



Hyväksytty Palkon kokouksessa 7.11.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Elranatamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa

Elranatamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vastaainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Näyttö ei ole riittävä, jotta voitaisiin arvioida hoidon kliinistä merkittävyyttä.



Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	3
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	4
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	7
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	8
8	Johtopäätökset.....	9
9	Yhteenveto suosituksesta	11
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
BCMA	B-solujen kypsymsiantigeeni (B-cell maturation antigen)
BICR	Sokkoutettu, riippumaton arviointiryhmä (blinded independent central review)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRR	Täydellinen hoitovasteosuus (complete response rate)
DOCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS -kysymyksen



HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICANS	ICANS-oireyhtymä (immune cell associated neurotoxicity syndrome)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimon sisäinen
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
s.c.	Ihonalainen (subcutaneous)
sCR	Täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
SoC	Nykyhoitokäytäntö (standard of care)
VGPR	Erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystaluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on elranatamabi (kauppanimeltä Elrexfio) monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Suositus perustuu Fimean huhtikuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Lamminsalo ym. 2024). Myyntiluvan haltija (Pfizer) on antanut vastineen Fimean raporttiin ja toimittanut lisäksi Palkolle kaksi kongressiabstractia sekä MagnetisMM-3 -tutkimuksen kahden vuoden seurannan tuloksista (Mohty ym. 2024) että epäsuorasta vertailusta nykyiseen hoitoon verrattuna viidessä maassa mukaan lukien Suomi (Costa ym. 2024).

2 Terveysongelma

Multippeli myelooma on hematologinen syöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselulot alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudin komplikaatiot ovat mm. hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia, kohonnut infektioherkkyys ja osteolyttiset luustomuutokset.

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa vääjäämättä sairauden uusiutuminen. Myelooman hoidot ovat kuitenkin kehittyneet, ja nykyisin sairautta voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja näin pyrkiä pitämään sairaus kontrollissa (Moreau ym. 2021).

Myelooman hoidossa tavoitellaan pitkäkestoista aikaa ennen taudin etenemistä, kokonaiselinaikaa sekä hyvää elämänlaatua mahdollisimman vähin haitoin (Rajkumar ym. 2021; Säily ym. 2019). Hoidon tavoitteena on mahdollisimman hyvä (parempi kuin osittainen) ja kestävä vaste, sillä saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan, joka kuluu seuraavaan hoitoon.

Vuoden 2021 lopussa Suomessa oli elossa 2 213 henkilöä, joilla oli todettu myelooma tai muu plasmaselulutauti (Suomen syöpärekisteri). Samana vuonna uusia tapauksia todettiin yhteensä 383, ja kuolemia raportoitiin 294. Viiden vuoden suhteellisen elossaolo-osuuden luku oli noin 43 % vuosina 2019–2021.

3 Arvioitava menetelmä

Elranatamabi on bispesifinen IgG2 kappa -vasta-aine, joka on johdettu anti-BCMA ja anti-CD3 monoklonalisista vasta-aineista. Elranatamabi kiinnittyy T-solujen CD3-ketjuun ja kasvainsolujen BCMA-antigeeniin ja tuo samalla nämä solut lähelle toisiaan. Tällöin T-solut aktivoituvat, jolloin tulehdusreaktiota vahvistavat sytokiinit vapautuvat ja multippelin myelooman solut hajoavat (Valmisteyhteenveto Elfrexio, EMA).

Euroopan komissio on myöntänyt elranatamabia sisältävälle Elrexio-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan joulukuussa 2023 monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Näyttö elranatamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu yhteen faasin II avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-3; Lesokhin ym. 2023) sekä sitä edeltäneeseen faasin I avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-1; Bahlis ym. 2023). Ensisijainen lopputulosmuuttuja MagnetisMM-3-tutkimuksessa oli kokonaisvasteosuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana IMWG (International Myeloma Working Group) -kriteerien mukaisesti. Toissijaiset lopputulosmuuttajat olivat BICR:n arvioima ORR taudin luuytimen ulkopuolisen levinneisyyden mukaisesti, tutkijoiden määrittämä ORR, täydellisen hoitovasteen (CR) saaneiden potilaiden osuus, aika hoitovasteen saavuttamiseen, hoitovasteen kesto, täydellisen hoitovasteen tai sitä paremman vasteen kesto, jäännöstaudin osuus, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), turvallisuusprofiili sekä farmakokinetiikka ja immunogeenisyys.

Fimean arviointiraportin Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Englannissa ja Walesissa, Kanadassa, ja Norjassa. Irlanti suosittelee pika-arvioinnissaan täysimääräisen HTA-arvioinnin tekemistä. Ruotsissa NT (New Therapies Council) on 14.6.2024 suositellut elranatamabin käyttöön otettavaksi multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat

saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2023 (FMG, 2023). Hoitosuosituksen mukaan uusiutuneen multippelin myelooman hoitovaihtoehtoihin vaikuttaa vaste aiemmille hoidoille, saavutetut remissiot ja niiden kesto. Myeloomaryhmän hoitosuosituksessa kerrotaan yksityiskohtaisesti ensimmäisen ja toisen hoitolinjan hoitovaihtoehtoista. Suositukset myöhempien linjojen hoitovaihtoehtoista eivät ole yhtä selkeitä, sillä hoidon valinta riippuu potilaan aiemmin saamista hoidoista, niiden tehosta ja niihin reagoimattomuudesta. Hoitosuosituksessaan Suomen myeloomaryhmä mainitsee bispesifisen vasta-aineen teklistamabin tai CAR-T-hoitojen (idekabtageenivikleuseeli ja siltakabtageeniautoleuseeli) käyttämisen mahdollisuuden neljännessä hoitolinjassa tai sen jälkeen.

Euroopan eri maissa käytetään neljanteen tai myöhempään hoitolinjaan seuraavia vaihtoehtoja: CAR-T-hoitaja (idekabtageenivikleuseeli, siltakabtageeniautoleuseeli), BCMA-vasta-aine-lääkeaine-konjugaattia (belantamabi-mafodotiini), selineksoria yhdessä deksametasonin kanssa sekä muita bispesifisiä vasta-aineita (teklistamabi ja talketamabi).

Teklistamabi on Lääkkeiden hintalautakunnan arvioitavana ja talketamabi ja elranatamabi palveluvalikoimaneuvoston (Palko) käsittelyssä. Teklistamabi on ollut Suomessa toistaiseksi käytössä yksittäisillä potilailla ja valmisteen käyttäminen vaatii potilaskohtaisen käyttöluvan. Palko on antanut belantamabi-mafodotiinista suosituksen, jonka mukaan valmiste ei kuulu Suomen terveydenhuollon palveluvalikoimaan eikä Euroopan lääkevirasto (EMA) myöskään suosittelen valmisteen myyntiluvan uusimista. Palko on antanut myönteisen suosituksen siltakabtageeniautoleuseelin (Carvykti) käytöstä, jonka myötä valmiste kuuluu terveydenhuollon palveluvalikoimaan, mutta valmiste ei ole toistaiseksi kaupan Suomessa.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

MagnetisMM-3-tutkimuksessa elranatamabia annosteltiin 123 potilaalle, joilla ei ole ollut aiemmin BCMA-kohdennettua hoitoa (kohortti A). Elranatamabia annettiin potilaille pistoksena 76 mg ihon alle viikon välein 28 päivän sykleissä. Ensimmäisessä syklissä elranatamabia annettiin nousevin annoksin 12 mg 1. päivänä ja 32 mg 4. päivänä, jonka jälkeen siirryttiin antamaan 76 mg:n ylläpitoannosta. Kuuden syklin jälkeen potilaat, jotka olivat saaneet vähintään osittaisen vasteen, joka oli kestänyt vähintään 2 kuukautta, siirtyivät kahden viikon välein annosteluun. Nämä potilaat saivat 6 kuukauden ajan elranatamabia 2 viikon välein, jonka jälkeen heidän annosteluaan muutettiin siten, että elranatamabia annettiin 4 viikon välein (Mohty ym. 2024). Hoitoa elranatamabilla jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä.

Myyntilupatutkimuksessa sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana kokonaisvasteen saavutti 75/123 potilasta (61 %) (EPAR). Tutkijan arvioimana vasteen saavutti 59 % potilaista (Lesokhin ym. 2023). BICR:n arvioimana täydellisen vasteen (CR) tai paremman saavutti 44/123 potilasta (36 %) ja erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) tai paremman saavutti 69/123 potilasta (56 %). Näistä potilaista täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) saavutti 19 potilasta (15 %), CR:n 25 potilasta (20 %) ja VGPR:n 25 potilasta (20 %). Osittaisen vasteen (PR) saavutti 6 potilasta (5 %). Potilaista, joilla oli lähtötilanteessa luuston ulkopuolelle levinnyt tauti, vasteen saavutti 38,5 %. Vastaavasti potilailla, joilla tauti ei ollut lähtötilanteessa levinnyt luuston ulkopuolelle, vasteen saavutti 71 %. (EPAR; Lesokhin ym. 2023). Arvioitu todennäköisyys sille, että potilaan saavuttama vaste kestää 15 kuukautta oli 71 %. Vasteen saavuttamiseen kulunut aika oli 1,22 kuukautta (vaihteluväli 0,89–7,36 kk). Vähintään täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden hoidon keston mediaania ei saavutettu.

Kaksi vuotta hoidon aloittamisesta tiedonkeruun katkaisupäivänä 26.3.2024 MagnetisMM-3-tutkimuksen potilaiden mediaania elossaoloajalle ennen taudin etenemistä ei ollut saavutettu (2 vuoden tilanne, 66.9% [95% CI, 54.4-76.7]; Mohty ym. 2024). Päivitettyssä analyysissä oli saavutettu OS mediaani 24,6 kuukautta ja PFS mediaani 17,2 kuukautta. Täydellisen vasteen saavutti 37% potilaista. (Mohty ym. 2024)

MagnetisMM-1-tutkimuksen elranatamabia $\geq 215 \mu\text{g}/\text{kg}$ annoksella saaneista potilaista ($n = 55$) vasteen saavutti 35 potilasta (64 %). CR:n tai paremman saavutti 21/55 potilasta (38 %) ja VGPR:n tai paremman saavutti 31/55 potilasta (56 %). Näistä potilaista 15 (27 %) saavutti sCR:n, CR:n 6 potilasta (11 %) sekä VGPR:n 10 potilasta (18 %). PR:n saavutti 4 potilasta (7 %).

MagnetisMM-3-tutkimuksessa elämänlaatua on mitattu EORTC QLQ-C30-, QLQ-MY20-, EQ-5D- ja PGIC-mittareilla. Elämänlaatua mitattiin syklin 1. ja 15. päivinä ensimmäisen kolmen syklin ajan ja sen jälkeen syklin 15. päivänä sykliin 12 saakka. Lähtötilanteessa QLQ-C30, MY20 ja EQ-5D-mittareihin vastasi 115 potilasta ja PGIC-mittariin 87 potilasta. Viimeisessä aikapisteessä vastaajia oli mittarista riippuen 42–44 potilasta. Elranatamabi-hoidossa mittareiden tulokset joko paranivat hoidon jatkuessa tai pysyivät lähellä lähtötilanteen arvoja. Tulosten tulkinnan epävarmuutta lisäävät yksihaarainen tutkimusasetelma ja vastaajien määrien vähyys.

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin ORR:n olevan merkitsevästi matalampi potilailla, joilla oli huonon ennusteen ominaisuuksia, kuten luuston ulkopuolelle levinnyt tauti, taudin vaihe III (R-ISS-riskiluokitus) ja pentarefraktoriininen tauti. Eksploratorisissa alaryhmäanalyyseissä ryhmäkoot ovat pääosin pieniä, mikä rajoittaa tuloksista tehtäviä päätelmiä. Tulokset antavat kuitenkin viitteitä siitä, että vasteosuudet ovat selkeästi pienempiä edellä mainituissa huonoennusteisissa ryhmissä.

MagnetisMM-3-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus, eikä suoraa vertailevaa tietoa elranatamabi-hoidon tehosta verrattuna muihin käytössä oleviin hoitoihin ole. Myyntiluvan haltijan toimitti Fimealle epäsuoria vertailuja, joissa elranatamabia verrattiin useisiin hoitokäytäntöihin tosielämän havaintoihin pohjautuvissa (RW) tutkimuksissa. Fimean arvointiraportissa keskityttiin vertailuihin, joissa elranatamabi-hoitoa verrataan teklistamabi-hoitoon ja lääkärin valitsemiin nykyhoitokäytännön (SoC) mukaisiin myeloomahoitoihin. Myyntiluvan haltijan toimittamat epäsuorat vertailut on toteutettu käyttäen kaltaistettua epäsuoraa vertailua (MAIC). Vertailut toteutettiin ankkuroimattomina, eli niillä ei ollut yhteistä vertailuhoitoa. Vertailuissa käytettiin potilastasoista dataa MagnetisMM-3-tutkimuksen kohortista A. Vertailuhoitojen osalta käytettiin aggregoitua dataa MajesTEC-1-tutkimuksesta (teklistamabi) (Moi ym.2024) ja LocoMMotion-

tutkimuksesta (SoC) (Moi ym. 2023). Myyntiluvan haltijan toteuttamissa epäsuorissa vertailuissa elranatamabi-hoito näyttäytyi pääsääntöisesti parempana muihin hoitoihin verrattuna. Teklistamabiin verrattuna tosin kokonaisuudessaan sekä täydellisissä vasteissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoituksista johtuen ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina. Myyntiluvan haltijan materiaalissa esillä olleet herkkyysanalyysit olivat tuloksiltaan samansuuntaisia perusanalyysin kanssa. Myyntiluvan haltija toimitti Palkolle kesäkuussa 2024 julkaistun epäsuoran vertailun (Costa ym. 2024) kunkin maan hoitokäytäntöön perustuen kahteen RW tietokantaan (COTA ja FH), joissa potilaita oli hoidettu elranatamabilla keskimäärin 5,6 kuukautta. Vertailussa OS HR Suomen osalta oli 0,62–0,69 ja PFS HR 0,52 -0,72 tietokannasta riippuen elranatamabin eduksi.

Elranatamabin koko turvallisuuspopulaatio (n = 265) perustuu neljään yksihaaraiseen tutkimukseen. 183 potilasta sai valmisteyhteenvedon suosittelemaa annostelua. Loput potilaat (n = 82) saivat 76 mg vakioannoksen tai painoon perustuvan annoksen (1 000 µg/kg) ilman annoksen nostoa. (EPAR). Kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haattatapahtuma ja reilulla kahdella kolmanneksella vakava haattatapahtuma. 191:llä (72 %) potilaalla havaittiin vähintään 3. asteen haattatapahtuma. Yleisimmät minkä tahansa asteiset haattatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (64 %), anemia (53 %), neutropenia (51 %), trombositopenia (34 %), leukopenia (28 %). Pysyvästi hoito keskeytyi haattatapahtumien takia noin neljänneksellä potilaista (41 potilasta).

Analyysiajankohdassa 12.1.2023 yhteensä 112/183 (42 %) potilaista oli kuollut tutkimuksen aikana. Yleisin kuolemansyy oli taustasairaus (73 potilasta). Muista syistä tapahtuneita kuolemia raportoitiin 20 potilaalla, tuntemattomista syistä tapahtuneita 12 potilaalla, ja vähiten yleisin kuolemansyy oli hoidon toksisuus (7 potilasta).

Keskeisimmät elranatamabi-hoitoon liittyvät seurattavat haattatapahtumat (AESI) ja niiden yleisyydet valmisteyhteenvedon suositusannosta saaneilla potilailla olivat sytokiinioireyhtymä (CRS) (58 %), ICANS-oireyhtymä (3 %) ja vakavat infektiot (39 %). Sytokiinioireyhtymää esiintyi pääosin elranatamabin ensimmäisen ja toisen annoksen yhteydessä. Se oli luonteeltaan ohimenevää (keston mediaani kaksi päivää) ja

vaikeusasteeltaan pääosin 1. ja 2. asteista aiheuttaen ainoastaan kaksi 3. asteen haattatapahtumaa koko turvallisuuspopulaatiossa.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa elranatamabia verrataan teklistamabiin ja useista nykyhoitokäytännön mukaisista myeloomahoidoista muodostettuun vertailuhoitoon (SoC-hoitokori), joka koostui pomalidomidi-yhdistelmähoidoista (Tarkemmat tiedot Fimean arviointiraportista).

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä elranatamabi dominoi teklistamabiin verrattuna tarkastellessa inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (ICER). SoC-hoitokoriin verrattuna ICER on noin 12 000 €. Mallinnuksen mukaan elranatamabia saavien potilaiden oletetaan elävän 0,7 vuotta ja 0,5 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin teklistamabia saavat potilaat ja 0,8 vuotta ja 0,6 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin SoC-hoitoa saavat potilaat. Fimean perusanalyysissä elranatamabi on kustannuksia säästävä teklistamabiin verrattuna. SoC-hoitokoriin verrattuna ICER on noin 52 000 €/QALY. Myyntiluvan haltijan perusanalyysiin verrattuna ero SoC-hoitoon selittyy lääkehukan huomioimisella.

Kustannusvaikuttavuusmallin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon elranatamabihoidon vaikutuksista vertailuhoitoihin nähden sekä pitkällä aikavälillä. Koska suoraa vertailevaa tutkimusta ei ole saatavilla, vertailuhoitojen ekstrapolaatiokäyrät nojaavat vahvasti epäsuoriin vertailuihin. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen tehoeron suhteen verrattuna teklistamabiin.

Kustannusvaikuttavuusmallin tulokset riippuvat paljon siitä ovatko epäsuorien vertailujen riskitiheysuhteet oikeaa suuruusluokkaa. Hoitovaikutuksen suhteen elranatamabin ja teklistamabin välillä ei ole juuri eroa naiivissa vertailussa mutta epäsuorassa vertailussa elranatamabi näyttäytyi parempana hoitovaihtoehtona.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan kokonaispotilasmäärä myyntiluvan mukaisessa hoitolinjassa on noin 15–20 vuosittaista potilasta. Tämä potilasmäärä jakautuu kaikkien uusien neljänteen hoitolinjaan hyväksytyjen valmisteiden kesken. Elranatamabin käyttöönotto tulisi tapahtumaan asteittain neljän vuoden aikana.

Hoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat elranatamabi-hoidolla noin 115 000 €, teklistamabi-hoidolla noin 207 000 € ja SoC-hoitokorilla noin 78 000 € julkisilla listahinnoilla. Elranatamabi-hoidon keston mediaaniksi oletettiin 5,6 kuukautta, teklistamabi-hoidon 8,5 kuukautta ja SoC-hoitokorin 4,0 kuukautta. Potilaskohtaisissa kustannuksissa ei huomioitu mahdollisten jatkohoitojen kustannuksia. Tällöin elranatamabi-hoidon vuosittaiset kustannukset olisivat noin 1,7–2,3 miljoonaa euroa. Myyntiluvan haltija arvioi elranatamabin säästävän kustannuksissa vuosittain 1,0–1,3 miljoonaa euroa vertailuhoitoihin verrattuna olettaen, että elranatamabi korvaa enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkun verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja. Mahdollinen talketamabin hyväksyntä samaan hoitolinjaan voi kuitenkin muuttaa hoitojen jakautumista eri valmisteiden välillä. Budjettivaikutusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoitojen kesto.

Fimea tarkasteli epävarmuutta asettamalla kaikkien hoitojen keston keskiarvoiksi 12 kuukautta. Fimean arvioimalla potilasmäärällä (10–20 potilasta) elranatamabi-hoidon budjettivaikutus vaihtelisi vuosittain noin 165 000 euron lisäkustannusten ja 1,1 miljoonan euron kustannussäästöjen välillä, mikä sivuaa myyntiluvan haltijan laskelmia. Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa erityisesti hoitojen kesto sekä kahden tai neljän viikon välein annosteluun siirtymisen ajankohta ja siirtyvien potilaiden osuus.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Elranatamabi-hoidon kohteena ovat potilaat, joiden syöpäsairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta ja ennuste on rajallinen. Suurin osa potilaista saa hoidolle vastetta, mutta myös vaikeita ja henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Hoidolla saavutetun vasteen merkitys ja mahdollinen vaikutus potilaiden elinaikaan ei ole vielä arvioitavissa. Kyseessä ei ole parantava hoito.

Elranatamabi-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

8 Johtopäätökset

Euroopan komissio on myöntänyt elranatamabia sisältävälle Elrexio-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan joulukuussa 2023 monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Näyttö elranatamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu yhteen faasin II avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-3) sekä sitä edeltäneeseen faasin I avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MagnetisMM-1). Ensisijainen lopputulosmuuttuja MagnetisMM-3-tutkimuksessa oli kokonaisvasteosuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana IMWG (International Myeloma Working Group) -kriteerien mukaisesti. Toissijaiset lopputulosmuuttajat olivat BICR:n arvioima ORR taudin luuytimen ulkopuolisen levinneisyyden mukaisesti, tutkijoiden määrittämä ORR, täydellisen hoitovasteen (CR) saaneiden potilaiden osuus, aika hoitovasteen saavuttamiseen, hoitovasteen kesto, täydellisen hoitovasteen tai sitä paremman vasteen kesto, jäännöstaudin osuus, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisedossaoloaika (OS), turvallisuusprofiili sekä farmakokinetiikka ja immunogeenisyys.

Kaksi vuotta hoidon aloittamisesta tiedonkeruun katkaisupäivänä 26.3.2024 MagnetisMM-3-tutkimuksen potilaiden mediaania elossaoloajalle ennen taudin etenemistä ei ollut saavutettu (2 vuoden tilanne, 66,9 % [95% CI, 54.4-76.7]; Mohty ym. 2024). Päivitetyssä analyysissä oli saavutettu OS mediaani 24,6 kuukautta (95 % CI, 13.4-NE) ja PFS mediaani 17,2 kuukautta (95 % CI, 9.8-NE). Täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) saavutti 16,3 % potilaista, CR:n 21,1 % potilaista ja VGPR:n 18,7 % potilaista. Osittaisen vasteen (PR) saavutti 4,9 % potilaista. Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy

merkittävää epävarmuutta. Näyttö ei ole riittävä, jotta voitaisiin arvioida hoidon kliinistä merkittävyyttä.

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin ORR:n olevan merkitsevästi matalampi potilailla, joilla oli huonon ennusteen ominaisuuksia, kuten luuston ulkopuolelle levinnyt tauti, taudin vaihe III (R-ISS-riskiluokitus) ja pentarefraktorinen tauti. Ryhmäkoot ovat pääosin pieniä, mikä rajoittaa tuloksista tehtäviä päätelmiä.

Myyntilupatutkimuksissa kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja reilulla kahdella kolmanneksella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät minkä tahansa asteiset haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, anemia, neutropenia, trombosytopenia ja leukopenia. Pysyvästi hoito keskeytyi haittatapahtumien takia noin neljänneksellä potilaista. Keskeisimmät elranatamabi-hoitoon liittyvät seurattavat haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, ICANS-oireyhtymä ja vakavat infektiot. Sytokiinioireyhtymää esiintyi pääosin elranatamabin ensimmäisen ja toisen annoksen yhteydessä. Se oli luonteeltaan ohimenevää ja vaikeusasteeltaan pääosin 1. ja 2. asteista aiheuttaen ainoastaan kaksi 3. asteen haittatapahtumaa koko turvallisuuspopulaatiossa.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa elranatamabia verrataan teklistamabiin ja useista nykyhoitokäytännön mukaisista myeloomahoidoista muodostettuun vertailuhoitoon (SoC-hoitokori), joka koostui pomalidomidi-yhdistelmähoidoista. Kustannusvaikuttavuusmallin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arviointiin elranatamabi-hoidon vaikutuksista vertailuhoitoihin nähden sekä pitkällä aikavälillä. Epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä mahdollisen tehoeron suhteen verrattuna teklistamabiin.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan kokonaispotilasmäärä myyntiluvan mukaisessa hoitolinjassa on noin 15–20 vuosittaista potilasta. Tämä potilasmäärä jakautuu kaikkien uusien neljänteen hoitolinjaan hyväksytyjen valmistajien kesken. Elranatamabin käyttöönotto tulisi tapahtumaan asteittain neljän vuoden aikana.

Myyntiluvan haltijan arvioimana elranatamabi-hoidon vuosittaiset kustannukset olisivat noin julkisin listahinnoin 1,7–2,3 miljoonaa euroa. Myyntiluvan haltija arvioi elranatamabin säästävän kustannuksissa vuosittain 1,0–1,3 miljoonaa euroa vertailuhoitoihin verrattuna olettaen, että elranatamabi korvaa enimmäkseen (80 %) teklistamabia ja jonkun verran (20 %) SoC-hoitokorin mukaisia hoitoja. Mahdollinen talketamabin hyväksyntä samaan hoitolinjaan voi kuitenkin muuttaa hoitojen jakautumista eri valmisteiden välillä. Budjettivaikutusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoitojen kesto. Fimean arvioimalla potilasmäärällä (10–20 potilasta) elranatamabi-hoidon budjettivaikutus vaihtelisi vuosittain noin 165 000 euron lisäkustannusten ja 1,1 miljoonan euron kustannussäästöjen välillä, mikä sivuaa myyntiluvan haltijan laskelmia. Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa erityisesti hoitojen kesto sekä kahden tai neljän viikon välein annosteluun siirtymisen ajankohta ja siirtyvien potilaiden osuus.

9 Yhteenveto suosituksesta

Elranatamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Näyttö ei ole riittävä, jotta voitaisiin arvioida hoidon kliinistä merkittävyyttä.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (15.8.2024 saakka)
- Arviointiyllilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiyllilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM (16.9.2024 alkaen)
-

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujäämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä, hallintoyllilääkäri, Helsingin

yliopistollinen sairaala HUS; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Tuula Kock, asiantuntijalääkäri, Hyvil; Jarmo Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kela; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Piia Rannanheimo, johtava asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Hanna Suurmunne ylilääkäri, Valvira; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Eija Tomás, johtajaylilääkäri, Pirkanmaan hyvinvointialue.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Huhtikuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 19.8.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 16.9.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 23.9.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 28.10.2024 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 7.11.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, ym. 2023 Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. Nat Med. 29(10):2570–6. DOI:10.1038/s41591-023-02589-w

Costa ym. 2024. An Indirect Comparison of Elranatamab's Progression-Free Survival and Overall Survival From MagnetisMM-3 vs Country-Specific Treatment Regimens From Real World Data Sources. Presented at the EHA2024 Hybrid Congress | June 13-16, 2024 | Madrid, Spain & Online.

Elrexio (elranatamab). EPAR (European Public Assessment Report). European Medicines agency EMA. Julkaistu 12.10.2023.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report_en.pdf

Laminsalo, M; Kotajärvi, J; Rahkonen, A; Elranatamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2024 <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-64-7>

Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, ym. 2023 Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. 29(9):2259– 67. DOI:10.1038/s41591-023-02528-9

Mohty ym. 2024. Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3. Presented at the EHA2024 Hybrid Congress | June 13-16, 2024 | Madrid, Spain & Online.

Mol I, Hu Y, Fanton-Aita F, ym. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Elranatamab Versus Physician’s Choice of Treatment Among Patients with 66 Triple-Class Exposed/Refractory Multiple Myeloma in Canada. Blood. 2023;142:6738. DOI:<https://doi.org/10.1182/blood-2023-186559>

Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, ym. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2024;1–9. DOI:10.1080/10428194.2024.2313628

Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, ym. 2021 Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 22(3):e105–18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30756-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30756-7)

Pfizer. Myyntiluvan haltijan kommentti.

<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/148914/Kommentti%20Pfizer%20Oy%20KAI%206%202024.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. 2014 International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15(12):e538–48. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

Suomen Myeloomaryhmä (FMG). Myelooman hoitosuositus 2023.
https://hematology.fi/wp-content/uploads/2023/06/Myelooma_hoitosuositus_2023.pdf

Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus 2023.
<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

Säily M, Silvennoinen R, Jantunen E, ym. 2019 Monimuotoinen myelooma.
Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 135(12):1171–9.