

Hyväksytty Palkon kokouksessa 7.11.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Talketamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa

Talketamabi 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 CD38-vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu 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.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	3
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	8
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	9
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)
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)
EORTC	QLQ-C30 Elämänlaatumittari (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 Item)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymyksen 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)
LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PGIS	Elämänlaatumittari (Patient Global Impression of Severity)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
Q1W	Kerran viikossa
Q2W	Kerran kahdessa viikossa
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
sCR	Täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
SoC	Nykyhoitokäytäntö (standard of care)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTR	Aika vasteeseen (time to response)
VGPR	Erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystenpalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveystenhuollon menetelmä terveystenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveystsongelman 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.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveystenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveystenhuollon 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 [terveystenhuoltolain 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 talketamabi (kauppanimeltä Talvey) monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Suositus perustuu Fimean huhtikuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Lamminsalo ym. 2024). Myyntiluvan haltija (Johnson & Johnson) toimittanut lisäksi Palkolle kaksi kongressiabstraktia sekä kahden vuoden seurantaluloksista (Rasche ym. 2024) että suomalaisesta tosielämän näytöstä (Finmyeloma, Putkonen ym. 2024).

2 Terveysongelma

Multippeli myelooma on hematologinen syöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudin komplikaatioita ovat hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia, kohonnut infektioherkkyys ja osteolyysiset 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 plasmaselutauti (Suomen syöpärekisteri). Samana vuonna uusia tapauksia todettiin yhteensä 383, ja kuolemia raportoitiin 294. Viiden vuoden suhteellisen elossaolo-osuus oli noin 43 % vuosina 2019–2021.

3 Arvioitava menetelmä

Talketamabi on kaksoisspesifinen, humanisoitu IgG4-PAA-vasta-aine, joka kohdentuu etenkin myeloomasolujen pinnalla oleviin GPRC5D-reseptoreihin ja T-solujen pinnalla oleviin CD3-reseptoreihin. Talketamabi edistää lisääntyntä T-soluvälitteistä sytotoksisuutta rekrytoimalla CD3:a ilmentäviä T-soluja GPRC5D:tä ilmentävien solujen yhteyteen. Tämä johtaa T-solujen aktivoitumiseen ja indusoi sen jälkeisen GPRC5D:tä ilmentävien solujen hajoamisen. (Valmisteyhtenveto Talvey, EMA).

Euroopan komissio on myöntänyt talketamabia sisältävälle Talvey-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan elokuussa 2023 monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immunomodulatiivista ainetta, proteosomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Näyttö talketamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen faasin I/II avoimeen monikeskustutkimukseen (MonumenTAL-1) (Talvey, EPAR). Ensisijaiset lopputulosmuuttujat faasi I tutkimuksessa olivat annosta rajoittava toksisuus ja turvallisuus sekä faasi II tutkimuksessa kokonaisvasteisuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat faasi I tutkimuksessa farmakokinetiikka, immunogeenisyys, kokonaisvasteisuus (ORR), vasteen kesto (DOR), aika vasteeseen (TTR) ja aika ennen taudin etenemistä (PFS) sekä faasin II tutkimuksessa vasteen kesto (DOR), erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), täydellinen vaste (CR), täydellinen vaste lisäehdoin (sCR) ja aika vasteeseen (TTR).

Fimean arviointiraportin Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ruotsissa, ja Norjassa arviointi on kesken, Irlannissa on tehty pika-arviointi, jossa suositellaan täysimääräisen arvioinnin tekemistä. Saksassa on tehty myönteinen suositus maaliskuussa 2024. Tanskassa on tehty kielteinen suositus lokakuussa 2024.

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 hidoille, 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 hidoista ja niiden tehosta ja niihin reagoimattomuudesta. Hoitosuosituksessaan Suomen myeloomaryhmä mainitsee bispesifisen vasta-aineen teklistamabin tai CAR-T-hoitohen (idekabtagteenivikleuseeli ja siltakabtageniautoleuseeli) käyttämisen mahdollisuuden neljännessä hoitolinjassa tai sen jälkeen.

Euroopan eri maissa käytetään neljänteen tai myöhempään hoitolinjaan seuraavia vaihtoehtoja: CAR-T-hoitohen (idekabtagteenivikleuseeli, siltakabtageniautoleuseeli), 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 suosittele valmisteen myyntiluvan uusimista. Palko on antanut myönteisen suosituksen siltakabtageniautoleuseelin (Carvykti) käytöstä, jonka myötä valmiste kuuluu terveydenhuollon palveluvalikoimaan, mutta valmiste ei ole toistaiseksi kaupan Suomessa.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö talketamabin tehosta ja turvallisuudesta pääosin yhteen faasin I/II avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (MonumenTAL-1). Faasi I tutkimuksessa oli 288 potilasta, jotka sairastivat uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa.

Faasi II tutkimuksessa oli 231 potilasta, jotka sairastivat uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa ja jotka olivat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta. (Talvey EPAR; Chari ym. 2022). Faasi I tutkimuksessa 143 potilasta sai valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta kerran viikossa (0,4 mg/kg) ja 145 potilasta joka toinen viikko (0,8 mg/kg), faasissa II nämä potilaat jakautuivat kohorttiin A (n = 122, annos 0,4 mg/kg) ja kohorttiin C (n = 109, annos 0,8 mg/kg). Talketamabi annosteltiin faasissa II ihonalaisesti.

Myyntilupatutkimuksessa talketamabia 0,4 mg/kg seuranta-ajan mediaani oli 18,8 kuukautta, jolloin 64 % potilaista oli vielä tutkimuksessa mukana. 0,8 mg/kg saaneiden potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 12,7 kuukautta, jolloin 41 % potilasta oli vielä mukana. Hoidon keskeyttäminen johtui pääosin taudin etenemisestä. Hoidon keston mediaani oli 8,8 kuukautta.

Ensisijaiset lopputulosmuuttujat faasi I tutkimuksessa olivat annosta rajoittava toksisuus ja turvallisuus sekä faasi II tutkimuksessa kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat faasi I tutkimuksessa farmakokinetiikka, immunogeenisyys, kokonaisvasteosuus (ORR), vasteen kesto (DOR), aika vasteeseen (TTR) ja aika ennen taudin etenemistä (PFS) sekä faasin II tutkimuksessa vasteen kesto (DOR), erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), täydellinen vaste (CR), täydellinen vaste lisäehdoin (sCR) ja aika vasteeseen (TTR).

Myyntilupatutkimuksen (MonumenTAL-1) tulosten yhteenveto (tiedonkeruun katkaisupiste 17.1.2023)

Talketamabi	0,4 mg/kg kerran viikossa (n = 143)	0,8 mg/kg kerran kahdessa viikossa (n = 145)
Kokonaiselossaoloaika (OS) ja kuolemat		
Kuolleiden määrä, n (%)	48 (33,6)	33 (22,8)
OS-mediaani, kuukautta (95 %-n LV)	NE (25,6–NE)	NE (20,1–NE)
9 kuukauden elossaolo-osuus, %	81,0	83,0
12 kuukauden elossaolo-osuus, %	76,4	77,4

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)		
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	7,5 (5,7–9,4)	14,2 (9,6–NE)
9 kuukauden PFS-osuus, % ^a	43,8	58,9
12 kuukauden PFS-osuus, % ^a	34,9	54,4
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto		
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	106 (74,1) (66,1–81,1)	104 (71,7) (63,7–78,9)
täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), n (%)	34 (23,8)	43 (29,7)
täydellinen vaste (CR), n (%)	14 (9,8)	13 (9,0)
erinomainen osittainen vaste (VGPR), n (%)	37 (25,9)	32 (22,1)
osittainen vaste (PR), n (%)	21 (14,7)	16 (11,0)
Minimaalinen vaste (MR), n (%)	2 (1,4)	0
Stabiili tauti, n (%)	24 (16,8)	27 (18,6)
Progressiivinen tauti, n (%)	6 (4,2)	9 (6,2)
Vaste ei arvioitavissa, n (%)	5 (3,5)	5 (3,4)
Vasteen keston (DOR) mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	9,5 (6,7–13,3)	NE (13,0–NE)
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTR) mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	1,15 (0,2–10,9)	1,25 (0,2–9,2)
Parhaimman vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	2,23 (0,8–12,7)	3,04 (0,3–12,9)
Negatiivinen minimaalinen jäännöstauti (10-5), n (%)	44 (30,8) 43 (29,7)	44 (30,8) 43 (29,7)

NE= ei saavutettu
a= Faasin 2 potilaat

Tiedonkeruun katkaisun 29.1.2024 kohdalla (Rasche ym. 2024) talketamabia 0,4 mg/kg kerran viikossa annostuksella ja 0,8 mg/kg kerran kahdessa viikossa annostuksella täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus pysyi samansuuntaisena kuin yllä. 24 kuukauden elossaolo-osuus oli laskenut molemmilla annostuksilla ja PFS-mediaani pysynyt suunnilleen samana.

MonumenTAL-1-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus, eikä suoraa vertailevaa tietoa talketamabi-hoidon tehosta verrattuna muihin käytössä oleviin valmisteisiin ole. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun, jossa talketamabi-hoitoa (MonumenTAL-1- tutkimus) verrattiin nykyisen hoitokäytännön mukaisesti annettuihin myeloomahoitoihin (SoC-hoitokori) (LocoMMotion- ja MoMMent –tutkimukset; Einsele ym. 2024). Vertailussa käytetyillä hoidoilla ei ole tutkimuksissa yhteistä vertailuhoidoa. LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimuksia MonumenTAL-1-tutkimukseen verratessa kahden viikon välein annosteltavan talketamabin vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää epäsuoran vertailun perusanalyysin tulosten mukaan olevan parempi kuin lääkärin valitsemat hoidot. LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimusten potilaat saivat hoitavan lääkärin valitsemaa myeloomahoitoa, joka saattoi koostua yhdestä lääkkeestä tai usean lääkkeen yhdistelmästä. Epäsuoraan vertailuun valikoituneilla potilailla esiintyi kokonaisuudessaan erilaisia hoitovaihtoehtoja 74 kappaletta, joista vain osa on Suomessa käytössä vastaavassa hoitolinjassa. Epäselväksi jää, kuinka hyvin kyseiset myeloomahoidot vastaavat Suomessa käytettyjä hoitoja. Kaikki vertailuissa käytetyt tutkimukset ovat yksihaaraisia, jonka myötä epäsuora vertailu on keskeisessä osassa arvioitavan hoidon hoitovaikutuksen vertailussa. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoitusten takia ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina.

Turvallisuuspopulaation (n = 339) potilaista noin 30 % sai talketamabi-hoitoa vähintään 12 kuukauden ajan, 12 % vähintään 18 kuukauden ja 2 % vähintään 24 kuukauden ajan. Turvallisuuspopulaation kaikilla potilaalla havaittiin hoidon aikana vähintään yksi minkä tahansa asteen haittatapahtuma, lisäksi lähes jokaisella havaittiin vähintään yksi talketamabi-hoitoon liittyvä minkä tahansa asteen haittatapahtuma. Eri potilasryhmissä vaikeita tai henkeä uhkaavia haitta-asteen 3 haittatapahtumia ilmeni 39–45 %:lla potilaista ja haitta-asteen 4 haittatapahtumia noin 29–47 %:lla potilaista.

Vakavia haittatapahtumia (SAE) ilmeni eri potilasryhmissä noin puolella potilaista (48–57 %). Talketamabi-hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia havaittiin noin joka neljännellä potilaalla (25–29 %). Yleisimmät, vähintään 40 %:lla potilaista hoidon aikana ilmaantuneet haittatapahtumat olivat talketamabia 0,4 mg/kg kerran viikossa annostelulla saaneilla sytokiinioireyhtymä (79 %), makuhäiriö (50 %), anemia (45 %) ja painon lasku (41 %).

Vastaavasti talketamabia 0,8 mg/kg kerran kahdessa viikossa annostelulla saaneilla yleisimmät haattatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (75 %), makuhäiriö (49 %), anemia (46 %), suun kuivuminen (40 %) ja painon lasku (41 %).

Talketamabia 0,8 mg/kg kerran kahdessa viikossa annostelulla saaneilla havaittiin 0,4 mg/kg kerran viikossa annostelua saaneita enemmän (vähintään 10 % ero) suun kuivumista (40 % vs. 27 %), ihon kuivumista (33 % vs. 22 %), mutta vähemmän kuumetapauksia (28 % vs. 39 %) ja uupumusta (astenia, 11 % vs. 27 %). Hoidon lopettamiseen johtaneita haattatapahtumia raportoitiin seitsemällä potilaalla 0,4 mg/kg kerran viikossa (4,9 %) potilasryhmässä ja yhdeksällä potilaalla 0,8 mg/kg kerran kahdessa viikossa (6,2 %) potilasryhmässä. Useammalla kuin yhdellä potilaalla esiintyneet hoidon lopettamiseen johtaneet haattatapahtumat olivat ICANS-oireyhtymä ja makuhäiriö.

Talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla saaneista 339 potilaasta 101 (30 %) oli kuollut tutkimuksen aikana. Kuolemia tapahtui vähiten potilailla, jotka saivat talketamabi-hoitoa kahden viikon välein (23 %). Haattatapahtuma hoidon aikana raportoitiin kuoleman syynä 12 potilaan kohdalla. Kuolemaan johtaneiden haattatapahtumien syinä oli raportoitu etenevä sairaus, keuhkokuume, septinen shokki, keuhkoembolia, sienisepsis, kallonpohjavaltimon okklusio, akuutti hengitysvajaus, infektio ja COVID-19 aiheuttama keuhkokuume. Yhtään kuolemaa ei pidetty suoraan talketamabiin liittyvänä.

Keskeisimmät talketamabi-hoitoon liittyvät seurattavat haattatapahtumat ja niiden yleisyydet valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 16.5.2022) olivat sytokiinioireyhtymä (79 % 0,4 mg/kg Q1W ja 75 % 0,8 mg/kg Q2W), neurotoksisuus (31 % Q1W ja 30 % Q2W), ICANS-oireyhtymä (11 % Q1W ja 10 % Q2W) ja infektiot (59 % Q1W ja 66 % Q2W). Sytokiinioireyhtymä oli luonteeltaan ohimenevää (keston mediaani 17 h) ja vaikeusasteeltaan pääosin 1. ja 2. asteista aiheuttaen ainoastaan viisi (2 %) 3. asteen haattatapahtumaa koko turvallisuuspöytäkirjassa.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa talketamabi-hoitoa verrataan useisiin nykyisen hoitokäytännön (SoC) mukaisista myeloomahoidoista koostuvaan vertailuhoitokoriin. SoC-hoitokori koostui pomalidomidiin, karfiltsomibiin, elotutsumabiin, isatuksimabiin tai iksatsomibiin pohjautuvista yhdistelmähoidoista (Tarkemmat tiedot Fimean arviointiraportista).

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä talketamabi-hoidon ICER on SoC-hoitokoriin verrattuna noin 137 000 €/QALY (ICER päivitetty uusimman näytön perusteella). Myyntiluvan haltijan mallinnuksen mukaan talketamabia saavien potilaiden oletetaan elävän 4,5 vuotta pidempään kuin SoC-hoitoa saavat potilaat. Vastaavasti talketamabin kustannukset ovat 494 000 € korkeammat kuin SoC-hoidossa julkisin listahinnoin laskettuna. Hoitojen kokonaiskustannukset muodostuvat pääosin lääkekustannuksista. Pitkän aikavälin tulosten estimointiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Mallinnuksen pohjana käytetyn MonumenTAL-1-tutkimuksen päivitetyn analyysin tiedonkeruun katkaisun ajankohtana potilaista 66,4 % olivat sensuroituja ja tulokset eivät olleet kypsiä OS:n suhteen, eikä OS-mediaania ei ollut saavutettu. Näyttöön liittyy siis merkittävää epävarmuutta, joka korostuu mallintaessa pitkän aikavälin hoitovaikutusta. Tällä hetkellä saatavilla oleva tutkimusnäyttö ei tue mallin tuottamaa kokonaiselossaoloajan ennustetta, sillä tutkimusnäyttöä on toistaiseksi saatavilla melko lyhyeltä aikaväliltä ja mallin aikahorisonttina on 40 vuotta. Fimean arviointiryhmä näki tarpeellisenä tarkastella skenaarioanalyysissä lisää terveysvaikutusten ekstrapolaatioon liittyvää epävarmuutta. OS:n, PFS:n ja hoidon keston pitkän aikavälin mallintamisen parametrinen soviteen muuttaminen vaikutti merkittävästi hoitojen ICER-arvoihin: SoC- 55 hoitokoriin verrattuna noin 127 000–295 000 €/QALY. ICER-arvot kohosivat erityisesti tilanteissa, joissa OS:lle valittiin ekstrapolaatioon hoidon kestosta ja PFS:stä poikkeava sovite. Kustannusvaikuttavuusmallin tuottamiin tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Myyntiluvan haltija arvio talketamabi-hoidon potilasmäärästä perustui rekisteridataan sekä myyntiluvan haltijan arvioon. Suomen syöpärekisterin mukaan Suomessa oli vuonna 2021 yhteensä 2 213 multippelia myeloomaa tai muuta malignia plasmaselosolusyöpää sairastavaa

potilasta. Samana vuonna uusia diagnooseja oli 383 ja myeloomasta johtuvia kuolemia 294. Fimea arvioi budjettivaikutusta 10–20 potilaalle aiemmin arvioituihin potilasmääriin perustuen. Fimean skenaarion vuotuisia kustannuksia käytettäessä hoidon kokonaiskustannukset olisivat noin 2,8–5,6 miljoonaa euroa julkisilla listahinnoilla, mikäli kaikki potilaat siirtyisivät käyttämään talketamabia. Verrattuna siihen, että potilaat saisivat teklistamabia, tästä syntyisi lisäkustannuksia noin 0,9–1,9 miljoonaa euroa (teklistamabin annostelu kahden viikon välein kuuden kuukauden jälkeen) tai noin 0,3–0,7 miljoonaa euroa (teklistamabin viikoittainen annostelu). Mikäli oletetaan talketamabin korvaavan eri vertailuhoitoja myyntiluvan haltijan arvion mukaisesti, 10–20 potilaan talketamabi-hoidosta aiheutuva budjettivaikutus olisi viidentenä käyttöönoton vuonna noin 1,4–2,8 miljoonaa euroa (teklistamabin annostelu joka toinen viikko kuuden kuukauden jälkeen) tai noin 1,8–3,7 miljoonaa euroa (teklistamabin annostelu viikoittain).

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Talketamabi-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.

Talketamabi-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

8 Johtopäätökset

Euroopan komissio on myöntänyt talketamabia sisältävälle Talvey-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan elokuussa 2023 monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immunomodulatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Näyttö talketamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen faasin I/II avoimeen monikeskustutkimukseen (MonumenTAL-1) (Talvey, EPAR). Ensisijaiset lopputulosmuuttujat faasi I tutkimuksessa olivat annosta rajoittava toksisuus ja turvallisuus sekä faasi II tutkimuksessa kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat faasi I tutkimuksessa farmakokinetiikka, immunogeenisyys, kokonaisvasteosuus (ORR), vasteen kesto (DOR), aika vasteeseen (TTR) ja aika ennen taudin etenemistä (PFS) sekä faasin II tutkimuksessa vasteen kesto (DOR), erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), täydellinen vaste (CR), täydellinen vaste lisäehdoin (sCR) ja aika vasteeseen (TTR).

Talketamabin vaikutuksia edenneen multippelin myelooman hoidossa vähintään kolme aiempaa hoitoa saaneilla aikuispotilailla on tutkittu faasin I/II yksihaarisessa tutkimuksessa (MonumenTAL-1). Tutkimuksessa 15 kk:n seuranta-ajalla täydellisen vasteen saavutti 34 % viikoittaisella annostelulla ja 39 % joka toinen viikko tapahtuvalla annostelulla talketamabia saaneista potilaista. Mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 7,5 kuukautta viikoittaisella ja 14,2 kk joka toinen viikko tapahtuvalla annostelulla. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei oltu vielä saavutettu kummassakaan potilasryhmässä. Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Näyttö ei ole riittävä, jotta voitaisiin arvioida hoidon kliinistä merkittävyyttä.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MonumenTAL-1-tutkimuksessa useilla mittareilla. Lopullisten päätösten tekemiseen liittyy kuitenkin epävarmuutta. Alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi talketamabi-hoidosta toista enemmän.

Talketamabi-hoitoa verrattiin epäsuoralla vertailulla nykyhoitokäytännön mukaisiin myeloomahoitoihin. Epäsuorat vertailut talketamabin ja vertailuhoidojen välillä sisältävät paljon epävarmuutta eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Turvallisuuspopulaation potilaista kaikilla havaittiin jokin haittatapahtuma ja lähes puolella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, makuhäiriö, anemia, joita esiintyi yli 40 %:lla potilaista.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä talketamabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 137 000 €/QALY nykyhoitokäytäntöihin verrattuna uusien seurantatulosten perusteella. ICER-arvoon liittyy epävarmuutta erityisesti aikahorisonttiin ja ekstrapolaatiojakaumiin liittyen. Fimean skenaarioanalyysissä ICER vaihteli välillä 127 000–295 000 €/QALY nykyhoitokäytäntöön verrattuna. Vaihtelu aiheutuu epävarmuudesta hoidon kestossa sekä arvioidussa hoidon vaikutuksessa pitkällä aikavälillä.

Fimea arvioi talketamabi-hoidon potilaskohtaisten lääke- ja annostelukustannusten olevan julkisin listahinnoin yhteensä noin 281 000 euroa. Tämä on noin 90 000 euroa enemmän kuin vastaavan kestoisen hoito teklistamabilla. Talketamabi-hoidon vuosittaiset kustannukset olisivat 10–20 potilaalle julkisilla noin 2,8–5,6 miljoonaa euroa. Fimea arvioi 10–20 potilaan talketamabi-hoidon budjettivaikutuksen olevan noin 1,4–3,7 miljoonaa euroa. Budjettivaikutukseen liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen vertailtavien hoitojen kestoajoista ja annostelutiheydestä.

9 Yhteenveto suosituksesta

Talketamabi 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 CD38-vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu 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
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (15.8.2024 saakka)
- Arviointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta (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 Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, 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

Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, ym. Talquetamab, a T-Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 10 12 2022;387(24):2232–44. DOI:10.1056/NEJMoa2204591

Lamminsalo, M; Kotajärvi, J; Rahkonen, A; Talketamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2024 <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-63-0>

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)

Putkonen M ym. 2024. A Real-World Study of Multiple Myeloma Patients With at Least 3 Prior Treatment Lines and Triple Class Exposed Disease in Finland: Outcomes and Need for Healthcare Resource Use. 11/2024, ISPOR Europe 2024, Barcelona, Espanja.

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)

Rasche ym. 2024 Long-Term Efficacy and Safety Results From the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. European Hematology Association (EHA) 2024, 13.–16.7, 2024; Madrid, Espanja

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

Talvey (talquetamab). EPAR (European Public Assessment Report). European Medicines agency EMA. Julkaistu 20.7.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf

European Medicines Agency EMA. Julkaistu 21.09.2023. Talvey (talketamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005864/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_en.pdf