvio 11**). Näin potilaskohtaisia kustannuksia on helpompi verrata eri yhdistelmähoitojen välillä. Tässä lähestymistavassa KdD-yhdistelmähoitojen kustannukset olivat kaikista suurimmat noin 18 kuukauteen asti, jonka jälkeen IKd-yhdistelmähoitojen kustannukset

kasvoivat suuremmiksi. Lähestymistavassa ei otettu huomioon mahdollisia sairaala-alennuksia.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan toisen ja kolmannen hoitolinjan potilaita olisi yhteensä 190, jotka ovat saaneet aiemman lenalidomidihoitoa. Nämä potilaat jakautuisivat markkinaosuuksien mukaisesti saamaan eri hoitovaihtoehtoja. Fimean arviointiryhmä esitti vaihtoehtoisen potilasmääräarvion, jossa oletettiin, että suurempi osa potilaista on saanut ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa lenalidomidia. Todellinen potilaiden määrä asettuu todennäköisesti myyntiluvan haltijan ja Fimean arvion välille (190–380). Myyntiluvan haltija arvioi, että KdD-hoidon markkinaosuus kolmantena vuonna käyttöönoton jälkeen olisi [REDACTED]. [REDACTED], KdD-hoitoa saavia potilaita olisi tällöin noin 20–40.

Markkinaosuuksien arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta, ja siksi Fimea ei esitä omaa arviotaan markkinaosuuksista. Jos KdD-hoidon markkinaosuus kasvaa, myös budjettivaikutus kasvaa nopeasti. Tässä arvioinnissa esitetyt markkinaosuudet ovat myyntiluvan haltijan arvioita, eikä todellisia markkinaosuuksia tiedetä tämän tarkemmin.

Lisäksi huomion arvioista myyntiluvan haltijan esittämässä budjettivaikutusanalyysissä on se, että arvio KdD-hoidon kustannusvaikuttavuudesta on tehty eri potilasryhmälle kuin mille budjettivaikutus on laskettu. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä potilaista noin 11 % on ≥ 75 -vuotiaita, jotka aloittavat KdD-ryhmässä mallinnuksen alussa. Budjettivaikutus on puolestaan laskettu alle 75-vuotiaille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet lenalidomidihoitoa. Lisäksi kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä ei ollut vaatimusta, että potilaiden oli täytynyt saada aiemmin lenalidomidihoitoa.

Oletus KdD-hoidon kohdentamisesta ainoastaan lenalidomidia aiemmin saaneille potilaille johtaa myös tiettyjen vertailuhoidojen puuttumiseen budjettivaikutusanalyysistä. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysistä puuttuu esimerkiksi IKd-hoito, jonka kumulatiiviset kokonaiskustannukset olisivat Fimean arviointiryhmän lähestymistavan mukaan (**kuvio 11**) 1,5 vuoden hoidon jälkeen vielä kalliimmat kuin KdD-hoidolla.

6. Johtopäätökset

- KdD-yhdistelmähoito on tarkoitettu käytettäväksi multippelin myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.
- CANDOR-tutkimuksen perusteella KdD-hoidolla näyttäisi olevan suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) sekä hoitovasteeseen, kun sitä verrataan Kd-hoitoon.
- Kokonaiselossaoloajassa (OS) ei ollut eroa KdD- ja Kd-ryhmien välillä. OS-tulokset ovat kuitenkin keskeneräiset eikä OS-mediaania ole toistaiseksi saavutettu kummassakaan ryhmässä.
- Sekä karfiltsomibilla että daratumumabilla on ollut EMA:n myöntämä myyntilupa jo noin viisi vuotta. Tämän arvioinnin perusteella suurin osa turvallisuuteen liittyvistä tuloksista on yhteneväisiä aiemmin karfiltsomibi-hoidosta raportoitujen haittatapahtumien kanssa. KdD-ryhmässä havaittiin kuitenkin enemmän minkä tahansa asteisia haittatapahtumia, ≥ 3 . asteen haittatapahtumia, vakavia haittatapahtumia sekä kuolemaan johtaneita haittatapahtumia verrattuna Kd-ryhmään.
- CANDOR-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi KdD-hoidosta muita enemmän tai vähemmän.
- Myyntiluvan haltija toimitti epäsuoran vertailun, jossa verrattiin KdD- ja DVd-hoitojen vaikutuksia. Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuoraan vertailuun liittyy huomattavaa epävarmuutta, minkä takia ei voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä KdD- ja DVd-hoitojen välisistä eroista PFS- ja OS-tulosten osalta.
- Fimean toteuttaman epäsuoran vertailun perusteella IKd- ja KdD-hoitojen PFS-tuloksissa ei ole eroja. Epäsuora vertailu muihin hoitovaihtoehtoihin ei ollut mahdollista käytettävissä olevien tietojen perusteella.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella KdD-hoidon ICER verrattuna Kd-hoitoon on noin 166 000 €/QALY listahinnoin. Tässä analyysissä kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatio perustui osittain ENDEAVOR-tutkimukseen (Kd vs. Vd) ja pitkän aikavälin osalta yhdysvaltalaiseen rekisteriaineistoon. Fimea toteutti oman perusanalyysin myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin perusteella siten, että kokonaiselossaoloaikaan liittyvät ekstrapolaatiot johdettiin suoraan CANDOR-tutkimuksen tuloksista. Tämän analyysin perusteella KdD-hoidon ICER verrattuna Kd-hoitoon on noin 303 000 €/QALY.
- Fimean perusanalyysin ICER poikkeaa merkittävästi myyntiluvan haltijan esittämästä tuloksesta. Tämä kertoo siitä, että suurin epävarmuus mallinnuksessa liittyy terveysvaikutusten ekstrapolaatioissa käytettyjen aineistojen ja menetelmien valintaan. Koska ekstrapolaatioissa käytetyt aineistot ja niiden muuttaminen vaikuttaa näin merkittävästi kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen, ei Fimean arviointiryhmän mukaan kummankaan analyysin tuloksia voida pitää täysin luotettavina. Kuitenkin myyntiluvan haltijan analyysin tulosta voidaan pitää listahinnoin lasketun kustannusvaikuttavuuden alarajana, mikä on nähtävissä myös myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tuloksista.
- CANDOR-tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi lyhyt (noin 28 kuukautta). Kypsempää dataa OS-tuloksista odotetaan saatavan vuosien 2021 ja 2022 aikana.

Vaikka näitä tietoja olisi mahdollista hyödyntää kustannusvaikuttavuuden mallintamisessa, se ei kuitenkaan merkittävästi vähentäisi pitkän aikavälin oletuksiin liittyvää epävarmuutta.

- Fimean arvion mukaan KdD-hoitoon soveltuvia potilaita on noin 190–380. Myyntiluvan haltija arvioi, että KdD-hoidon markkinaosuus kolmantena vuonna käyttöönoton jälkeen olisi [REDACTED], KdD-hoitoa saisi arviolta 20–40 potilasta vuodessa.
- Potilasmäärällä 20–40 laskettu budjettivaikutus olisi 3,3–6,7 miljoonaa euroa kolmantena vuonna. Budjettivaikutus on laskettu myyntiluvan haltijan oletuksilla hoitojen kestoista, vertailuhoidoista ja markkinaosuuksista. Tästä lähestymistavasta puuttuu Fimean arviointiryhmän mielestä olennaisia vertailuhoitoja, esimerkiksi lenalidomia sisältävät yhdistelmähoidot sekä IKd-hoito. Laskelmassa ei ole huomioitu mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkevalmisteiden hinnoissa.

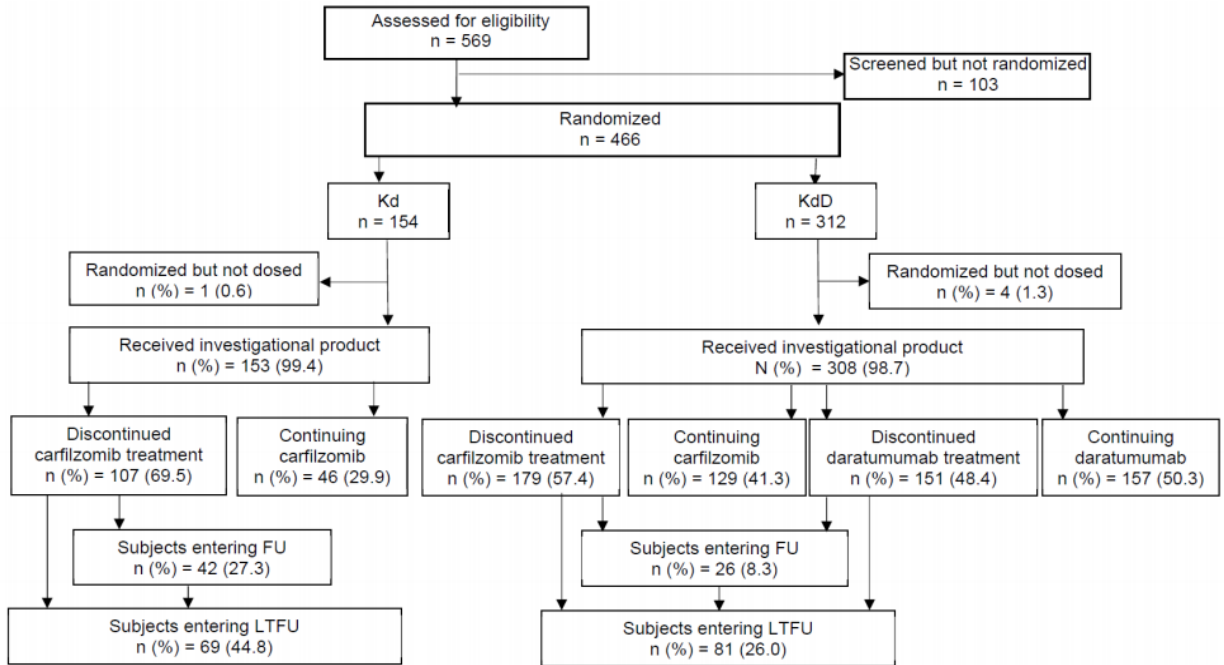
Lähteet

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. Valmisteyhteenveto, karfiltsomibi (Kyprolis). Päivitetty 28.1.2021. 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_fi.pdf].
9. 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.
10. 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.
11. 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].
12. Siegel DSD, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Sapra S, Ding B, et al. Health related quality of life (HRQoL) outcomes from the phase III CANDOR study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab (KdD) to carfilzomib and dexamethasone (Kd) in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15_suppl): e20563-e.
13. Weisel K, Nooka A, Terpos E, Spencer A, Goldschmidt H, Majer I, et al. Carfilzomib 56mg/m² Twice-Weekly in Combination with Dexamethasone and Daratumumab (KdD) Versus Daratumumab in Combination with 8 Cycles of Bortezomib and Dexamethasone (DVd); A Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 8–9.

14. 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.
15. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(10): 935–45.
16. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012; 15(6): 940–7.
17. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018; 103(12): 2079–87.
18. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, 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): 509–18.
19. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; 12(1): 9.
20. EMA. Assessment report, isatuximab (Sarclisa). EMA/CHMP/186236/2021. Last updated 17.5.2021.
21. Moreau P DM, 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. *The Lancet*. Published online 4 June 2021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4). *The Lancet*.
22. 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.
23. HUS. Palveluhinnasto 2020.
24. 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.*

Liitteet

Liite 1. Vuokaavio CANDOR-tutkimuksen kulusta ja potilasmäärästä (11).



FU = follow-up; KdD = carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab; Kd = carfilzomib and dexamethasone; LTFU = long-term follow-up
All percentages in this figure are relative to the number of subjects randomized in the specified treatment group.

Liite 2. CANDOR-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (11).

Inclusion criteria

- Relapsed or progressive multiple myeloma after last treatment
- Males or females ≥ 18 years of age
- Measurable disease with at least 1 of the following assessed within 21 days prior to randomization:
 - IgG multiple myeloma: serum monoclonal paraprotein (M-protein) level ≥ 1.0 g/dL,
 - IgA, IgD, IgE multiple myeloma: serum M-protein level ≥ 0.5 g/dL,
 - urine M-protein ≥ 200 mg/24 hours,
 - in subjects without measurable serum or urine M-protein, serum free light chain (SFLC) ≥ 100 mg/L (involved light chain) and an abnormal serum kappa lambda ratio
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) of 0 to 2
- Patients must have at least PR to at least 1 line of prior therapy
- Received at least 1 but not more than 3 prior lines of therapy for multiple myeloma (induction therapy followed by stem cell transplant and consolidation/maintenance therapy will be considered as 1 line of therapy). Prior therapy with carfilzomib or anti-CD38 antibodies is allowed.
- Left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ as assessed by transthoracic echocardiogram (TTE)
- Adequate hepatic function within 21 days prior to randomization:
 - bilirubin < 1.5 times the upper limit of normal (ULN)
 - aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) < 2.5 times the ULN
- Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1 \times 10^9/L$ within 21 days prior to randomization.
- Hemoglobin ≥ 80 g/L within 21 days prior to randomization.
- Platelet count $\geq 75 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^9/L$ if myeloma involvement in the bone marrow is $\geq 50\%$) within 21 days prior to randomization.
- creatinine clearance (CrCl) of ≥ 20 mL/min within 21 days prior to randomization
- Females of childbearing potential (FCBP) must have a negative serum pregnancy test within 15 days prior to first dose of study drug and a negative urine pregnancy test within the 24 hours prior to first dose and must agree to use highly effective method(s) of contraception
- Male subjects who are sexually active with an FCBP must agree to use condoms (unless they have had a vasectomy with medical confirmation of surgical success) during carfilzomib and/or daratumumab treatment and for additional 90 days following the last carfilzomib and/or daratumumab administration.
- Male subjects must agree to not donate sperm, during treatment and for an additional 90 days following the last carfilzomib and/or daratumumab administration
- Subject has provided informed consent/assent prior to initiation of any study specific activities/procedures.

Exclusion criteria

- Waldenström macroglobulinemia
- Multiple myeloma of IgM subtype
- POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes)

- Plasma cell leukemia ($> 2.0 \times 10^9/L$ circulating plasma cells by standard differential)
- Myelodysplastic syndrome
- History of other malignancy within the past 5 years except:
 - Adequately treated carcinoma in situ of the cervix without evidence of disease
 - Prostate cancer with a Gleason score < 6 with undetectable prostate specific antigen (PSA) over 12 months
 - Ductal breast carcinoma in situ with full surgical resection (ie, negative margins) and without evidence of disease
 - Treated medullary or papillary thyroid cancer
 - Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease
 - Adequately treated urothelial papillary noninvasive carcinoma or carcinoma in situ
 - Similar neoplastic conditions with an expectation of $> 95\%$ five-year disease-free survival
- Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for ≥ 3 years before randomization and felt to be at low risk for recurrence by the treating physician
- Primary amyloidosis (patients with multiple myeloma with asymptomatic deposition of amyloid plaques found on biopsy would be eligible if all other criteria are met)
- Immunotherapy with potential anti-myeloma activity within 21 days prior to randomization
- Chemotherapy with approved or investigational anticancer therapeutic within 21 days prior to randomization
- Glucocorticoid therapy within 14 days prior to randomization that exceeds a cumulative dose of 160 mg of dexamethasone or equivalent dose of other corticosteroids
- Focal radiation therapy within 7 days prior to randomization. Radiation therapy to an extended field involving a significant volume of bone marrow within 21 days prior to randomization (ie, prior radiation must have been to less than 30% of the bone marrow)
- Major surgery (except kyphoplasty) within 28 days prior to randomization
- Contraindication to dexamethasone
- Known history of allergy to Captisol (a cyclodextrin derivative used to solubilize carfilzomib)
- Contraindication to use daratumumab or any of its components: allergies, hypersensitivity, or intolerance to mannitol, monoclonal antibodies or human proteins or excipients (refer to Daratumumab's IB), or known sensitivity to mammalian-derived products.
- Prior participation in a Janssen daratumumab phase 3 study (with exception of subjects in control arm that have withdrawn consent from study participation)
- Contraindication to any of the required concomitant drugs or supportive treatments, including hypersensitivity to antiviral drugs
- Intolerance to hydration due to preexisting pulmonary or cardiac impairment
- Active congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] Class III to IV), symptomatic ischemia, uncontrolled arrhythmias, clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormalities, screening ECG with corrected QT interval (QTc) of > 470 msec, pericardial disease, or myocardial infarction within 4 months prior to randomization
- Infiltrative pulmonary disease, known pulmonary hypertension

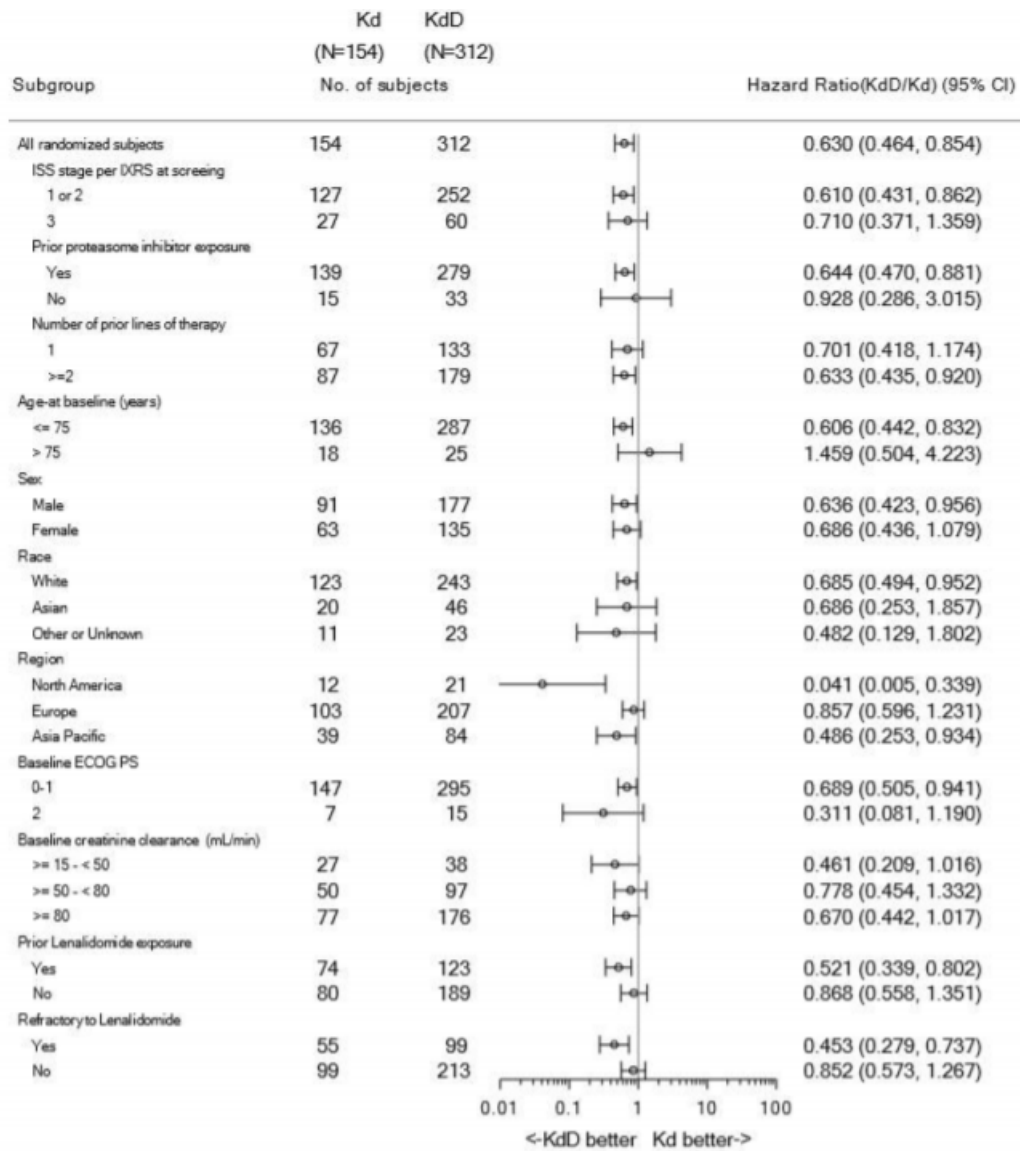
- Active infection within 14 days prior to randomization requiring systemic antibiotics, antiviral (except antiviral therapy directed at hepatitis B) or antifungal agents. Such infection must be fully resolved prior to initiating study treatment.
- Pleural effusions requiring thoracentesis within 14 days prior to randomization
- Ascites requiring paracentesis within 14 days prior to randomization
- Uncontrolled hypertension, defined as an average systolic blood pressure > 159 mmHg or diastolic > 99 mmHg despite optimal treatment (measured following European Society of Hypertension/European Society of Cardiology [ESH/ESC] 2013 guidelines; Appendix F)
- Known chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) < 50% of predicted normal.
- Subjects with confirmed FEV1 < 50% of predicted.
- Known moderate or severe persistent asthma within the past 2 years (see Appendix G), or currently has uncontrolled asthma of any classification or at time of screening has an FEV1 of < 50%. (Note that subjects who currently have controlled intermittent asthma or controlled mild persistent asthma are allowed in the study).
- Known cirrhosis
- Known human immunodeficiency virus (HIV) infection, hepatitis C infection (subjects with hepatitis C that achieve a sustained virologic response following antiviral therapy are allowed), or hepatitis B infection (subjects with hepatitis B surface antigen [HBsAg] or core antibody that achieve sustained virologic response with antiviral therapy directed at hepatitis B are allowed)
- Currently receiving treatment in another investigational device or drug study, or less than 28 days since ending treatment on another investigational device or drug study(ies). Other investigational procedures while participating in this study are excluded.
- Pregnant or breastfeeding women, or women who are planning to become pregnant or breastfeed during treatment and for an additional 30 days after discontinuing treatment.
- Ongoing graft-versus-host disease
- Autologous stem cell transplant less than 90 days prior to randomization
- Vaccination with live attenuated vaccines within 4 weeks prior to randomization
- Subject likely to not be available to complete all protocol required study visits or procedures, and/or to comply with all required study procedures (eg, Clinical Outcome Assessment [COAs]) to the best of the subject and investigator's knowledge.
- History or evidence of any other clinically significant disorder, condition or disease (with the exception of those outlined above) that, in the opinion of the investigator or Amgen physician, if consulted, would pose a risk to subject safety or interfere with the study evaluation, procedures or completion
- Subjects with grade 3 or worse neuropathy within 14 days prior to randomization
- Allogeneic stem cell transplant less than 100 days prior to randomization
- Patients on any immunosuppressive therapy for graft versus host disease, even if it has resolved

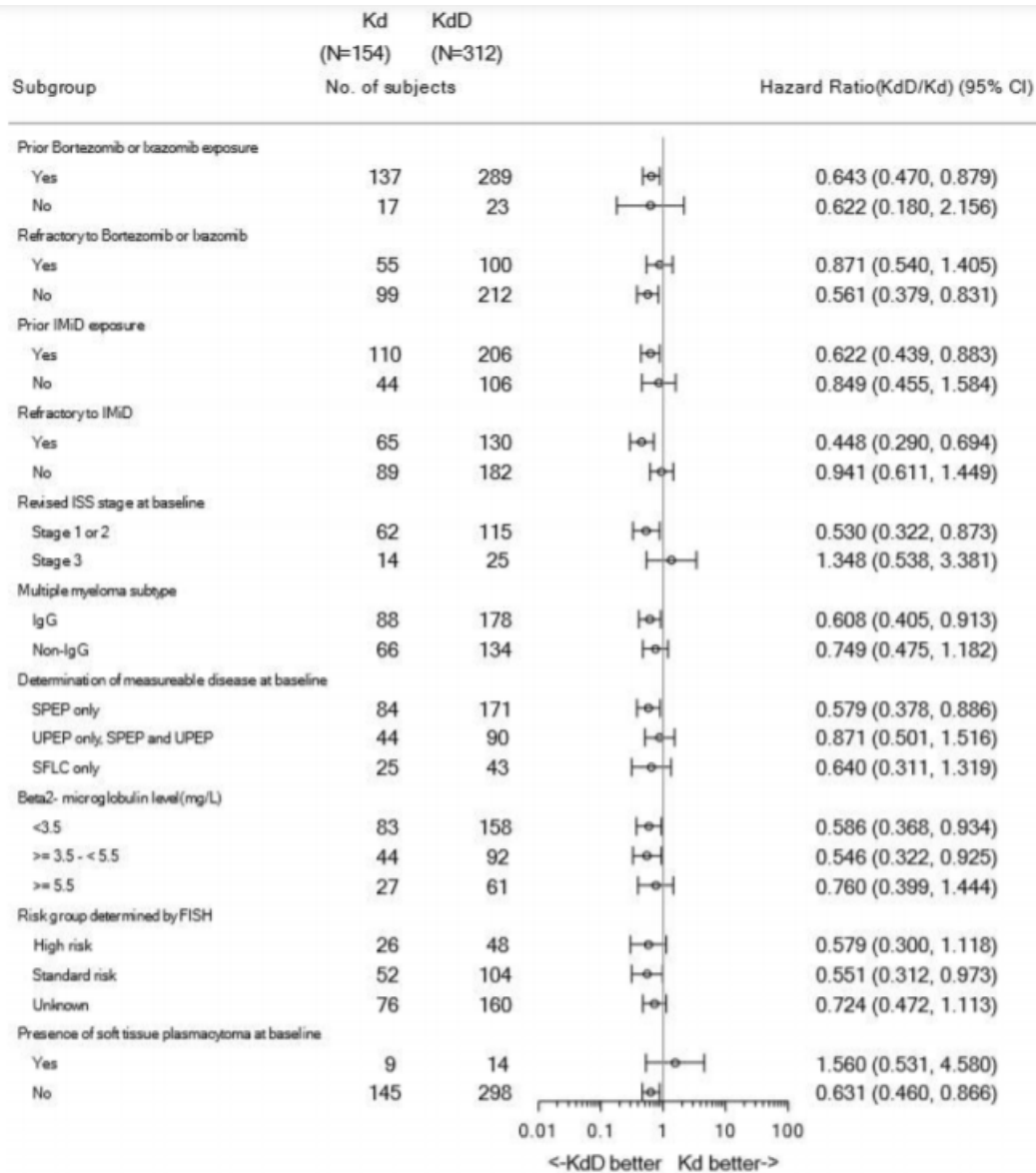
Liite 3. Potilaiden ominaispiirteet CANDOR-tutkimuksen lähtötilanteessa (11).

	KdD (n=312), n (%)	Kd (n=154), n (%)
Ikä		
Mediaani (vaihteluväli)	64	64,5
18–64 vuotta, n (%)	163 (52)	77 (50)
65–74 vuotta, n (%)	121 (39)	55 (36)
≥ 75 vuotta, n (%)	28 (9)	22 (14)
Sukupuoli		
Nainen	135 (43)	63 (41)
Mies	177 (57)	91 (59)
ECOG-suorituskykyluokka		
0 tai 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (5)	7 (5)
Tieto puuttuu	2 (< 1)	0
ISS-taso tutkimuksen alkaessa		
I	147 (47)	79 (51)
II	103 (33)	48 (31)
III	61 (20)	27 (18)
Ei tietoa	1 (< 1)	0
Aiempien hoitojen määrä		
Mediaani	2,0	2,0
Yksi aiempi hoito	144 (46)	70 (45)
≥ 2 aiempaa hoitoa	168 (54)	84 (55)
Aiemmin saadut hoidot		
Proteasomin estäjä	290 (93)	139 (90)
• bortetsomibi	287 (92)	134 (87)
• hoitoon reagoimaton aiemmin saadulle bortetsomibi-hoidolle	88 (28)	47 (31)
Immunomodulaattori	206 (66)	110 (71)
• lenalidomidi	123 (39)	74 (48)
• refaktorinen aiemmin saadulle lenalidomidi-hoidolle	99 (32)	55 (36)
Aiemmin saatu kantasolusiirto	195 (62,5)	75 (48,7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, **ISS** = International Staging System.

Liite 4. CANDOR-tutkimuksen alaryhmäanalyysojen PFS-tuloksia (11).





ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = fluorescence in situ hybridization; IMiD = immunomodulatory drug; ISS = International Staging System; IXRS = interactive voice/web response system; Kd = carfilzomib and dexamethasone; KdD = carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis

Liite 5. Potilaiden ominaispiirteet IKEMA-tutkimuksen lähtötilanteessa (20).

	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 (20).

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

Liite 6. Kirjallisuushaku meneillään olevista tutkimuksista

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät KdD-yhdistelmähoitoa uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin ClinicalTrials.gov-tietokantaan 17.3.2021. Hakulauseke: "carfilzomib AND dexamethasone AND daratumumab | Multiple Myeloma in Relapse".

Hakutuloksia löytyi yhteensä 13 tutkimusta, joista 12 hylättiin seuraavin perustein:

- CANDOR-tutkimus, josta on julkaistu tuloksia ja joka on jo mukana tässä arvioinnissa (NCT03158688)
- Tutkimuksen interventio on kantasolusiirto karfilzomibi-, lenalidomidi-, deksametasoni- ja daratumumabi -yhdistelmähoidon jälkeen (NCT03556332)
- Ei käsittele karfilzomibi-hoitoa (NCT03143036)
- Rekrytointi ei ollut alkanut (NCT04756401, NCT04661137)
- Tutkimus käsittelee pääosin uutta lääkeainetta eri yhdistelmähoidoissa tai verrattuna eri yhdistelmähoidoihin (NCT03989414, NCT02343042, NCT03651128)
- Ei käsittele KdD-yhdistelmähoitoa (NCT04176718, NCT04191616, NCT01665794, NCT03275285)

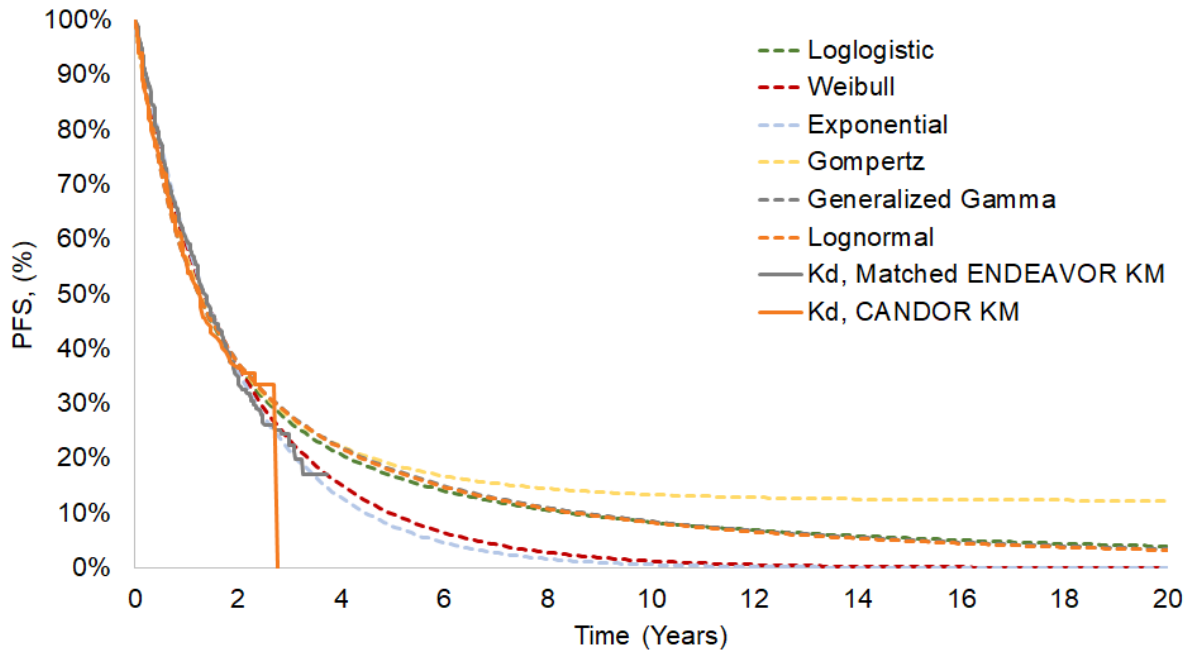
Jäljelle jäi ainoastaan 1 tutkimus, joita tarkastellaan lähemmin **liitetaulukossa 6**.

Liitetaulukko 6. Meneillään oleva tutkimus, joka on KdD-arvioinnin kannalta mielenkiintoinen.

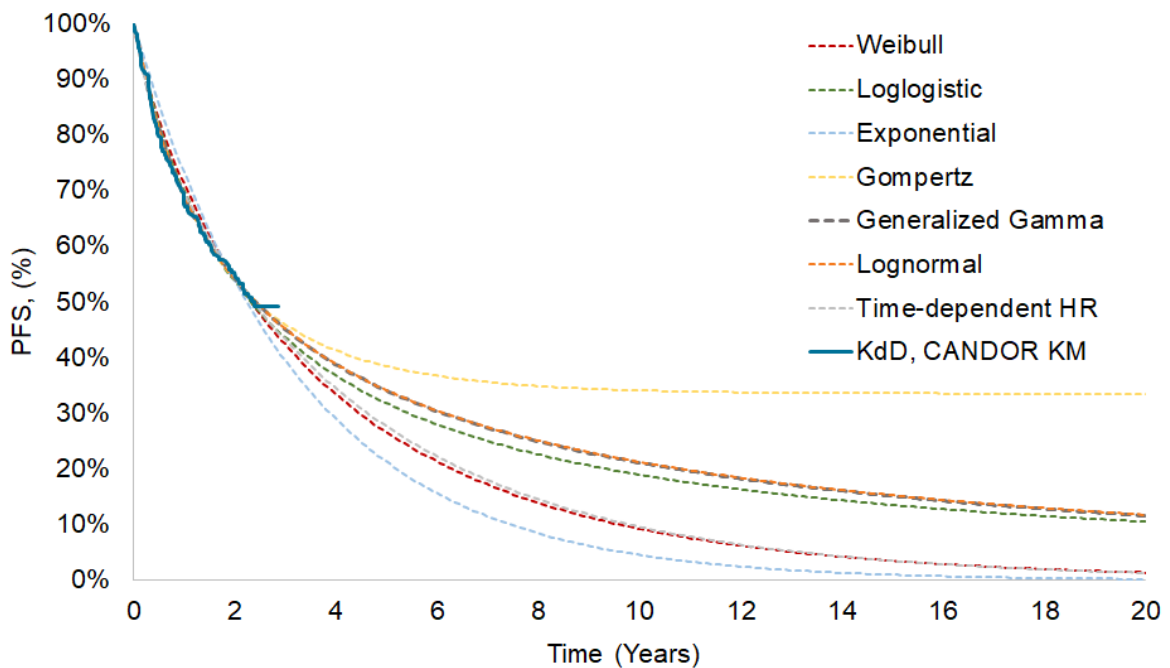
Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Valmistumis-aika ^a
NCT04513639 (faasi 2/3) (REMNANT)	Norwegian patients achieving MRD[-]CR after first line treatment and autologous stem cell transplant	Early treatment of relapse with KdD versus Standard treatment with KdD	176	PFS, OS, minimal residual disease negativity after first line treatment	6/2031

^a Estimated study completion date. Tutkijoiden arvio ajankohdasta, jolloin tutkimusaineisto on kerätty (viimeisen potilaan viimeinen käynnin ajankohta).

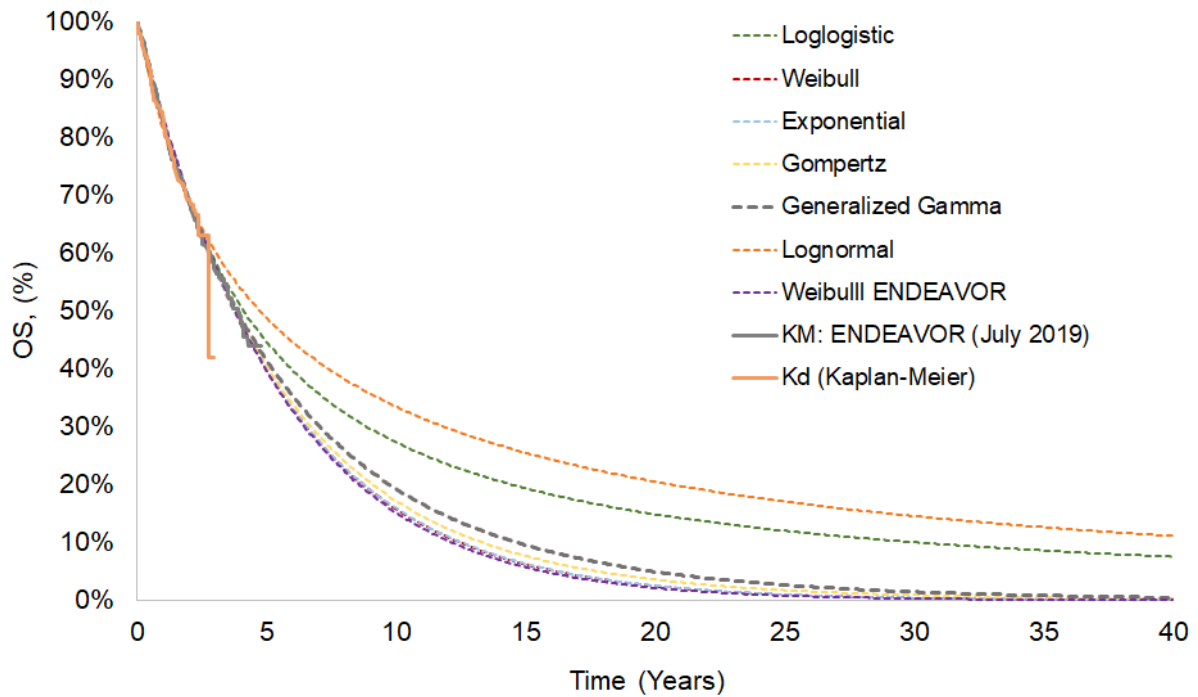
Liite 7. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytettyjen PFS- ja OS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot.



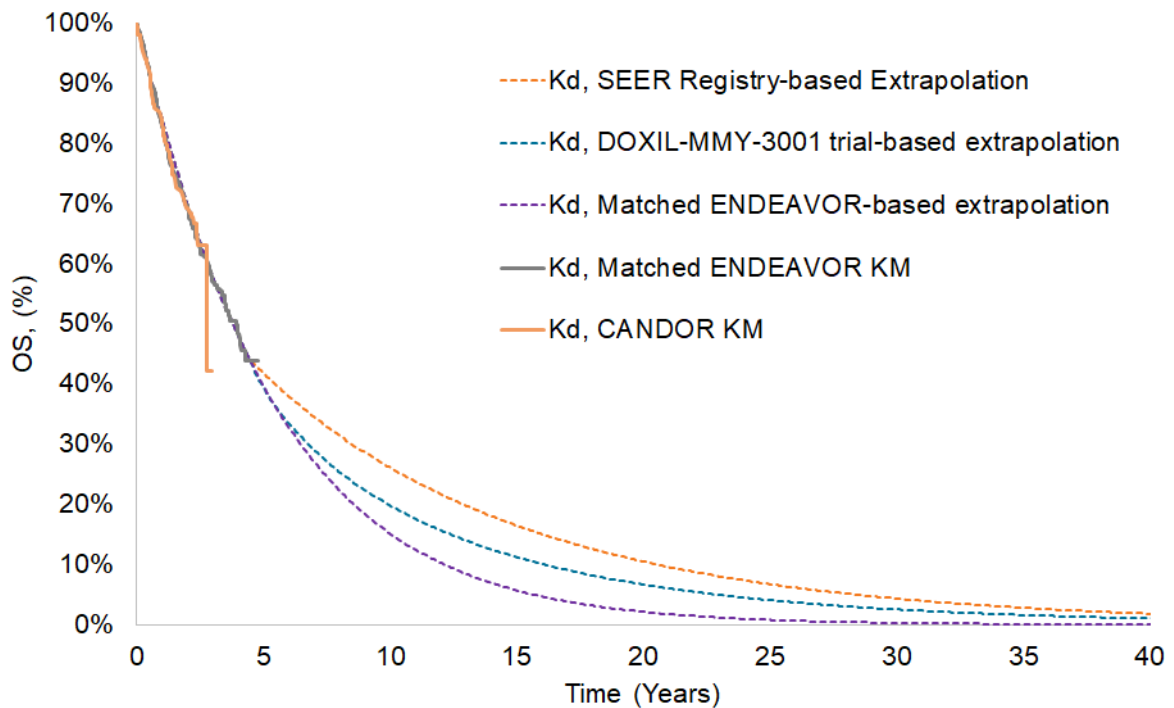
Liitekuvio 7a. Myyntiluvan haltijan esittämä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kd-hoitohaarassa. Kaplan-Meier-käyrä perustuen CANDOR-tutkimukseen ja siihen sovitetut ekstrapolaatiot. Vertailuna esitetty Kaplan-Meier-käyrä ENDEAVOR-tutkimuksen kaltaistetusta potilasjoukosta.



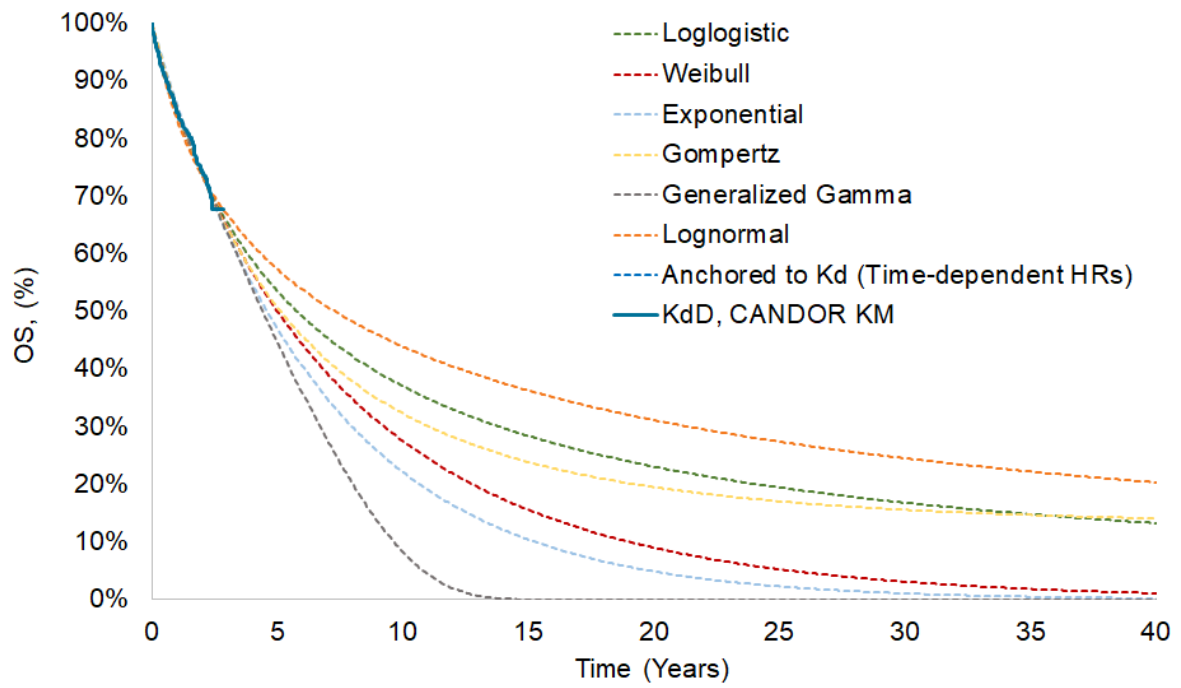
Liitekuvio 7b. Myyntiluvan haltijan esittämä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) KdD-hoitohaarassa. Kaplan-Meier-käyrä perustuen CANDOR-tutkimukseen ja siihen sovitetut ekstrapolaatiot sekä käyrä, joka on johdettu Kd-hoitohaaran ekstrapolaatiosta HR:n perusteella.



Liitekuvio 7c. Myyntiluvan haltijan esittämä lyhyen aikavälin (54 kuukauden) kokonaiselossaoloajan (OS) ekstrapolointi Kd-hoitohaarassa.



Liitekuvio 7d. Myyntiluvan haltijan esittämä pitkän aikavälin kokonaiselossaoloajan (OS) ekstrapolointi Kd-hoitohaarassa.

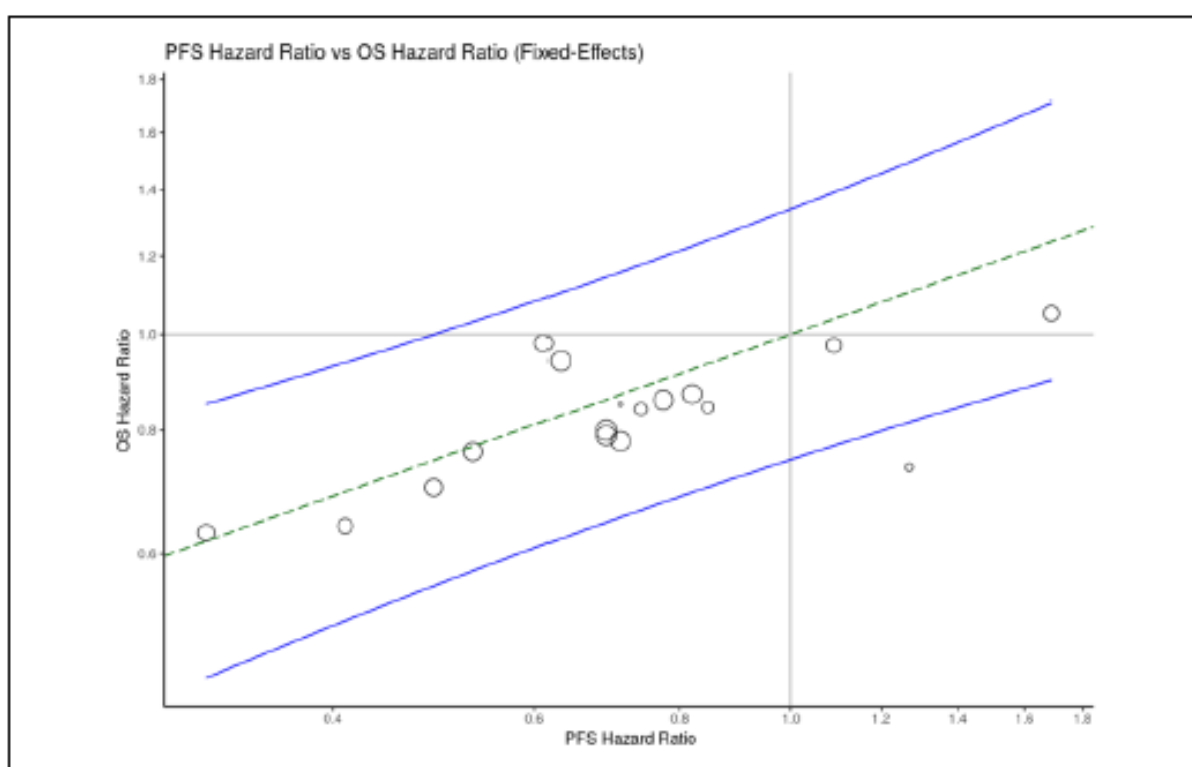


Liitekuvio 7e. Myyntiluvan haltijan esittämä kokonaiselossaoloajan (OS) ekstrapolointi KdD-hoitohaarassa.

Liite 8. Myyntiluvan haltijan esittämä metaregressiomallinnuksen menetelmät ja tulokset DVd-hoitoon liittyen.

Liitetaulukko 8. Myyntiluvan haltijan esittämä metaregressiomallinnuksen tulokset DVd-hoidolle.

	Fixed effect model	Random effects model
Slope (log HR)	0,41	0,40
R ²	0,81	0,73
Pearson Correlation coefficient (95% CI)	0,90 (0,74-0,96)	0,86 (0,64-0,95)



HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Circles represent individual studies included in regression. Size of circles is proportional to the inverse variance. Blue lines indicate 95% prediction intervals.

Liitekuvio 8. Myyntiluvan haltijan esittämä regressiomallinnus DVd-hoidolle.

Hasardisuhteen arviointi OS-ajalle KdD ja DVd hoitojen välillä perustuen PFS:n hasardisuhteeseen:

$$OS\ HR = EXP(0.41 * LN(PFS\ HR))$$

(HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS= progression-free survival)

Liite 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt lääkepakkausten kustannukset.

Liitetaulukko 9a. Lääkepakkausten yksikkökustannukset esitettyinä verottomina tukkumyyntihintoina (i.v.) tai verottomina vähittäismyyntihintoina (p.o.).

Lääke	Vahvuus	Pakkaus	Hinta / pakkaus (€)
Karfiltsomibi (i.v.)	10 mg	1	225,76
Karfiltsomibi (i.v.)	30 mg	1	677,29
Karfiltsomibi (i.v.)	60 mg	1	1 354,58
Daratumumabi (i.v.)	100 mg	1	486,81
Daratumumabi (i.v.)	400 mg	1	1 947,24
Bortetsomibi ^a (s.c.)	3,5 mg	1	1 164,22 ^a
Deksametasoni (p.o.)	4 mg	100	126,48
Lenalidomidi (p.o.)	5 mg	100	19 592,52
Lenalidomidi (p.o.)	10 mg	100	20 873,33
Lenalidomidi (p.o.)	15 mg	100	21 962,76
Lenalidomidi (p.o.)	20 mg	100	24 521,86
Lenalidomidi (p.o.)	25 mg	100	24 860,05
Pomalidomidi (p.o.)	1 mg	100	39 135,48
Pomalidomidi (p.o.)	2 mg	100	39,648,81
Pomalidomidi (p.o.)	3 mg	100	40 162,14
Pomalidomidi (p.o.)	4 mg	100	40 675,48
Elotutsumabi (i.v.)	300 mg	1	1 286,85
Elotutsumabi (i.v.)	400 mg	1	1 715,80
Iksatsomibi (p.o.)	2,3	1	1 864,11
Iksatsomibi (p.o.)	3	1	1 864,11
Iksatsomibi (p.o.)	4	1	1 864,11
Doksorubisiini (i.v.)	20 mg	1	7,76
Doksorubisiini (i.v.)	50 mg	1	8,10

^a Bortezomib price counted as weighted average of products on market calculated based on 2020 unit sales extracted from Pharmarket database on 8.12.2020.

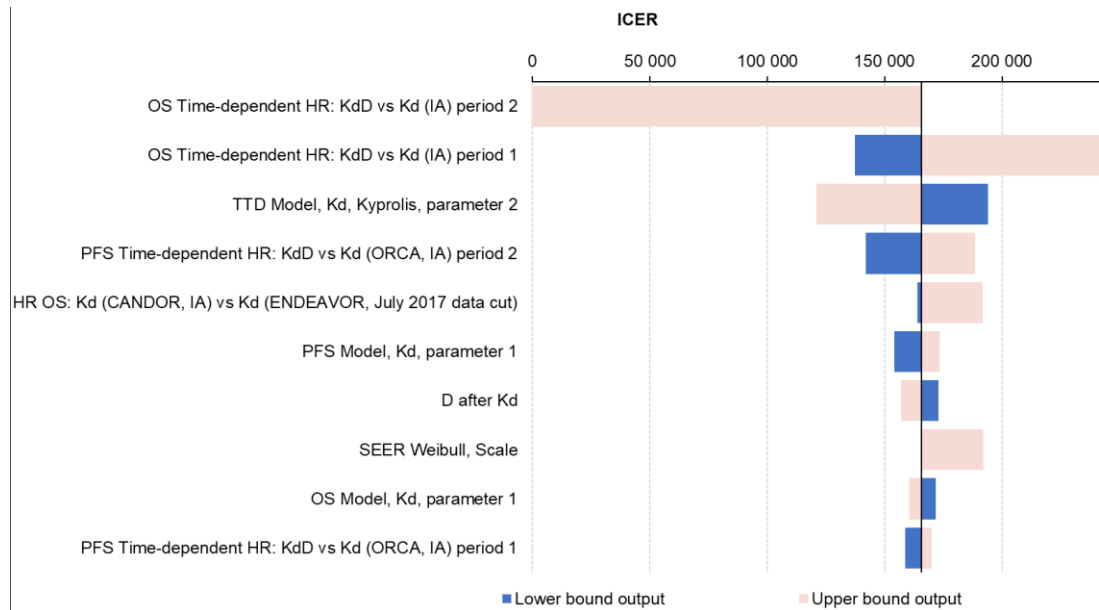
Liite 10. Kustannusvaikuttavuusanalyysin diskonttaamattomat tulokset.

Liitetaulukko 10. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin diskonttaamattomat tuloksista.

Hoito	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER	
	€	LY	QALY	€	LY	QALY	€/LY	€/QALY
KdD	607 158	10,69	7,72	-	-	-	-	-
Kd	344 369	7,63	5,39	262 789	3,06	2,34	85 888	112 383
DVd	246 288	7,31	5,07	360 871	3,37	2,66	106 959	135 826

LY: elinvuodet; **QALY:** laatu-painotetut elinvuodet.

Liite 11. Kustannusvaikuttavuusanalyysin herkkyys- ja skenaarioanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 11a. Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisten herkkyysanalyysien tuloksia esitettyinä tornado-kuvaajana (huom. OS Time-dependent HR: KdD vs Kd (IA) period 2 -palkin vasen puoli ulottuu noin -41 000 000 ICER:iin asti, vaikka kuvassa näkyy vain 0:aan asti).

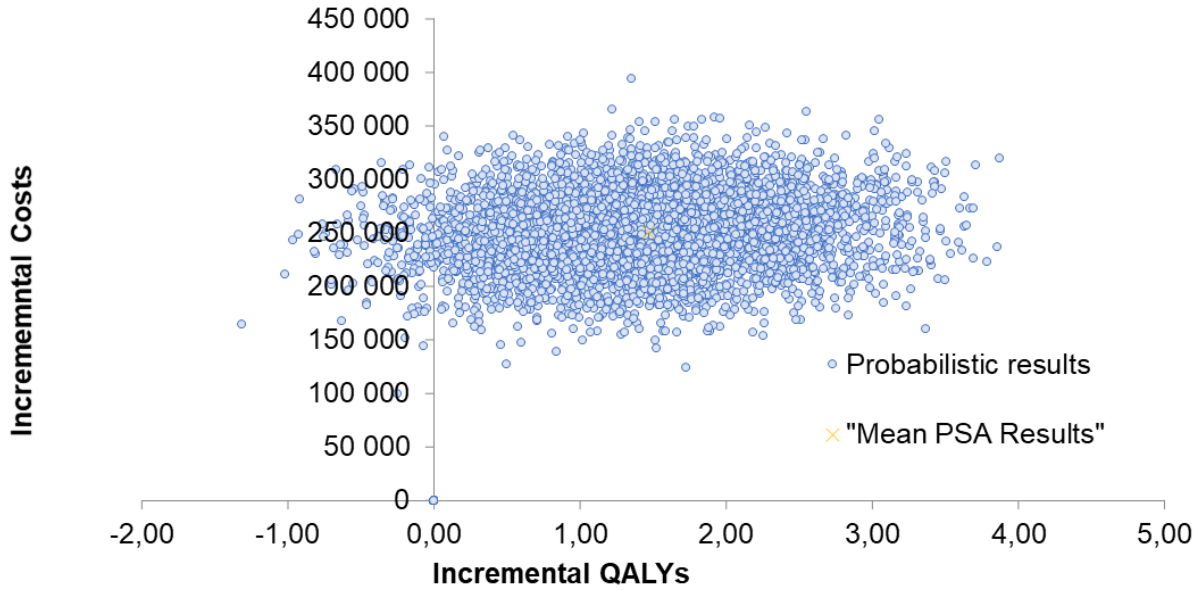
Liitetaulukko 11b. Skenaarioanalyysin tuloksia. Tuloksista esitetty vain ne skenaariot, jotka muuttavat lopputulosta (ICER) ± 20 % suhteessa molempiin vertailuhoitoihin.

Skenaario	Inkrementaaliset kustannukset	Inkrementaaliset QALYt	ICER	Muutos perus-analyysiin
Perusanalyysi (KdD vs. Kd)	254 261	1,53	165 854	-
Aikahorisontti: 2v	163 921	0,05	3 238 575	3 072 721
Aikahorisontti: 5v	220 050	0,29	767 656	601 803
Aikahorisontti: 10v	244 970	0,68	361 105	195 251
Aikahorisontti: 20v	252 780	1,20	209 887	44 034
Pitkän ajan OS-mallinnus Kd-hoidolle: eksponenttimalli perustuen pelkästään CANDOR-tutkimukseen	252 624	1,22	206 817	40 963
Karfiltsomibin lääkekustannukset samat KdD-hoidossa kuin Kd-hoidossa	186 765	1,53	121 826	-44 028
Perusanalyysi KdD vs. DVd)	338 968	1,77	191 450	-
Aikahorisontti: 2v	185 923	0,09	2 003 605	1 812 155
Aikahorisontti: 5v	287 397	0,39	731 881	540 431
Aikahorisontti: 10v	327 606	0,84	390 502	199 051
Aikahorisontti: 20v	337 392	1,41	238 572	47 122
Pitkän ajan OS-mallinnus Kd-hoidolle: eksponenttimalli perustuen pelkästään CANDOR-tutkimukseen	336 451	1,42	237 184	45 734
Karfiltsomibin lääkekustannukset samat KdD-hoidossa kuin Kd-hoidossa	271 471	1,77	153 328	-38 122

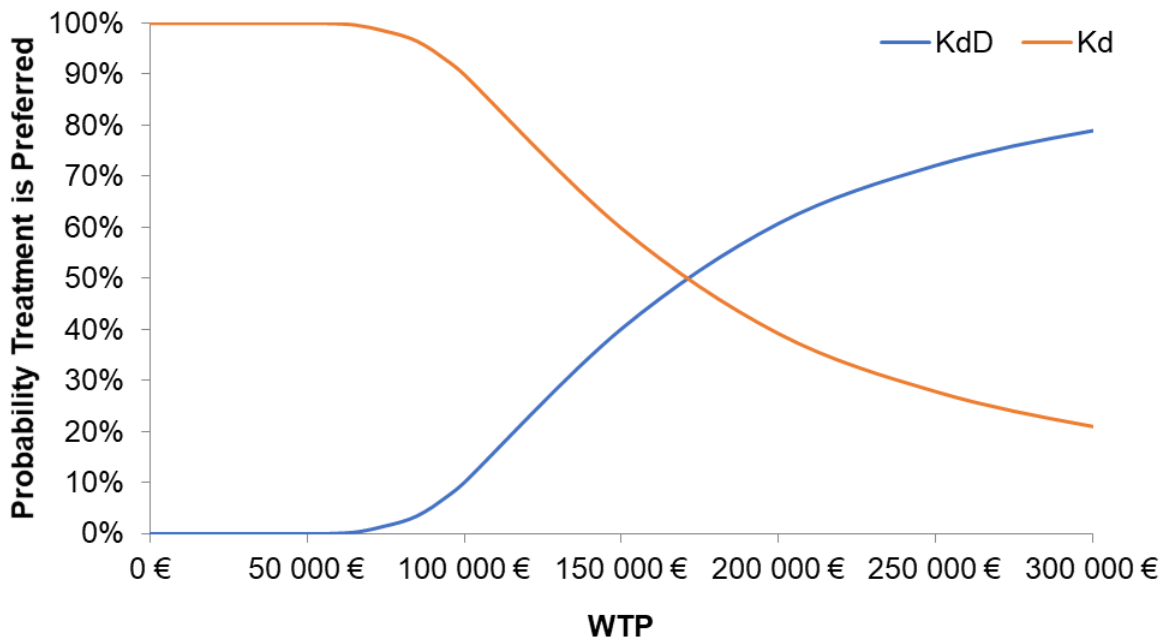
Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Liite 12. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset koko populaatiossa.

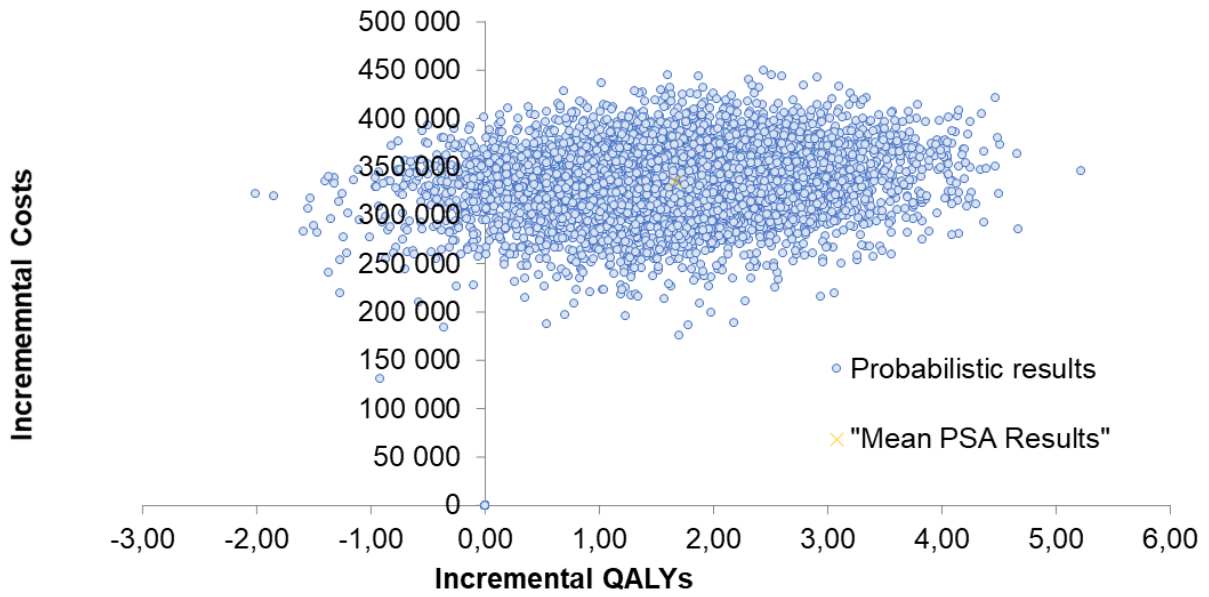
Probabilistinen herkkyysoanalyysi KdD vs. Kd:



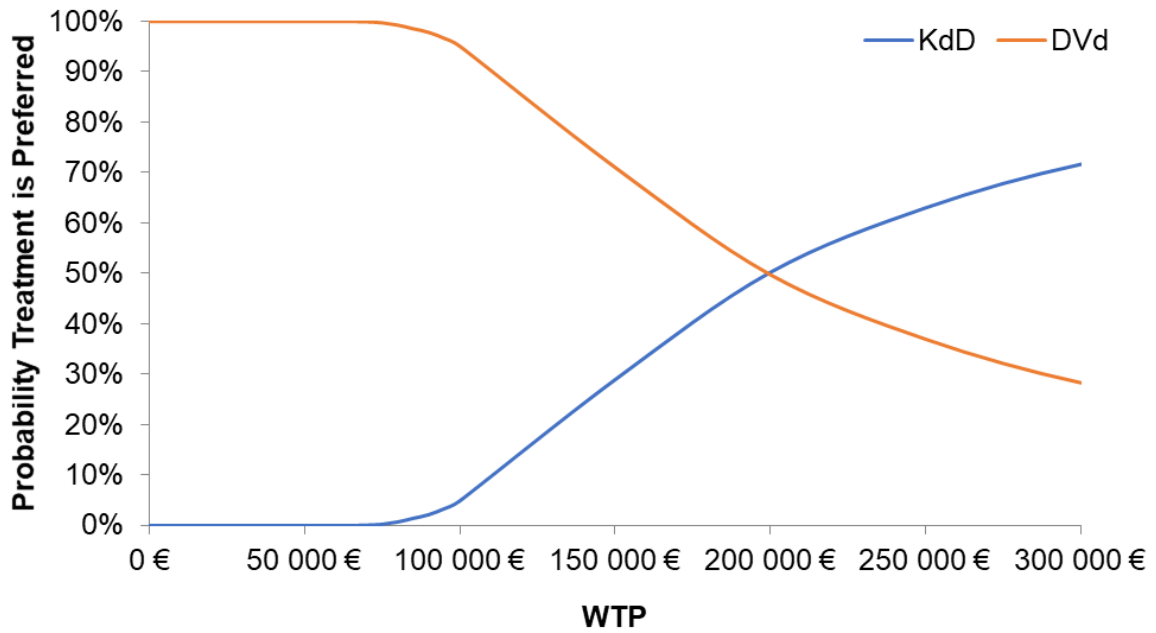
Maksuhalukkuuden hyväksyttävyyssäikäyrä KdD vs. Kd:



Probabilistinen herkkyyshanalyysi KdD vs. DVd:



Maksuhalukkuuden hyväksyttävyyssäily KdD vs. DVd:



Liite 13. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä käytetyt kustannukset.

Liitetaulukko 13a. Yhdistelmien eri lääkeaineisen suositellut annokset, suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde sekä lääkkeiden kokonaiskustannukset annosta kohden.

Lääke	Suosittelun annos	Mediaani RDI	Toteutunut annos (mg)	Kustannus lääkehukka huomioiden (€)	Kustannus ilman lääkehukkaa (€)
KdD					
Karfiltosomibi (sykli 1 vko 1)	20 mg/m ²	82 %	30,6	903	690,7
Karfiltosomibi (sykli 1 vkot ≥ 2)	56 mg/m ²	82 %	85,7	2031,8	1933,9
Daratumumabi	16 mg/kg	92 %	1129,9	5841,7	5500,2
Kd / KCd					
Karfiltosomibi (sykli 1 vko 1)	20 mg/m ²	88 %	32,8	903	739,6
Karfiltosomibi (sykli 1 vkot ≥ 2)	56 mg/m ²	88 %	91,7	2257,6	2071
Pd / PCd					
Pomalidomidi	4 mg	90 %	3,6	406,8	406,8
PVd					
Bortetsomibi	1,3 mg/m ²	80 %	1	1164,2	1164,2
Pomalidomidi	4 mg	85 %	3,4	406,8	406,8
DVd					
Daratumumabi	16 mg/kg	99 %	1219,6	6328,5	5937,2
Bortetsomibi	1,3 mg/ m ²	87 %	1,1	1164,2	1164,2
DPd					
Daratumumabi	16 mg/kg	97 %	1192,6	5841,7	5805,5
Pomalidomidi	4 mg	74 %	3,0	406,8	406,8
Muut					
Syklofosfamidi	50 mg	100 %	93,5	2,0	1,9

Liitetaulukko 13a. Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt haittatapahtumien kustannukset eri hoitohaaroissa.

Hoito	Haittatapahtumien kokonaiskustannus (€)
KdD	262
Kd / KCd	41
Pd / PCd	1049
PVd	646
DVd	410
DPd	357
Muu (esim. syklofosfamidi)	397

Liite 14. 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 verottomine vähittäismyyntihintoina (p.o.).

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small red horizontal bar above its dot.

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

ISBN 978-952-7299-25-8