

# Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
7/2023

## Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2023

Julkaisuajankohta heinäkuu/2023  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2023

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Jakelutiedot  
[www.fimea.fi/tietoa\\_fimeasta/julkaisut](http://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut)  
[www.julkari.fi](http://www.julkari.fi)

ISBN 978-952-7299-53-1  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Pia Nousiainen

TtM  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Atte Rahkonen

FM  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Jani Ruotsalainen

MSc, BSc  
Tutkija  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliiniset asiantuntijat

### Kaisa Sunela

LT, syöpätautien erikoislääkäri  
Yliääkäri, jaostopäällikkö  
Fimea  
Ei sidonnaisuuksia

### Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri  
Yliääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä. Tähän arviointiin kliniset asiantuntijat on rekrytoitu yhteistyössä kansallisen syöpäkeskuksen (FICAN) kanssa.

# Sisällysluettelo

<b>Tiivistelmä</b> .....	<b>6</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>11</b>
<b>Lyhenteet</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma</b> .....	<b>16</b>
2.1 Follikulaarinen lymfooma .....	16
2.2 Hoitovaihtoehdot hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa .....	16
2.3 Mosunetutsumabi.....	18
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit .....	19
<b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>20</b>
3.1 Mosunetutsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	20
3.1.1 GO29781-tutkimus.....	21
3.2 Mosunetutsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin .....	23
3.2.1 Objekttiivinen hoitovasteosuus (ORR).....	25
3.2.2 Vasteen kesto .....	25
3.2.3 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	26
3.2.4 Kokonaiselossaoloaika (OS) .....	27
3.2.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	27
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	28
3.3.1 Ikäryhmät.....	29
3.4 Epäsuora vertailu .....	30
3.4.1 Kirjallisuushaku .....	30
3.4.2 Aineisto ja menetelmät.....	31
3.4.3 Tulokset .....	31
3.4.4 Vertailu RWD-aineistoon.....	33
3.4.5 Fimean kommentit .....	33
3.5 Turvallisuus.....	34
3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE) .....	36
3.5.2 Hoidon lopettamiseen ja annosmuutoksiin johtaneet haittatapahtumat .....	36
3.5.3 Kuolemat .....	37
3.5.4 Haittatapahtumat eri ikäryhmissä .....	37
3.5.5 Erytisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat .....	38
3.6 Meneillään olevat tutkimukset .....	39
3.7 Pohdinta.....	39
<b>4 Kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutus</b> .....	<b>41</b>
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät .....	41

4.1.1	Malli .....	42
4.1.2	Hoidon kesto.....	42
4.2	Resurssien käyttö ja kustannukset.....	43
4.2.1	Potilaskohtaiset kustannukset.....	44
4.3	Fimean herkkyysanalyysit.....	44
4.3.1	Fimean herkkyysanalyysin tulokset.....	45
4.4	Potilasmääräarvio .....	45
4.4.1	Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä .....	45
4.4.2	Fimean arvio potilasmäärästä .....	45
4.5	Budjettivaikutukset .....	46
4.5.1	Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio.....	46
4.6	Pohdinta.....	47
<b>5</b>	<b>Johtopäätökset .....</b>	<b>49</b>
	<b>Lähteet .....</b>	<b>50</b>
	<b>Liitteet .....</b>	<b>52</b>

# Tiivistelmä

**Nousiainen P, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 7/2023. 76 s. ISBN 978-952-7299-53-1.**

**Avainsanat:** mosunetutsumabi, follikulaarinen lymfooma

Tämä arviointi käsittelee mosunetutsumabin (kauppanimeltä Lunsumio) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa. Mosunetutsumabin vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasin kaksi monikansallisessa yksihaaraisessa GO29781-tutkimuksessa. Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli puolueettoman arviointiryhmän (IRF) arvioima täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus. Toissijaisina lopputulosmuuttujia olivat tutkijan (INV) arvioima täydellisen vasteen osuus, objektiivinen hoitovasteosuus (ORR), vasteen kesto (DoR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu. Ensisijaisen analyysin seuranta-aika oli 18,3 kuukautta ja päivitetyn analyysin 28,3 kuukautta.

GO29781-tutkimuksen tulosten mukaan 60 % potilaista saavutti täydellisen vasteen. ORR, sisältäen täydellisen ja osittaisen vasteen saaneet potilaat, oli puolueettoman arviointiryhmän mukaan 80 %. Ensisijaisessa analyysissä osittaisen tai täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden vasteen keston mediaani oli 22,8 kuukautta (95 %:n LV 9,7 kk–NR) IRF:n arvioimana. Päivitetystä analyysistä OS:n mediaania ei ollut vielä saavutettu ja PFS:n mediaani oli 24 kuukautta (vaihteluväli 12 kk–NR).

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle pyydettyä tutkimuksen elämänlaatumittausten tulokset. [REDACTED]

GO29781-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät mosunetutsumabi-hoidosta muita enemmän. Kuitenkin myös heikon prognoosin potilasryhmillä (esimerkiksi potilaat, joiden tauti uusiutui 24 kk:n sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta ja kaksoisrefraktoriset potilaat) vasteosuudet ja vasteen säilyvyys olivat samankaltaiset kuin koko follikulaarista lymfoomaa sairastavien kohortilla.

Myyntiluvan haltija toteutti kaksi epäsuoraa vertailua mosunetutsumabin ja idelalisibin välillä käyttäen DELTA-tutkimuksen tuloksia ja yhdysvaltalaisesta rekisteristä poimittuja rekisteritietoja. Rekisteriaineistoon perustuvaa vertailua ei kuitenkaan voitu hyödyntää koska idelalisibia saaneita potilaita ei ollut mahdollista erotella lopputuloksista. Ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) tulosten mukaan mosunetutsumabi-hoito ei ollut merkittävästi parempi kuin idelalisibi-hoito muuten kuin täydellisen vasteen osalta. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy suurta epävarmuutta.

Kaikilla GO29781-tutkimukseen osallistuneilla käyttöaiheen mukaisilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste 3–4) havaittiin 70 %:lla potilaista. Mosunetutsumabi-hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla ja vaikeita tai henkeä uhkaavia noin puolella potilaista. Yleisimmät haittatapahtumat, joita ilmaantui mosunetutsumabi-hoidon aikana, olivat sytokiinioireyhtymä, väsymys, päänsärky, kuume, hypofosfatemia, kutina ja neutropenia. Yleisimmät vaikeat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumaryhmät, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista, olivat neutropenia ja hypofosfatemia. Eniten vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni luokissa aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt, veren ja imunestejärjestelmän häiriöt, infektiot, sekä kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet. Yleisimmät mosunetutsumabi-hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, kuume, väsymys, kutina, neutropenia ja ihottuma. FL-kohortissa hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmaantui hoidon aikana neljälle potilaalle (4,4 %).

Myyntiluvan haltija toteutti kustannusten minimointianalyysiin, jossa se vertasi mosunetutsumabi-hoitoa idelalisibi-hoitoon. Kustannusten minimointianalyysi olettaa verrattavien hoitojen terveys- ja turvallisuushyötyjen olevan keskenään samankaltaisia, jolloin analyysissä keskitytään ainoastaan kustannusten vertailuun. Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysi perustuu ankkuroimattomaan kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun. Kustannusten minimointianalyysissä mosunetutsumabi-hoidon kestonä käytettiin hoidon keskimääräistä kestoä (5,8 kk) ja idelalisibi-hoidon kestonä käytettiin myyntiluvan haltijan mallintamaa kestoä (26,4 kk). Näillä kestoilla mosunetutsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat julkisella tukkuhinnalla laskettuna noin 79 000 € [REDACTED]. Idelalisibi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat mallinnettuna noin 92 000 €.

Myyntiluvan haltija arvioi hoitoon soveltuvan Suomessa vuosittain 12 potilasta. Mosunetutsumabi-hoidon kokonaiskustannukset kolmen vuoden hoidon osalta tälle potilasjoukolle olisivat julkisella tukkuhinnalla 2,7 miljoonaa [REDACTED]. Myyntiluvan haltija arvioi, että puolet potilaista hoidettaisiin mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla. Tällöin mosunetutsumabi-hoidon budjettivaikutus olisi julkisella tukkuhinnalla laskettuna 260 000 € kolmessa vuodessa. [REDACTED]

[REDACTED] Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan mallintamaan vertailuhoidon käyttöaikaan liittyy epävarmuutta. Tästä syystä Fimean arviointiryhmä teki herkkyysoanalyysijä idelalisibi-hoidon kestoajan (16,5–22,0 kk) vaikutuksesta mosunetutsumabi-hoidon budjettivaikutukseen myyntiluvan haltijan skenaariossa. Julkisella tukkuhinnalla laskettuna mosunetutsumabi-hoito lisäisi kustannuksia kolmen vuoden aikana noin 360 000–520 000 € [REDACTED].

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.

# Resumé

**Nousiainen P, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Mosunetuzumab vid behandling av refraktärt eller relapserande follikulärt lymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2023. 76 s. ISBN 978-952-7299-53-1.**

**Nyckelord:** mosunetuzumab, follikulärt lymfom

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av mosunetuzumab (handelsnamn Lunsumio) vid behandlingen av recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom hos patienter som tidigare fått minst två systemiska behandlingar. Effekterna av mosunetuzumab för denna indikation har huvudsakligen undersökts i en fas 2 multinationell, enarmad GO29781-studie. Den primära resultatvariabeln för studien var andelen patienter som uppnådde komplett respons enligt den opartiska utvärderingsgruppens (IRF) bedömning. Sekundära resultatvariabler var forskarens (INV) uppskattning om den kompletta responsfrekvensen, objektiv responsfrekvens (ORR), varaktighet av respons (DoR), den progressionsfria överlevnaden (PFS), totalöverlevnad (OS) och hälsorelaterad livskvalitet. Uppföljningstiden för den primära analysen var 18,3 månader och för den uppdaterade analysen 28,3 månader.

Enligt resultaten från GO29781-studien uppnådde 60 procent av patienterna komplett respons. ORR, inklusive patienter som nådde komplett och partiell respons, var enligt den opartiska utvärderingsgruppen 80 procent. I den primära analysen var medianen för responsens varaktighet hos patienter med partiell eller komplett respons 22,8 månader (95 % LV 9,7 mån–NR) enligt IRF:s bedömning. I den uppdaterade analysen hade medianen för OS ännu inte uppnåtts och medianen för PFS var 24 månader (variationsintervall 12 mån–NR).

Innehavaren av försäljningstillståndet lämnade på begäran resultaten från studiens livskvalitetsmätningar till Fimea. [REDACTED]

Enligt undergruppanalyserna av GO29781-studien verkar det inte vara möjligt att identifiera patientgrupper som är mer begränsade än användningsindikationen enligt försäljningstillståndet, som skulle dra mer nytta av mosunetuzumab-behandlingen än andra. Svansfrekvens och bibehållande av respons var liknande i patientgrupperna med dålig prognos (till exempel patienter vars sjukdom återfallit inom 24 månader efter start av den första behandlingslinjen och dubbelrefraktära patienter) som i hela follikulärt lymfomkohort.

Innehavaren av försäljningstillståndet genomförde två indirekta jämförelser mellan mosunetuzumab och idelalisib med resultaten från DELTA-studien och registeruppgifter som hämtats från det ett amerikanska registeret. Jämförelsen med registermaterialet kunde dock inte utnyttjas eftersom det inte var möjligt att skilja patienter som fått idelalisib från slutresultaten. Enligt resultaten från en indirekt jämförelse utan ankare (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) var mosunetuzumab-behandling inte märkbart

effektivare än idelalisib-behandling annat än i fråga om komplett respons. Resultaten av den indirekta jämförelsen är förknippade med stor osäkerhet.

Hos alla patienter som deltog i GO29781-studien enligt indikation observerades en viss grad av biverkningar. Svåra eller livshotande biverkningar (grad 3–4) observerades hos 70 procent av patienterna. Biverkningar av vilken grad som helst i samband med behandling med mosunetuzumab förekom hos nästan alla och svåra eller livshotande biverkningar hos cirka hälften av patienterna. De vanligaste biverkningarna som uppkom under behandlingen med mosunetuzumab var cytokinfrisättningsyndrom, trötthet, huvudvärk, feber, hypofosfatemi, klåda och neutropeni. De mest förekommande kategorierna av svåra eller livshotande biverkningar som förekom hos över 10 procent av patienterna var neutropeni och hypofosfatemi. Flest allvarliga eller livshotande biverkningar förekom i klasserna metabolism och nutrition, blodet och lymfsystemet, infektioner samt kirurgiska och medicinska åtgärder. De vanligaste biverkningarna i samband med mosunetuzumab-behandling var cytokinfrisättningsyndrom, feber, trötthet, klåda, neutropeni och eksem. I FL-kohorten inträffade biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts under behandlingen hos fyra patienter (4,4%).

Innehavaren av försäljningstillståndet genomförde en kostnadsminimeringsanalys där man jämförde mosunetuzumab-behandling med idelalisib-behandling. Kostnadsminimeringsanalysen antar utgår ifrån att de hälso- och säkerhetsfördelar av behandlingarna som jämförs är likartade, varvid analysen endast fokuserar på att jämföra kostnaderna. Kostnadsminimeringsanalysen som innehavaren av försäljningstillståndet genomförde grundar sig på en indirekt jämförelse utan ankare. I kostnadsminimeringsanalysen användes den genomsnittliga behandlingstiden (5,8 mån.) som längd för mosunetuzumab-behandlingen och som längd för idelalisib-behandlingen användes den längd som dess innehavare av försäljningstillstånd hade modellerat (26,4 mån.). De patientspecifika kostnaderna för mosunetuzumab-behandling under en sådan behandlingstid är cirka 79 000 € beräknat utifrån det offentliga partipriset [REDACTED]. Kostnaderna för behandling med idelalisib per patient är modellerade till cirka 92 000 €.

Innehavaren av försäljningstillståndet bedömer att 12 patienter årligen lämpar sig för behandlingen i Finland. De totala kostnaderna för behandling med mosunetuzumab under tre år för denna patientgrupp skulle vara 2,7 miljoner utifrån partipriset [REDACTED].

Innehavaren av försäljningstillståndet bedömer att hälften av patienterna behandlas med mosunetuzumab och hälften med idelalisib. Då är budgeteffekten av mosunetuzumab-behandling 260 000 € beräknad enligt det offentliga partipriset [REDACTED].

[REDACTED] Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är användningstiden i jämförelsebehandlingen som innehavaren av försäljningstillståndet har utarbetat osäker. Därför gjorde Fimeas utvärderingsgrupp känslighetsanalyser av effekten av idelalisib-behandlingens längd (16,5–22,0 mån) på mosunetuzumab-behandlingens budgeteffekt i scenariot som användes av innehavaren av försäljningstillståndet. Beräknat enligt det offentliga partipriset ökade mosunetuzumab-behandlingens kostnader under tre år med cirka 360 000–520 000 € [REDACTED].

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.

# Abstract

**Nousiainen P, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Mosunetuzumab in the treatment of refractory or relapsed follicular lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 7/2023. 76 p. ISBN 978-952-7299-53-1.**

**Keywords:** mosunetuzumab, follicular lymphoma

This assessment concerns the therapeutic and economic effects of mosunetuzumab (trade name Lunsumio) in the treatment of refractory or relapsed follicular lymphoma in patients who have previously received at least two systemic therapies. The effects of mosunetuzumab in this indication have been studied mainly in one phase two multinational single-arm study GO29781. The primary outcome variable in the study was the proportion of patients who achieved a complete response as assessed by an independent review forum (IRF). Secondary outcome variables were investigator-assessed (INV) complete response rate, objective response rate (ORR), duration of response (DoR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and health-related quality of life. The follow-up time was 18.3 months for the primary analysis and 28.3 months for the updated analysis.

According to the results of the GO29781 study, 60% of patients achieved a complete response. The ORR, including patients with complete and partial response, was 80% as assessed by an independent review forum. In the primary analysis, the median duration of response in patients who achieved a partial or complete response was 22.8 months (95% CI 9.7 months to NR) as assessed by IRF. In the updated analysis, the median OS had not yet been reached and the median PFS was 24 months (range 12 months–NR).

Upon request, the marketing authorisation holder (MAH) provided Fimea with the results of the study's quality of life measurements. [REDACTED]

Based on the subgroup analyses of the GO29781 study, it does not seem possible to identify groups of patients who would benefit from mosunetuzumab treatment more than others. In patient groups with a poor prognosis (for example, patients whose disease relapsed within 24 months of starting first-line therapy and double-refractory patients), response rates and duration of response were similar to the entire follicular lymphoma cohort.

The MAH performed two indirect comparisons between mosunetuzumab and idelalisib using the results of the DELTA study and registry data extracted from a US registry. However, the comparison based on registry data could not be used because it was not possible to distinguish patients who received idelalisib from the final results. According to the results of the unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC), mosunetuzumab treatment was not significantly better than idelalisib treatment except for complete response. The results of the indirect comparison are subject to great uncertainty.

All on-label patients participating in the GO29781 study experienced an adverse event of some degree. Severe or life-threatening adverse events (grade 3–4) were observed in 70%

of patients. Adverse events of any degree related to mosunetuzumab treatment occurred in almost all patients, and severe or life-threatening events occurred in about half of the patients. The most common adverse events occurring during mosunetuzumab treatment were cytokine syndrome, fatigue, headache, pyrexia, hypophosphatemia, pruritus, and neutropenia. The most common serious or life-threatening adverse event groups, occurring in more than 10% of patients, were neutropenia and hypophosphatemia. The most severe or life-threatening adverse events occurred in the categories of metabolic and nutritional disorders, disorders of the blood and lymphatic system, infections, as well as surgical and medical procedures. The most common adverse events associated with mosunetuzumab treatment were cytokine syndrome, pyrexia, fatigue, pruritus, neutropenia, and rash. In the FL cohort, adverse events leading to treatment discontinuation occurred during treatment in four patients (4.4%).

The marketing authorisation holder carried out a cost minimisation analysis comparing mosunetuzumab treatment with idelalisib treatment. Cost minimisation analysis assumes that the health and safety benefits of the compared treatments are similar and so the analysis focuses only on comparing costs. The marketing authorisation holder's cost minimisation analysis is based on an unanchored matching-adjusted indirect comparison. The marketing authorisation holder's cost minimisation analysis used the average duration of mosunetuzumab treatment (5.8 months) whereas the duration of idelalisib treatment was modeled (26.4 months). Given these durations, the costs per patient for mosunetuzumab treatment are approximately EUR 79,000 using the public wholesale price [REDACTED]. When modeled, the patient-specific costs of idelalisib treatment are about EUR 92,000.

The marketing authorisation holder estimates that in Finland 12 patients are suitable for treatment each year. The total cost of mosunetuzumab treatment for three years of treatment for this group of patients would be EUR 2.7 million using the public wholesale price [REDACTED]. The marketing authorisation holder estimates that half of the patients would be treated with mosunetuzumab and half with idelalisib. In this case, the budget impact of mosunetuzumab treatment is EUR 260,000 over three years, when calculated with the public wholesale price. [REDACTED]

[REDACTED] According to Fimea's evaluation team, there is uncertainty associated with the duration of the comparison treatment as modeled by the marketing authorisation holder. For this reason, Fimea's assessment team performed sensitivity analyses on the effect that the duration of idelalisib treatment (16.5–22.0 months) would have on the budget impact of mosunetuzumab treatment within the MAH scenario. Calculated using the public wholesale price, mosunetuzumab treatment increased costs over three years by approximately EUR 360,000–520,000 [REDACTED].

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

ASTCT	American Society for Transplant and Cellular Therapy
CAR-T	Hoitomuoto, jossa potilaan omia T-soluja viritetään tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CVP	Syklofosmamidin, vinkristiinin ja prednisolonin yhdistelmäsyöpälääkehoito
DoCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Syöpäpotilaille kehitetty elämänlaadun mittari
EQ-5D-5L	Yleinen elämänlaadun mittari
ESMO	Euroopan onkologiajärjestö (European Society For Medical Oncology)
ESS	Efekttiivinen otoskoko (effective sample size)
FACT-Lym	Lymfoomasairauksien elämänlaatumittari
FL	Folikulaarinen lymfooma
GELF	Kriteeristö, jonka mukaan määritellään lymfoomapotilaan hoidon tarve (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires). GELF-kriteerit, eli aktiivihoidon indikaatiot ovat: Suurikokoinen kasvain > 7 cm tai lymfadenopatia kolmella eri imusolmukealueella niin että kullakin näistä imusolmukealueista vähintään yksi imusolmuke yli 3 cm; oireinen splenomegalia; elinkompressio, pleura- tai peritoneaalieffuusio; kohonnut LD tai $\beta$ 2M; leukeeminen tauti: lymfosyytit > $5,0 \times 10^9/l$ ; Sytopenia (granulosyyttien määrä < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai verihiutaleet < $100 \times 10^9/l$ ); minkä tahansa systeemisten tai B-oireiden esiintyminen.
HR	Riskitiheysuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
INV	Tutkijan arvioima
IRF	Puolueeton arvointiryhmä (independent research forum)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)

NE	Ei arvioitavissa (not estimable)
NR	Ei saavutettu (not reached)
OR	Vetosuhde (odds ratio)
ORR	Objektiivinen hoitovasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD	taudin eteneminen (progressive disease)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
POD24	Taudin uusiutuminen 24 kk:n sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta
PR	Osittainen vaste (partial response)
R/R	uusiutunut tai hoitoon reagoimaton (relapsed or refractory)
R-CHOP	Rituksimabin, prodnisolonin ja kolmen solunsalpaajan (doksorubiini, syklofosfamidi ja vinkristiini) yhdistelmäsyöpälääkehoito
RP2D	Suosittelun faasin 2 annostus (recommended phase II dose)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
VAS	Yleisen elämänlaatumittarin terveydentilaa kuvaava asteikko (Visual analogue scale)

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää mosunetutsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman kolmannen linjan hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Aikuiset potilaat, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut follikulaarinen lymfooma, johon on saatu aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa.
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Mosunetutsumabi
<b>Vertailuhoito</b>	Idelalisibi Radioimmunoterapia Allogeeninen kantasolusiirto
<b>Lopputulokset</b>	Hoitovaste (CR, PR ja ORR) Hoitovasteen kesto (DoR) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset

**CR:** täydellinen vaste, **PR:** osittainen vaste, **ORR:** objektiivinen hoitovasteosuus

## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 Follikulaarinen lymfooma

Follikulaarinen lymfooma on B-soluista lähtöisin oleva imukudossyöpä. Se on yleisin indolentti lymfooma ja toiseksi yleisin lymfooma-alatyyppejä Yhdysvalloissa ja Euroopassa (1). Kaikista imusolmukesyöivistä 35 % on follikulaarisia lymfoomia (2). Suomessa todetaan noin 300 uutta tapausta vuosittain. Vuonna 2020 uusia tapauksia diagnosoitiin Suomessa 338 ja follikulaarisen lymfooman ilmaantuvuus oli 6,11 tapausta 100 000 henkeä kohden (3)

Follikulaariseen lymfoomaan sairastuneiden keski-ikä on 65–70 vuotta. Se on usein hitaasti etenevä ja sen ennuste on yleensä hyvä. Kymmenen vuoden elossaolo-osuus on 80 %. Potilailla, joiden tauti on uusiutunut alle 24 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidon jälkeen, viiden vuoden elossaolo-osuus on noin 50 % (2). Suomessa kuoli follikulaariseen lymfoomaan 73 henkilöä vuonna 2020. (3)

Potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton tauti kahden hoitolinjan jälkeen, on erityisen huono ennuste. Potilaiden PFS- ja OS-ennusteet lyhenevät jokaisen taudin uusiutumisen yhteydessä. Potilailla, jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan hoitoja, PFS:n mediaani on 1,0–1,1 vuotta ja mediaani OS 4,8–8,8 vuotta. (1)

### 2.2 Hoitovaihtoehdot hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa

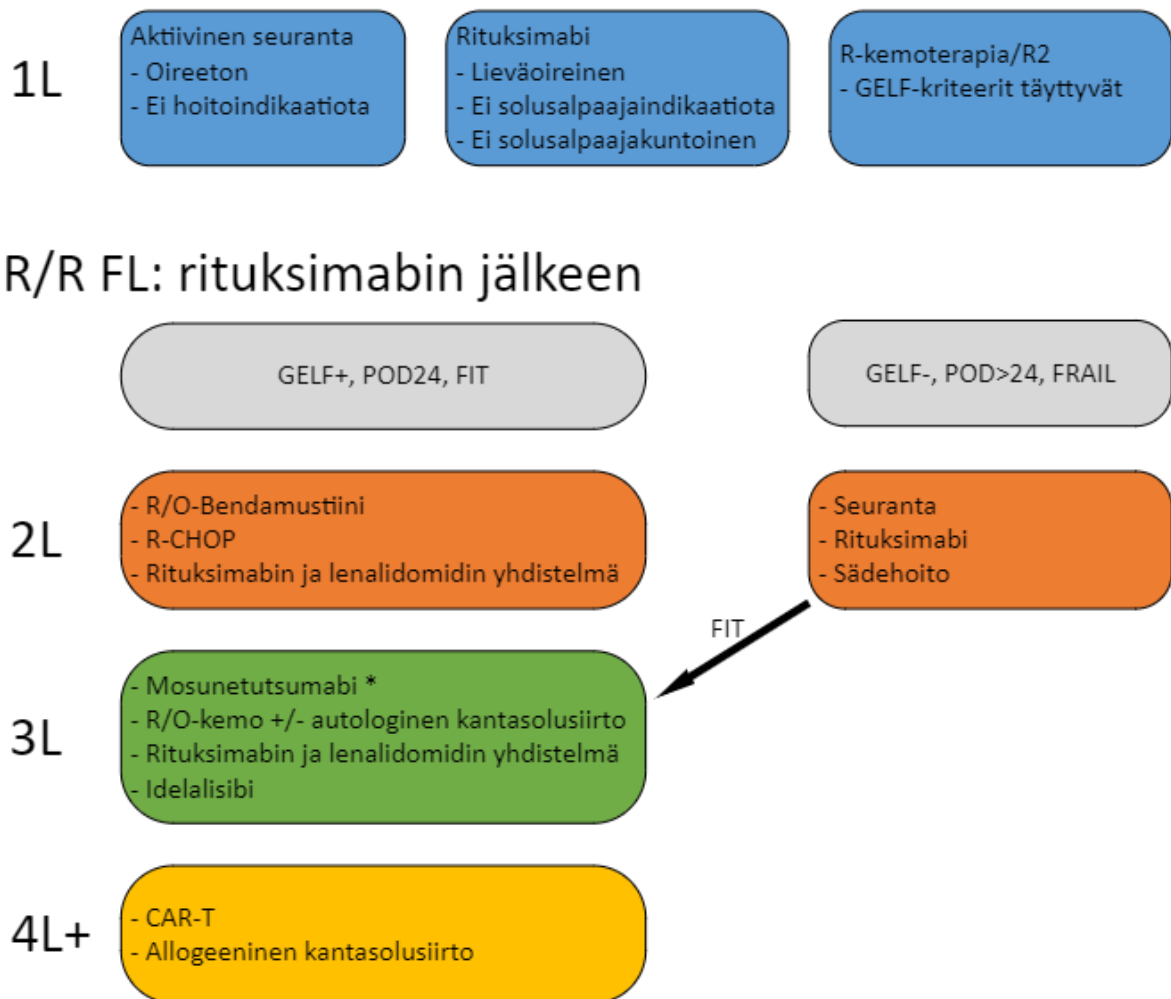
Suomen Lymfoomaryhmän vuonna 2023 päivitettyssä hoitosuosituksessa kuvataan follikulaarisen lymfooman hoitovaihtoehdot (**kuvio 1** ja **kuvio 2**). Vähäoireista uusiutunutta tautia ei varsinaisesti hoideta, vaan seurataan aktiivisesti. Paikallista follikulaarista lymfoomaa voidaan hoitaa sädehoidolla. Levinneisyysasteen III-IV oireisessa taudissa ensilinjan hoitovaihtoehtoja ovat immunoterapia ja kemoimmunoterapia. Immunoterapiaksi suositellaan rituksimabia. Kemoimmunoterapiaksi suositellaan R-bendamustiinia, R-CHOP:ia tai R-CVP-hoitoa. Myös obinututsumabia yhdistettynä CHOP/CVP-hoitoon voidaan käyttää ensilinjassa. (4) Obinututsumabilla ei ole kuitenkaan Palkon hyväksyntää ensilinjassa. (5)

Jos follikulaarinen lymfooma uusiutuu rituksimabi-hoidon aikana, tai kuuden kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta, pidetään tautia rituksimabi-hoitoon reagoimattomana. Tällaista tautia voidaan hoitaa obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmällä, jos potilas ei ole saanut bendamustiinia lainkaan tai kahteen vuoteen tätä ennen ja sillä on saatu aiemmin vastetta. (4)

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman kolmannessa hoitolinjassa voidaan käyttää idelalisibia, jolla on peruskorvaus follikulaarisen lymfooman kolmannen linjan hoidossa. Myös radioimmunoterapiaa voidaan käyttää kolmannen linjan hoidossa, mutta se ei ole vakiintunut kliiniseen hoitokäytäntöön. (4)

Euroopan onkologijärjestö ESMO:n vuoden 2021 follikulaarisen lymfooman hoitosuosituksessa vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa saaneen hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen taudin hoito riippuu taudin etenemättömyysajasta ennen

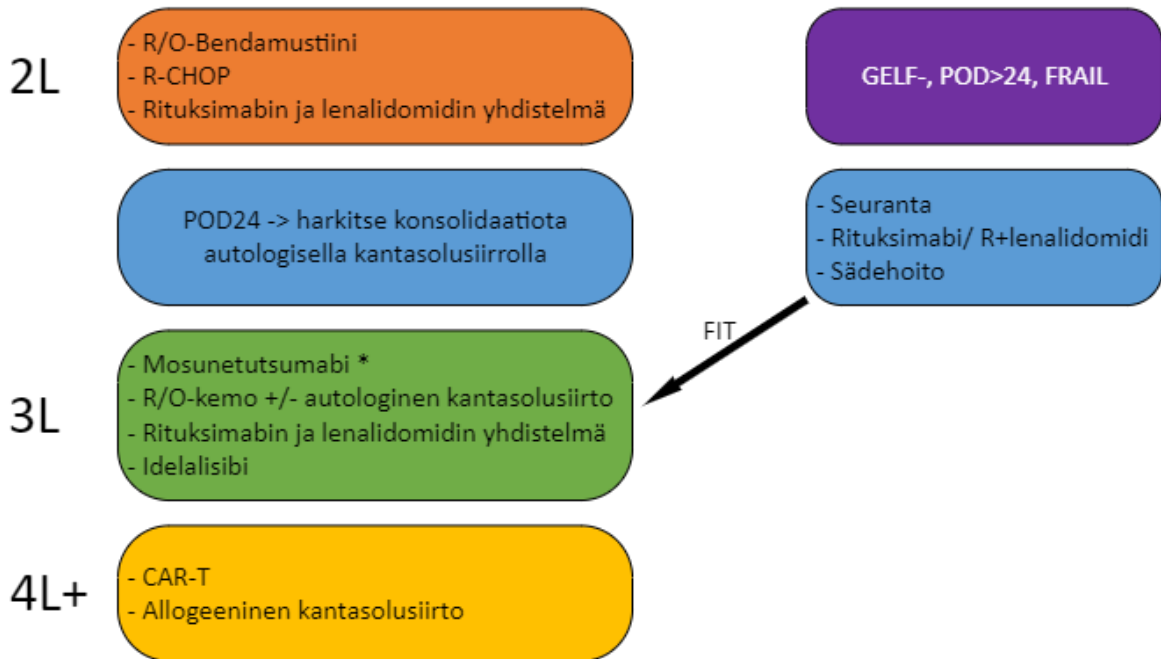
uusiutumista. Pitkän, yli kaksi vuotta kestäneen elpymävaiheen potilaita voidaan hoitaa immunokemoterapialla. Kolmannen tai sitä myöhäisemmän linjan potilaille ESMO suosittelee myös rituksimabi-monoterapiaa tai rituksimabi-lenalidomidi-hoitoa. Lenalidomidi ei ole kuitenkaan Suomessa follikulaarisen lymfooman hoidossa Kela-korvattava lääke. Joissain tapauksissa potilaita voidaan hoitaa radioimmunoterapialla ja kahteen aiempaan hoitoon reagoimattomia potilaita idelalisibillä. Alle 65-vuotiaille potilaille voidaan harkita ensisijaisesti autologista tai sen jo saaneille allogeenista kantasolusiirtoa. (6)



**Kuvio 1.** Rituksimabi-hoidon jälkeinen hoitokaavio hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon Suomen lymfoomaryhmän suosituksen mukaan. **CAR-T:** hoitomuoto, jossa potilaan omia T-soluja viritetään tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja, **FIT:** iän ja yleistilan perusteella hyväkuntoinen, **FRAIL:** iän ja yleistilan perusteella hauras, **POD24:** Taudin uusiutuminen 24 kk:n sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta (progression of disease within 24 months). **R-CHOP:** rituksimabin, prednisolonin ja kolmen solusalpaajan (doksorubisiinin, syklofosfamidin ja vinkristiinin) yhdistelmäsyöpälääkehoito. **GELF:** kriteeristö, jonka mukaan määritellään lymfoomapotilaan hoidon tarve (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires). (4)



## R/R FL: immunokemoterapian jälkeen



**Kuvio 2.** Immunokemoterapian jälkeinen hoitokaavio hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa Suomen lymfoomaryhmän suosituksen mukaan. **CAR-T:** hoitomuoto, jossa potilaan omia T-soluja viritetään tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja, **FIT:** iän ja yleistilan perusteella hyväkuntoinen, **FRAIL:** iän ja yleistilan perusteella hauras, **GELF:** kriteeristö, jonka mukaan määritellään lymfoomapotilaan hoidon tarve (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires), **POD24:** Taudin uusiutuminen 24 kk:n sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta (progression of disease within 24 months). **R-CHOP:** rituksimabin, prednisolonin ja kolmen solunsalpaajan (doksorubisiinin, syklofosfamidin ja vinkristiinin) yhdistelmäsyöpälääkehoito. \*Tämän arvioinnin kohteena oleva hoito sijoittuisi kolmanteen linjaan. (4)

Tässä arvioinnissa vertailuhoitona on idelalisibi (**taulukko 1**) sekä Fimean että myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.

### 2.3 Mosunetutsumabi

Mosunetutsumabi on täyspitkä humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu T-solujen pinnalla olevaan CD3-antigeeniin ja B-solujen pinnalla olevaan CD20-antigeeniin. Sitä tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa. Mosunetutsumabi on ehdollinen agonisti. Se toimii vain, jos vasta-aine sitoutuu B-solujen CD20-antigeeniin ja T-solujen CD3-antigeeniin samanaikaisesti. Vasta-ainehaarojen sitoutuminen johtaa immunologisen synapsin muodostumiseen B-solun ja sytotoksisen T-solun välille, jolloin T-solu aktivoituu. Tästä seuraa perforiinin ja grantsyymien vapautuminen immunologisen synapsin kautta, mikä indusoi B-solulyysin ja solukuoleman. (1)

Tämä arviointi käsittelee mosunetutsumabia monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa. Euroopan komissio on myöntänyt ehdollisen

myyntiluvan tälle käyttöaiheelle huhtikuussa 2022. Myyntiluvan ehtona on toimittaa tulokset meneillään olevasta GO42909-tutkimuksesta, jossa mosunetutsumabia verrataan rituksimabiin (kumpaakin valmistetta annetaan lenalidomidin kanssa) follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joiden sairautta on hoidettu vähintään kerran aikaisemmin. Toistaiseksi mosunetutsumabilla ei ole muita käyttöaiheita.

## 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista.

Ainoastaan Englannin ja Walesin arviointi on valmistunut mosunetutsumabin käytöstä hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman kolmannen linjan hoidossa. Suosituksen mukaan mosunetutsumabia ei suositella käytettävän sen myyntiluvan mukaisesti. Suosituksen perustelujen mukaan epäsuoriin vertailuihin perustuva näyttö mosunetutsumabin vaikuttavuudesta suhteessa muihin hoitovaihtoehtoihin on erittäin epävarmaa ja tulokset epäyhteneväisiä. Myös kustannusvaikuttavuusarviot ovat erittäin epävarmoja ja siten mosunetutsumabi-hoito ei edusta kustannusvaikuttavaa NHS:n resurssien käyttöä. Englannin ja Walesin valmistuneen raportin lisäksi arviointi on kesken ainakin viidessä maassa.

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.1 Mosunetutsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Mosunetutsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (7) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö mosunetutsumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin GO29781-tutkimukseen. Yhteenveto GO29781-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

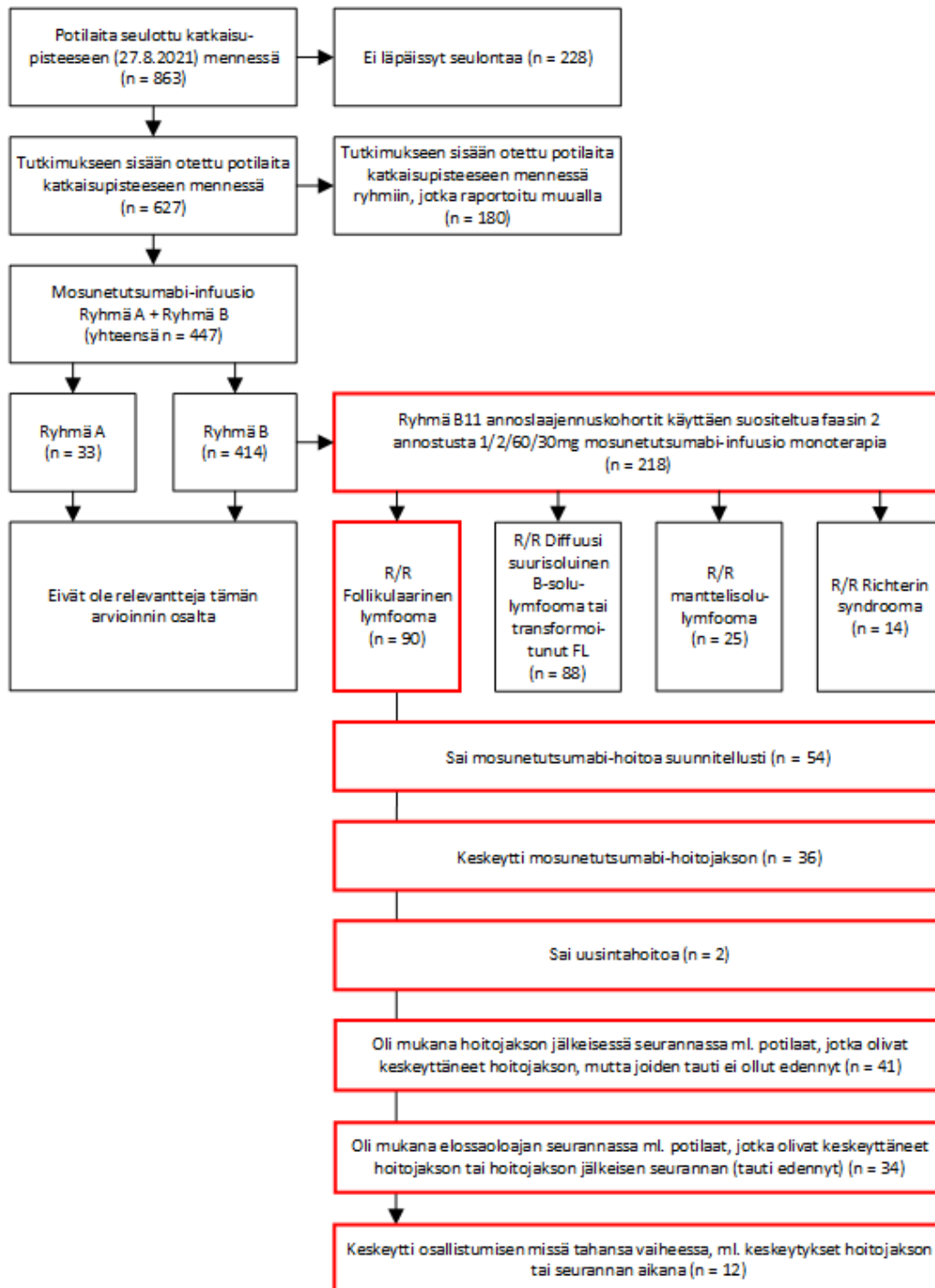
	GO29781
Tutkimusasetelma	Faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT02500407 GO29781
Potilaat	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma, ja jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa.
Interventio	Mosunetutsumabi (n = 90)
Vertailuhoidot	-
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Täydellinen vaste (riippumattoman arviointiryhmän mukaan)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Täydellinen vaste (tutkijan mukaan), objektiivinen vaste (CR ja PR), kokonaisvasteen kesto (DoR) ja täydellisen vasteen kesto DoCR, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) sekä kokonaiselossaoloaika (OS)
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Analyysi 27.8.2021: 18,3 kk (13,8–23,3 kk) Analyysi 8.7.2022: 28,3 kk (ei raportoitu)
Lähteet	Analyysi 27.8.2021: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Euroopan julkinen arviointiraportti 2022 (1)</li> <li>• Budde ym. 2022 (7)</li> </ul> Analyysi 8.7.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bartlett ym. 2022 (8)</li> </ul>

<sup>1</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (9.3.2023) hakutermein ”mosunetuzumab OR RO7030816 OR BTCT4465A”. Hakutuloksia löytyi 20 kpl, joista ei tunnistettu uusia käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia.

### 3.1.1 GO29781-tutkimus

GO29781 on avoin monikansallinen yksihaarainen vaiheen 2 tutkimus, jossa arvioitiin mosunetutumabin vaikuttavuutta potilailla, joilla oli follikulaarinen lymfooma ja joita oli aiemmin hoidettu vähintään kahdella hoitolinjalla. Tutkimus suoritettiin 49 paikkakunnalla seitsemässä maassa (Australia, Kanada, Saksa, Etelä-Korea, Espanja ja Iso-Britannia, Yhdysvallat). (7)

GO29781-tutkimuksen potilasvirtaa on havainnollistettu **kuviossa 3**.



**Kuvio 3.** GO29781-tutkimuksen eteneminen erityisesti indikaation mukaisen R/R FL-kohortin osalta. Kategoriat eivät ole toisiaan pois sulkevia. Esimerkiksi potilas, joka oli keskeyttänyt mosunetutsumabi-hoitojakson voi olla mukana elossaoloseurannassa. (1)

### Potilaat

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat aikuisia, joilla oli uusiutunut tai kahteen tai useampaan aikaisempaan hoitolinjaan (mukaan lukien CD20-monoklonaalinen vasta-ainehoito ja alkyloiva aine) reagoimaton histologisesti varmistettu follikulaarinen lymfooma. Yksityiskohtainen kuvaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2.** (1,7)

Potilaiden mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 29–90 vuotta) ja heistä 61,1 % oli miehiä. Potilaista 58,9 % sijoittui ECOG-toimintakykyluokkaan 0 ja 41,1 % luokkaan 1. Mediaaniaika diagnoosin saamisesta tutkimuksen alkaessa oli 82,2 kuukautta (vaihteluväli 11–292 kk). Ann Arbor -levinneisyysluokan mukaan 48,9 %:lla potilaista oli asteen IV levinneisyys, 27,8 %:lla asteen III levinneisyys, 17,8 %:lla asteen II levinneisyys ja vain 5,6 %:lla oli asteen I levinneisyys. Potilaiden ominaispiirteet lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 3.** (1,7)

### Interventio

Mosunetutsumabi annosteltiin kanyylin kautta laskimoon 21 vuorokauden hoitajaksoissa eli sykleissä niin, että ensimmäisessä syklissä annostelua nostettiin asteittain: ensimmäisessä syklissä 1 mg ensimmäisenä päivänä, 2 mg kahdeksantena päivänä, 60 mg 15. päivänä sekä toisen syklin ensimmäisenä päivänä ja 30 mg kolmannen syklin ensimmäisenä päivänä ja siitä eteenpäin. Esilääkityksenä annettiin kortikosteroideja (deksametasoni 20 mg tai metyyliprednisoloni 80 mg) suonensisäisesti tunti ennen jokaista mosunetutsumabi-annosta ja antihistamiinia (difenhidramiini hydrokloridi 50–100 mg tai vastaava suun kautta tai laskimoon annettavana valmisteena) sekä kuumetta alentavaa lääkettä (parasetamoli 500–1000 mg) vähintään 30 minuuttia ennen mosunetutsumabi-annosta. Esilääkitys annettiin hoitajaksoissa 1 ja 2, ja syklistä 3 eteenpäin se annettiin potilaille, joilla ilmeni sytokiinioireyhtymä aiemmissa sykleissä. Mosunetutsumabi-hoidon jälkeinen seuranta sairaalassa ei ollut pakollista. Annosviivästyksset ja -muutokset olivat sallittuja haittatapahtumien hallitsemiseksi. Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa. Täydellisen vasteen saaneet saivat kahdeksan sykliä ja osittaisen vasteen saaneet saivat enintään 17 sykliä. (1,7)

### Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Useimmat tutkimuksen alaryhmän B11 RP2D<sup>2</sup> -kohortin (n = 218) potilaat saivat suunnitellut mosunetutsumabi-annokset 99,4 %:n annosintensiteetillä (vaihteluväli: 10–114 %), ja 81,7 % potilaista saavutti > 90 %:n annosintensiteetin. Mosunetutsumabi-hoidon keston mediaani oli 4,9 kuukautta (vaihteluväli 0,03–13,8 kuukautta), mikä vastaa suunnilleen kahdeksan kertaa kolmen viikon välein toteutettujen hoitajaksojen mediaania. (1)

B11 FL-kohortin 90 potilaan altistuminen mosunetutsumabille oli pääosin samanlaista kuin koko 218 potilaan B11 RP2D -kohortissa (johon 90 FL-potilasta sisältyivät). Koko kohortissa

---

<sup>2</sup> RP2D: Suositeltu faasin 2 annostus (recommended phase II dose)

48 % ja FL-kohortissa 23 % sai alle kahdeksan hoitosykliä mosunetutsumabia. Vähintään kahdeksan hoitosykliä saivat vastaavasti 37 % vs. 59 %. FL-kohortista 12 % sai 17 hoitosykliä. Vastaavasti FL-kohortissa oltiin pidempään mukana tutkimuksessa (mediaani 392 päivää) verrattuna koko B11 RP2D -kohorttiin (mediaani 348,5 päivää). (1)

### Lopputulospuuttajat

GO29781-tutkimuksen ensisijainen lopputulospuuttaja oli puolueettoman arviointiryhmän (IRF) arvioima täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus. Toissijaisina lopputulospuuttajia olivat tutkijan (INV) arvioima täydellisen vasteen osuus, IRF:n ja INV:n arvioima objektiivinen hoitovasteosuus (ORR), vasteen kesto (DoR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Yksityiskohtaisempi kuvaus kaikista GO29781-tutkimuksen tavoitteista ja lopputulospuuttajien määritelmästä on esitetty **liitteessä (1,7)**

## 3.2 Mosunetutsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan GO29781-tutkimuksen tuloksia ensisijaisesta analyysiajankohdasta **taulukossa 3** (data cut-off 27.8.2021) ja päivitetystä analyysiajankohdasta **taulukossa 4** (data cut-off 8.7.2022) (8). Ensisijaisessa analyysiajankohdassa seurannan mediaaniaika oli 18,3 kuukautta ja päivitetystä analyysiajankohdassa 28,3 kuukautta.

**Taulukko 3.** Yhteenveto keskeisistä GO29781-tutkimuksen tuloksista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla mosunetutsumabi-hoidossa (data cut-off 27.8.2021). (1,7)

	B11 RP2D FL-kohortti (n = 90), ensisijainen analyysi	
	IRF-arvio	Tutkijan arvio (INV)
<b>Elossaoloaika (OS) ja kuolleisuus</b>		
Kuolleiden määrä, n (%)	8 (8,9)	
OS-mediaani, kk	NR	
12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	93,0 (87,6–98,4)	
18 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	89,6 (82,5–96,6)	
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>		
Potilaat, joilla tauti eteni, n (%)	42 (46,7)	41 (45,6)
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	17,9 (10,1–NR)	21,1 (11,8–NR)
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	57,7 (46,9–68,4)	57,6 (46,8–68,4)
18 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	47,0 (34,4–59,6)	51,0 (38,9–63,0)
<b>Hoitovasteet</b>		

	B11 RP2D FL-kohortti (n = 90), ensisijainen analyysi	
	IRF-arvio	Tutkijan arvio (INV)
Objektiivinen hoitovasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	72 (80,0) (70,3–87,7)	70 (77,8) (67,8–85,9)
<ul style="list-style-type: none"> <li>täydellinen vaste, n (%) (95 %:n LV)</li> </ul>	54 (60,0) (49,1–70,2)	54 (60,0) (49,1–70,2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>osittainen vaste, n (%)</li> </ul>	18 (20,0)	16 (17,8)
Stabiili tauti, n (%)	7 (7,8)	8 (8,9)
Progressiivinen tauti, n (%)	9 (10,0)	10 (11,1)
<b>Vasteen kesto (DoR)</b>		
Tapahtumat, n (%)	29/72 (40)	27/70 (39)
Vasteen keston mediaani, kk (95 %:n LV)	22,8 (9,7–NR)	22,8 (18,7–NR)
Vasteen saaneista tapahtumavapaiden osuus 12 kk seurannan kohdalla, % (95 %:n LV)	61,8 (50,0–73,7)	64,8 (53,1–76,5)
Vasteen saaneista tapahtumavapaiden osuus 18 kk seurannan kohdalla, % (95 %:n LV)	56,9 (44,1–69,6)	62,5 (50,4–74,7)

IRF: puolueeton arviointiryhmä (independent research forum); INV: tutkijaryhmä; LV: luottamusväli; NR: ei saavutettu (not reached); RP2D: Suositeltu faasin 2 annostus (recommended phase II dose).

**Taulukko 4.** GO29781-tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden osalta mosunetutsumabi-hoidossa (data cut-off 8.7.2022). (8)

	B11 RP2D FL-kohortti (n = 90), päivitetty analyysi (data cut-off 8.7.2022)
<b>Elossaoloaika (OS)</b>	
Seurannassa olevat potilaat, %	81
OS-mediaani, kk	NR
24 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	87 (80–94)
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>	
PFS-mediaani, kk (LV)	24 (12–NR)
24 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	48 (36–60)
<b>Vasteen kesto (DoR)</b>	
Vasteen keston mediaani, kk (LV)	NR (21–NR)
Vasteen saaneista tapahtumavapaiden osuus 24 kk seurannan kohdalla, % (LV)	53 (38–68)

LV: luottamusväli; NR: ei saavutettu (not reached); RP2D: Suositeltu faasin 2 annostus (recommended phase II dose).

### 3.2.1 Objektiivinen hoitovasteosuus (ORR)

Ensisijaisessa analyysikohdassa (data cut-off 27.8.2021) mosunetutsumabi-hoidon objektiivinen hoitovasteosuus (ORR) oli IRF:n arvioimana 80,0 % (95 %:n LV 70,3–87,7), josta täydellisiä vasteita oli 60,0 % koko potilasjoukosta. Tutkijan arvioimana ORR oli 77,8 % (95 %:n LV 67,8–85,9 %), joista täydellisiä vasteita oli 60 % koko potilasjoukossa. Täydellinen tai osittainen hoitovaste (n = 72) saavutettiin tutkijan arvion mukaan mediaaniajassa 1,4 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,9 kk). Täydellinen vaste (n = 54) saavutettiin tutkijan arvion mukaan mediaaniajassa 3,0 kuukautta (vaihteluväli 1,1–18,9 kk) (1). Päivitetystä analyysissä (data cut-off 8.7.2022) ORR oli IRF:n arvioimana 78 % (95 %:n LV 68–86 %). Täydellisten vasteiden osuus oli 60 % (95 %:n LV 49–70 %). Objektiviivisen hoitovasteen tulokset eivät muuttuneet päivitetystä analyysiajankohdassa verrattuna aiempaan analyysiin. (8)

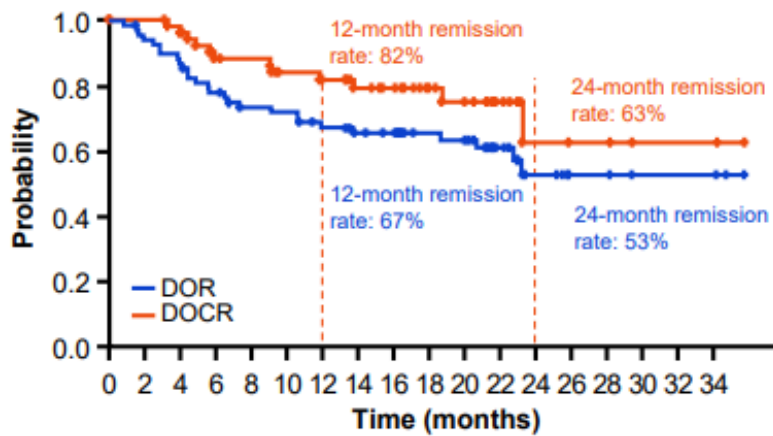
### 3.2.2 Vasteen kesto

Ensisijaisessa analyysikohdassa (data cut-off 27.8.2021) IRF:n arvioimilla täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneilla potilailla (n = 72) vasteen keston mediaani oli 22,8 kuukautta (95 %:n LV 9,7 kk–NR). Tutkijan arvioimilla täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneilla potilailla (n = 70) vasteen keston mediaani oli 22,8 kuukautta (95 %:n LV 18,7 kk–NR). Vasteen saaneilla potilailla vaste säilyi 12 ja 18 kuukauden kohdalla Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna IRF:n arvion mukaan 61,8 %:lla (95 %:n LV 50,0–73,7 %) ja 56,9 %:lla (95 %:n LV 44,1–69,6 %). Vastaavat luvut tutkijan arvioimina olivat 64,8 % (95 %:n LV 53,1–76,5 %) ja 62,5 % (95 %:n LV 50,4–74,7 %). (1)

Päivitetystä analyysissä (data cut-off 8.7.2022) (**Kuvio 4**) vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu (vaihteluväli 21 kk–NR). Myös täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu (vaihteluväli 23 kk–NR). Vasteessa 24 kuukauden kohdalla oli pysynyt kaikista vasteen saaneista 53 % (95 %:n LV 38–68 %) ja täydellisen vasteen saaneista 63 % (95 %:n LV 38–88 %). (8)



## DOR and DOCR



Patients at risk    70 65 60 52 48 47 42 39 37 30 29 18 9 5 5 3 3 3

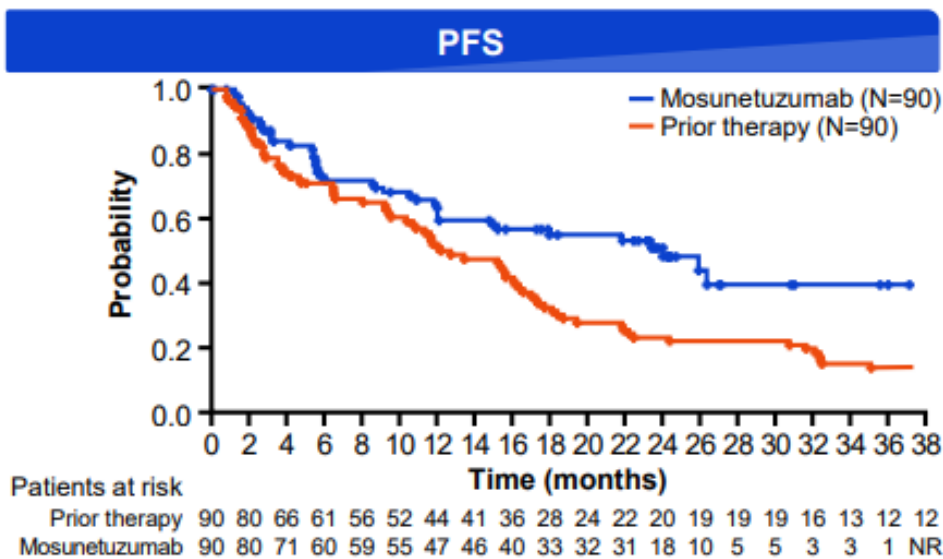
Patients at risk    54 53 50 43 42 37 35 31 28 22 19 10 5 4 4 2 2 2

**Kuvio 4.** GO29781-tutkimuksen päivitetyn analyysin (data cut-off 8.7.2022) vasteen kesto (DoR) (n = 70) ja täydellisen vasteen kesto (DoCR) (n = 54) mosunetutsumabi-hoidosta hoitovasteen saaneilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla puolueettoman arviointiryhmän arvioimana. (8)

### 3.2.3 Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Ensisijaisen analyysin ajankohdassa (data cut-off 27.8.2021) PFS-mediaani oli IRF:n arvioimana 17,9 kuukautta (95 %:n LV 10,1 kk–NR) ja tutkijan arvioimana 21,1 kuukautta (95 %:n LV 11,8 kk–NR). Kaplan-Meier-menetelmällä estimoidut 12 kk:n ja 18 kk:n PFS:t olivat IRF:n arvioimana 57,7 % (95 %:n LV 46,9–68,4 %) ja 47,0 % (34,4–59,6 %). Vastaavat luvut tutkijan arvioimana olivat 57,6 % (95 %:n LV 46,8–68,4 %) ja 51,0 % (38,9–63,0 %). (1,7)

Päivitetystä analyysiajankohdassa (data cut-off 8.7.2022) taudin etenemistä edeltävän ajan mediaani oli 24 kk (vaihteluväli 12 kk–NR) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä 24 kuukauden kohdalla oli 48 % (95 %:n LV 36–60 %). Päivitetyn analyysin PFS:n Kaplan-Meier-käyrä on esitetty **kuviossa 5**. Kuviossa on esitetty samojen potilaiden aika ennen taudin etenemistä aiemmalla hoidolla sekä mosunetutsumabi-hoidolla. (8)



**Kuvio 5.** GO29781-tutkimuksen follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden taudin etenemistä edeltävän ajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrät mosunetuzumabi-hoidolla ja aikaisemmalla hoidolla päivitetystä analyysistä.

### 3.2.4 Kokonaiseelossaoloaika (OS)

Ensisijaisessa analyysissä (data cut-off 27.8.2021) OS-mediaaniaikaa ei saavutettu analyysiajankohtaan mennessä. Kaplan-Meier-menetelmällä arvioidut elossaolo-osuudet 12 ja 18 kuukauden seurannan jälkeen olivat 93,0 % (95 %:n LV 87,6–98,4 %) ja 89,6 % (95 %:n LV 82,5–96,6 %). (1,7)

Päivitetystä analyysistä (data cut-off 8.7.2022) OS-mediaaniaikaa ei saavutettu analyysiajankohtaan mennessä. Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu elossaolo-osuus 24 kuukauden jälkeen oli 87 % (95 %:n LV 80–94 %). (8)

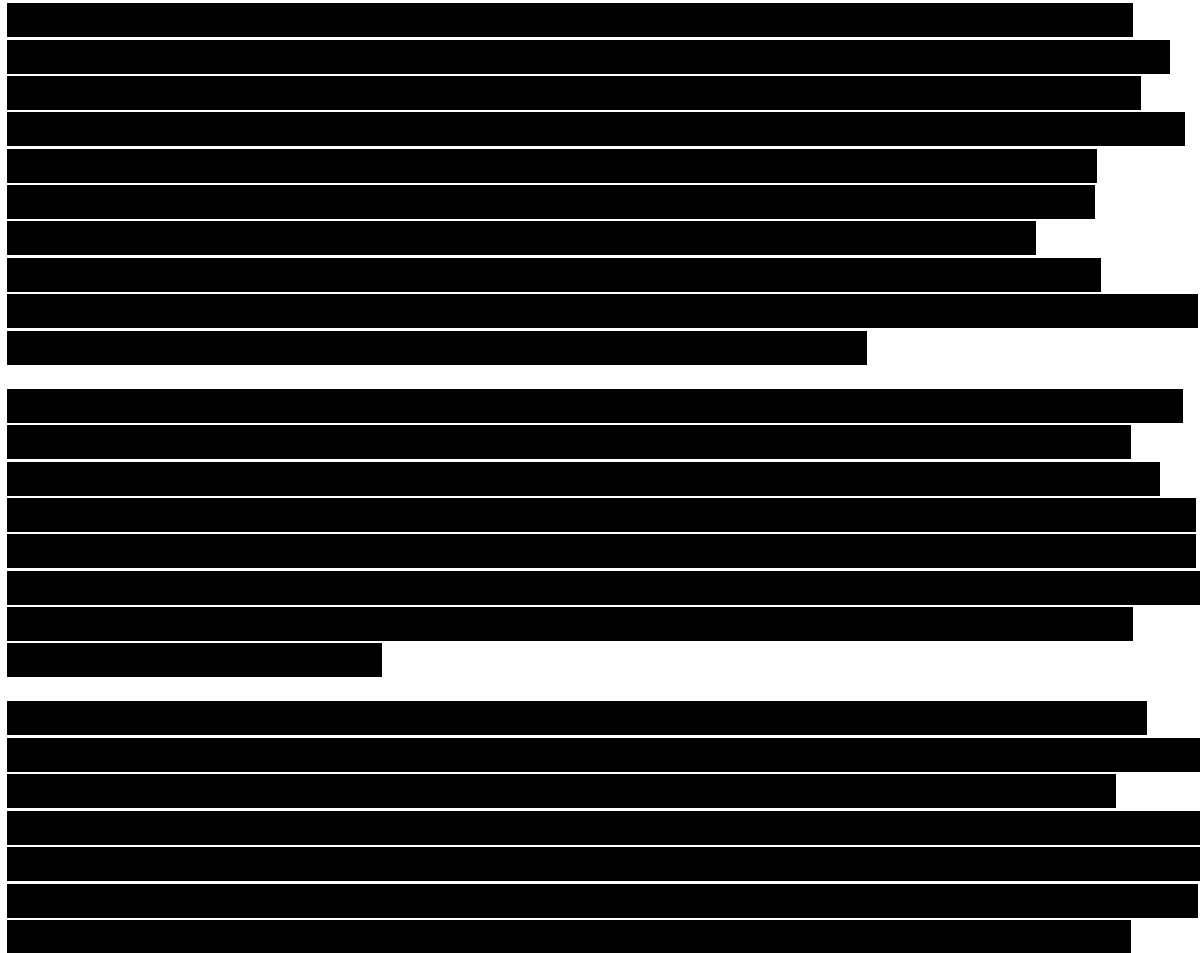
### 3.2.5 Terveysten liittyvä elämänlaatu

Fimea pyysi myyntiluvan haltijalta GO29781-tutkimuksen terveyteen liittyvän elämänlaadun mittausten tulokset. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle kirjallisen koosteen tuloksista

[REDACTED]

GO29781-tutkimuksessa potilaiden elämänlaatua ja terveyttä mitattiin kolmella mittarilla (1). EORTC QLQ-C30 on syöpäpotilaille kehitetty elämänlaadun mittari (10). Tutkimuksessa hyödynnettiin mittarin fyysistä toimintakykyä ja väsymysoireita mittaavia osioita. Mittarin tuottamat raakapisteet muunnetaan ja ilmoitetaan välillä 0–100, jossa korkeat pisteet fyysisen toimintakyvyn osalta ilmaisevat parempaa toimintakykyä ja väsymysoireiden osalta suhteen suurempaa haittaa. FACT-Lym on lymfoomasairauksien mittari, joka mittaa lymfoomille ominaisia oireita ja potilaan huolenaiheita sairauteen liittyen (11). Tutkimuksessa hyödynnettiin mittarin lymfoomaspesifistä osa-aluetta (LymS), jonka pisteet ilmoitetaan välillä 0–60. Korkeammat pisteet ilmaisevat vähäisempiä sairaudesta aiheutuvia oireita tai huolia. EQ-5D-5L on yleinen elämänlaadun mittari, joka koostuu utiliteetti-indeksin muodostavasta kysymyspatteristosta ja yleistä terveydentilaa kuvaavasta asteikosta (Visual analogue scale,

VAS) (12). VAS:n pisteet ilmoitetaan välillä 0–100 ja utiliteetin indeksiluku välillä 0–1. Molemmissa suurempi lukema ilmaisee parempaa terveydentilaa tai elämänlaatua.



### 3.3 Alaryhmäanalyysit

GO29781-tutkimuksen yhteydessä tehtiin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit seuraavien tekijöiden suhteen: ikä; sukupuoli; etnisyys; kehonpainoindeksi; ECOG-luokitus; CD20-antigeenin esiintyvyys kasvaimessa; aiempien hoitolinjojen määrä; sairaus uusiutunut tai hoitoon reagoimaton, jolloin vaihtoehtoina rekisteröitiin: viimeisimpään hoitolinjaan, aiempaan CD20-vasta-ainehoittoon, aiempaan alkyloivalla aineella annettuun hoitoon, aiempaan CD20-vasta-aineen ja alkyloivan aineen yhdistelmähoitoon (kahteen aiempaan hoitoon reagoimaton), tai aiempaan PI3K-estäjähoitoon; aiempi CAR-T hoito; aika viimeisimmästä CD20-vasta-ainehoidosta; Taudin uusiutuminen 24 kk:n sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta (POD24); FLIPI-luokituksen pisteet; suurikokoinen kasvain (yli 6 cm); EZH2-mutaatio sekä; saanut aiemmin rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmähoitoa. Alaryhmien ryhmittely on esitelty tarkemmin **liitteessä 5**. (1,7)

Verrattaessa uusiutunutta tautia sairastaneita aiempaan hoitoon reagoimattomiin potilaisiin, havaittiin eroja vasteen keston suhteen. Mosunetutsumabi-hoidon vaste säilyi 12 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen suuremmalla osuudella potilaista, joiden sairaus uusiutui viimeisimmän hoitolinjan jälkeen (lopputulostuottajat DoR ja DoCR) verrattuna potilaisiin,

joiden sairaus uusiutui aiemman CD20-vasta-ainehoidon jälkeen (lopputulosmuuttuja DoR). (1)

Muiden alaryhmien osajoukkojen hoitovasteiden ja vasteen pysyvyyden havaittiin olevan numeerisesti tarkasteltuna yleisellä tasolla yhdenmukaisia koko potilasjoukon kanssa, mukaan lukien huonon ennusteen potilaat, kuten kahteen aiempaan hoitoon reagoimattomat ja POD24-potilaat. Yksihaaraisten tutkimusten vertailuhoidon puute ja pienet alaryhmät eivät mahdollista yksiselitteisten päätelmien tekemistä, joten alaryhmäanalyysien tulkintaan liittyy epävarmuutta. (1)

### 3.3.1 Ikäryhmät

Matasar ym. 2022 (13) esittivät post-hoc analyysinä mosunetutsumabi-hoidon alaryhmäanalyysin alle 65-vuotiaiden ja vähintään 65-vuotiaiden välillä GO29781-tutkimuksesta. Analyysin lopputulosmuuttujina tarkasteltiin vasteosuuksia ja vasteen kestoa sekä hoidon turvallisuutta. Alaryhmäanalyysin turvallisuuteen liittyvät tulokset on esitetty **luvussa 3.5.4**.

Alaryhmäanalyysin potilaista 60 (67 %) oli alle 65-vuotiaita ja 30 (33 %) oli yli 65-vuotiaita. Nuorin oli 29-vuotias ja vanhin 90-vuotias. Yli 65-vuotiaista suurempi osuus oli naisia (53 %) verraten alle 65-vuotiaisiin (32 %). Molemmat ryhmät olivat aiemmin saaneet kolme hoitolinjaa (mediaani) follikulaarisen lymfooman hoitoa. Hieman suurempi osuus potilaista alle 65-vuotiaiden ryhmässä oli reagoimattomia CD20-vasta-aine- (80 % vs. 77 %) ja CD20-vasta-aine + alkyloiva aine -yhdistelmähoitoihin (58 % vs. 43 %). Suuremmalla osuudella alle 65-vuotiaista sairaus oli edennyt alle 24 kuukautta ensilinjan hoidosta verrattuna yli 65-vuotiaisiin (60 % vs. 37 %). Alaryhmäanalyysin potilaiden ominaispiirteet on eritelty tarkemmin **liitteessä 6**. (13)

Alaryhmäanalyysin potilaiden seuranta-aika oli 18,4 kuukautta alle 65-vuotiailla ja 18,1 kuukautta vähintään 65-vuotiailla. Suurin osa potilaista sai vähintään kahdeksan hoitosykliä mosunetutsumabia käyttöindikaation mukaisesti (alle 65-vuotiaat 70 % ja yli 65-vuotiaat 90 %). Suurempi osuus yli 65-vuotiaista (80 %) oli tutkimuksessa hoitosyklien loppuun asti verrattuna alle 65-vuotiaisiin (50 %). (13)

Numeerisesti tarkasteltuna vähintään 65-vuotiaista suurempi osuus saavutti vasteen mutta heidän hoitovasteensa kesto oli lyhyempi. Alle 65-vuotiaiden täydellisen vasteen kestoaikaa ei ollut analyysihetkenä saavutettu. Potilaiden 18-kuukauden PFS-osuus oli samankaltainen ryhmien välillä. Alaryhmäanalyysin tulokset eritelty tarkemmin **taulukossa 5**. (13)

**Taulukko 5.** GO29781-tutkimuksen mosunetutsumabilla hoidettujen follikulaarista lymfoomaa (n = 90) sairastavien potilaiden alaryhmäanalyysin lopputulosmuuttujien tulokset ikäryhmittäin: alle 65-vuotiaat ja vähintään 65-vuotiaat (data cut-off 27.08.2021). (13)

	B11 RP2D FL-kohortti (n = 90)	
	Alle 65-vuotiaat (n = 60)	Vähintään 65-vuotiaat (n = 30)
<b>Hoitovasteet</b>		
Objektiivinen hoitovasteosuus (ORR), % (95 %:n LV)	76,7 (64,0–86,6)	86,7 (69,3–96,2)
Täydellinen vaste, % (95 %:n LV)	55,0 (41,6–67,9)	70,0 (50,6–85,3)
<b>Vasteen kesto (DoR)</b>		

	B11 RP2D FL-kohortti (n = 90)	
	Alle 65-vuotiaat (n = 60)	Vähintään 65-vuotiaat (n = 30)
Vasteen keston mediaani, kk (95 %:n LV)	22,8 (8,7–NR)	18,7 (9,4–NR)
Vasteen saaneista tapahtumavapaiden osuus 18 kk seurannan kohdalla, % (95 %:n LV)	58,5 (43,3–73,8)	53,5 (30,8–76,3)
<b>Täydellisen vasteen kesto (DoCR)</b>		
Mediaani, kk (95 %:n LV)	NR (9,1–NR)	18,7 (13,7–NR)
Vasteen saaneista tapahtumavapaiden osuus 18 kk seurannan kohdalla, % (95 %:n LV)	66,6 (48,0–85,2)	61,7 (36,2–87,2)
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>		
18-kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	48,1 (34,1–62,0)	45,4 (22,4–68,4)

LV: luottamusväli; NR: saavutettu (not reached); RP2D: Suositeltu faasin 2 annostus (recommended phase II dose).

## 3.4 Epäsuora vertailu

GO29781-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus ilman vertailuryhmää. Koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi epäsuoran vertailun. Vertailuhoidoksi valittiin nykyisten hoitokäytäntöjen ja asiantuntijalausuntojen perusteella idelalisibi. Vertailussa mosunetutsumabia koskevat tiedot perustuvat GO29781-tutkimukseen (data-cut 3.1.2022) ja idelalisibia koskevat tiedot DELTA-tutkimukseen sekä yhdysvaltalaisesta rekisteristä poimittuihin rekisteritietoihin (Real World Data; RWD-tutkimus). DELTA-tutkimus valikoitui vertailuun myyntiluvan haltijan toteuttaman systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella. Vertailu mosunetutsumabin ja idelalisibin välillä toteutettiin ankkuroimattomana kaltaistettuna epäsuorana vertailuna (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC). (9)

### 3.4.1 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaussa etsittiin tutkimuksia, joissa oli mukana potilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton follikulaarinen lymfooma. Vuokaavio hausta on esitetty liitteessä 7.

Kun huomioidaan tutkimukset, joista oli saatavilla epäsuorassa vertailussa tarvittavia ennustetekijöitä, tarkempaan tarkasteluun valikoitui viisi tutkimusta, jotka on kuvattu liitteessä 8. DELTA-tutkimus valikoitui verrokkitutkimukseksi, koska sillä oli suurin otoskoko uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita (n = 72) ja suurin määrä samankaltaisia ennustetekijöitä GO29781-tutkimuksen kanssa. Epäsuorassa vertailussa käytettiin DELTA-tutkimuksen pitkäaikaisseurannan tietoja. (9,14)

### 3.4.2 Aineisto ja menetelmät

Epäsuora vertailu toteutettiin ankkuroimattomalla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla. GO29781-tutkimuksen potilaat kaltaistettiin vastaamaan DELTA-tutkimuksen potilaita painottamalla tiettyjä ominaispiirteitä. Vertailussa käytettyjen potilaiden ominaispiirteet lähtötilanteessa on kuvattu **liitteessä 9**. (9)

Myyntiluvan haltijan vertailussa painotukset MAIC-vertailuun saatiin propensiteetti-pisteytysmallinnuksella, joka perustui todennäköisyyteen kuulua joko mosunetutsumabin tai idelalisibin tutkimukseen. Kaltaistuksesta saaduilla painotuksilla arviointiin vertailtavien hoitohaarojen lopputulosmuuttujia keskenään. MAIC-painotukset arvioitiin efektiivisen otoskoon (ESS) avulla. Analyysissä käytettiin puolueettoman arviointiryhmän arvioimia lopputulosmuuttujia aina kun mahdollista. (9)

Seuraavat kovariaatit otettiin huomioon vakioinnissa:

- Edellisten solunsalpaajahoitojen määrä
- Reagoimattomuus edelliselle hoidolle
- Reagoimattomuus CD20-vasta-ainehoidolle
- POD24
- Aikaisempi kantasolusiirto
- Isoimman kasvaimen koko
- suurikokoinen kasvain
- FLIPI-riskiluokka
- Ikä
- Ann Arbor -luokka
- Korkea LDH
- Luuydinaffisio
- Anemia
- Edellisen hoidon vasteen kesto/edellisen remission kesto/aika viimeisimmästä hoidosta
- ECOG-luokka

Vertailu toteutettiin sekä rituksimabille että alkyloiville aineille refraktorisille potilaille DELTA-tutkimuksen sisäänottokriteerien mukaan. Lopulliseen epäsuoraan vertailuun otettiin 48 potilasta GO29781-tutkimuksesta. (9)

### 3.4.3 Tulokset

Epäsuoran vertailun tulokset on koottu **liitteeseen 10**. [REDACTED]

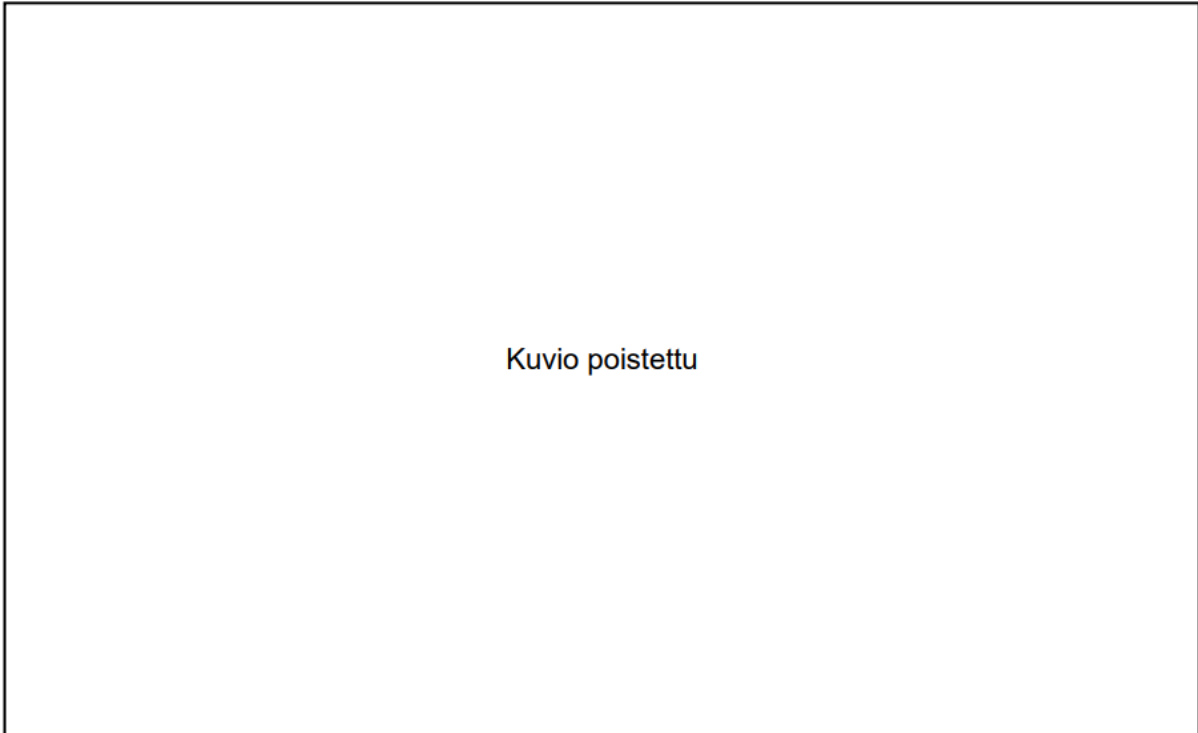
[REDACTED] Tiivistelmä epäsuoran vertailun kaltaistetusta ja kaltaistamattomasta vertailusta on **liitteessä 11**. (9)

[REDACTED] Kaplan-Meier-menetelmällä luodut kokonaiselossaolokäyrät mosunetutsumabin painottamattomasta ja painotetusta vertailusta idelalisibiin esitetään **kuviossa 6**. Skenaarioanalyysin Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **liitteessä 12**. (9)



**Kuvio 6.** Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta. (9)

[REDACTED] Kaplan-Meier-menettelmällä luodut PFS-käyrät on esitetty **kuviossa 7**. Kuviossa on verrattu idelalisibin, mosunetutsumabin ja painotetun mosunetutsumabin PFS-käyrät. Skenaarioanalyysin Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **liitteessä 12**. (9)



Kuvio poistettu

**Kuvio 7.** Kaplan-Meier-käyrät elossaoloajasta ennen taudin etenemistä myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta. (9)

Mosunetutsumabin kokonaisvasteosuuden OR (vetosuhte) idelalisibiin verrattuna oli

[REDACTED]  
[REDACTED] Täydellisen vasteen OR oli vastaavasti [REDACTED]  
[REDACTED]

Mosunetutsumabi-hoidon haittatapahtumista johtuvien keskeyttämisten vetosuhte idelalisibiin verrattuna oli [REDACTED]  
[REDACTED]

#### 3.4.4 Vertailu RWD-aineistoon

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle myös RWD-rekisteriaineistoon perustuvan vertailun. Rekisteritiedot saatiin Yhdysvaltalaisesta Flatiron Health -tietokannasta. Vertailu ei ollut hyödynnettävissä Fimean arvioinnissa, sillä idelalisibia saaneita potilaita ei pystytty erottamaan lopputuloksista.

#### 3.4.5 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltija esittää mosunetutsumabin hoitovaikutuksen suuruudesta epäsuoran vertailun, koska GO29781-tutkimus ei yksihaaraisena tarjoile suoraa vertailukohtaa. Menetelmäksi oli valittu systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tuloksiin pohjautuva ankkuroimaton kaltaistettu epäsuora vertailu (unanchored MAIC). Myyntiluvan haltijan lähettämän epäsuoran vertailun vertailuryhmässä oli melko pieni määrä potilaita GO29781-tutkimuksesta.

MAIC toteutettiin ankkuroimattomana vertailuna tutkimuksen yksihaaraisuuden takia. Tällöin keskenään verrattavissa tutkimuksissa ei ollut yhteistä vertailuhoitoa. Ankkuroimattomassa



vertailussa joudutaan tekemään isompia oletuksia kuin ankkuroidussa vertailussa. Lisäksi ankkuroimattomissa vertailuissa harhan mahdollisuus on suurempi kuin ankkuroiduissa vertailuissa (15). Myyntiluvan haltija ei arvioinut harhan suuruutta tai suuntaa epäsuorassa vertailussa. Propensiteetti-pisteytys-mallinnuksen tuloksia ei esitetty epäsuorassa vertailussa, joten Fimean arviointiryhmä ei kyennyt arvioimaan epäsuoran vertailun validiteettia.

Myyntiluvan haltija perusteli kovariaattien valintaa perus- ja skenaarioanalyysiin hoitokäytännöillä ja kansainvälisten kliinisten asiantuntijoiden näkemyksillä. Perusanalyysissä käytettiin myös Flatiron-tutkimuksen RWD-aineiston tietoja osassa kovariaateista. Epäsuoran vertailun mosunetutsumabi- ja idelalisibi-hoitojen seuranta-ajat poikkesivat toisistaan.

Fimean arviointiryhmän mielestä MAIC-vertailun ESS oli huomattavan matala, mikä kertoo siitä, ettei mosunetutsumabin vertailussa mukana ollut populaatio (n = 48) ollut edustava otos GO29781-tutkimuksen 3L+ R/R FL -populaatiosta (n = 90). Ankkuroimattoman MAIC:n toimimiseksi kaikkien ennustetekijöiden ja vaikutusta muovaavien tekijöiden tulee olla huomioituna analyysissä. Myyntiluvan haltijan toimittamassa vertailussa näin ei ollut. Vertailussa ei pystytty huomioimaan kaikkia tunnettuja ennustetekijöitä ja vaikutusta muovaavia tekijöitä.

Matala ESS ja pieni otoskoko johtivat todennäköisesti siihen, että epäsuoran vertailun tulosten luottamusvälit olivat laajat ja näin tuloksia voi Fimean arviointiryhmän mukaan pitää vain suuntaa antavina.



Fimean arviointiryhmän mukaan mosunetutsumabi-hoito ei ollut tulosten mukaan merkittävästi parempi kuin idelalisibi-hoito. Ainoastaan täydellisen vasteen (CR) kohdalla mosunetutsumabi-hoidon tulokset olivat selkeästi paremmat kuin idelalisibi-hoidon. Kuitenkin myös CR:n kohdalla luottamusvälit olivat laajat ja tulos näin epäluotettava.

### 3.5 Turvallisuus

Mosunetutsumabin turvallisuusprofiili perustuu valmistuneeseen GO29781-pivotaalitutkimukseen (kliininen data cut-off 15.3.2021, päivitetty analyysi data cut-off 27.8.2021 ja päivitetty analyysi data cut-off 08.07.2022). Ensisijainen turvallisuuspopulaatio muodostui tutkimuksen B11 annoslaajennuskohortin potilaista (B11 RP2D), jotka saivat mosunetutsumabia indikaation mukaisella annostelulla (n = 218). Kohortin B11 RP2D potilaista 90/218 sairasti arvioinnin kohteena olevan indikaation mukaista R/R follikulaarista lymfoomaa (kohortti B11 RP2D FL, jatkossa FL-kohortti). Pääasiallisesti tässä osiossa raportoidaan FL-kohortista, mikäli kyseiset tiedot ovat olleet arvioinnin aikana saatavilla.

Turvallisuuspopulaation mosunetutsumabi-hoidon keston mediaani oli 4,9 kk (vaihteluväli 0,03–13,8 kk) (1). Turvallisuuspopulaation sekä FL-kohortin saamien mosunetutsumabi-hoitosykliden mediaani oli kahdeksan sykliä. Seuranta-ajan mediaani oli 14,3 kuukautta koko turvallisuuspopulaatiolla (vaihteluväli 0,1–27,9 kk) (16). FL-kohortin seuranta-ajan mediaani oli 8.7.2022 analyysissä 28,3 kk ja potilaista 81 % jatkoi vielä seurannassa (8). Yhteenveto tutkimuksen haattatapahtumista on esitetty **taulukossa 6**. (1)

**Taulukko 6.** Yhteenveto GO29781-tutkimuksen (data cut-off 27.08.2021 ja 08.07.2022) aikana ilmenneistä haattatapahtumista mosunetutsumabi-hoitoa saaneilla potilailla. (1,8)

	Turvallisuuspopulaation kohortti	
	Kaikki hoidetut B11 RP2D-kohortissa (n = 218) n (% potilaista)	B11 RP2D FL-kohortti (n = 90) n (% potilaista)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haattatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haattatapahtuma	214 (98,2)	90 (100)
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	145 (66,5)	63 (70)
Vakava haattatapahtuma (SAE) <sup>a</sup>	100 (45,9)	42 (46,7)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	9 (4,1)	4 (4,4)
Annoksen muutokseen johtanut haattatapahtuma	7 (3,2)	5 (5,6)
Annostelun keskeyttämiseen johtanut haattatapahtuma	72 (33,0)	ei raportoitu
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma <sup>a b</sup>	4 (1,8) <sup>c</sup>	2 (2,2) <sup>c</sup>
<b>Hoitoon liittyvät haattatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haattatapahtuma	188 (86,2)	83 (92,2)
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	ei raportoitu	46 (51,1)
Vakava haattatapahtuma (SAE) <sup>a</sup>	75 (34,4)	30 (33,3)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	4 (1,8)	2 (2,2)
Annoksen muutokseen johtanut haattatapahtuma	ei raportoitu	5 (5,6)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma <sup>a</sup>	ei raportoitu	0

Haattatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haattatapahtuma.

**SAE** (serious adverse event): Vakava haattatapahtuma: haattatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

<sup>a</sup> Pois lukien sairauden etenemisestä tai muista määrittelemättömistä syistä aiheutuneet tapahtumat.

<sup>b</sup> Kuolemaan johtaneet haattatapahtumat raportoitu tutkimuksen kliiniseen päättymispäivään asti (15.3.2021).

<sup>c</sup> Kuoleman synnä sairauden eteneminen 90 päivää viimeisimmän mosunetutsumabi annoksen jälkeen tai ennen seuraavan syöpähoidon aloittamista.

Kaikilla FL-kohortin potilailla ilmeni vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma ja vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni suurella osalla (70,0 %).

Mosunetutsumabiin liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla (92,2 %) ja vaikeita tai henkeä uhkaavia noin puolella potilaista (51,1 %). (7)

Yleisimmät haittatapahtumat, joita ilmaantui hoidon aikana FL-kohortissa, olivat sytokiinioireyhtymä (44,4 %; American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 määritelmä), väsymys (36,7 %), päänsärky (31,1 %), kuume (28,9 %), hypofosfatemia (26,7 %), kutina (21,1 %) ja neutropenia (20,0 %). Vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittatapahtumien suhteen yleisimmät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista, olivat neutropenia (18,9 %) ja hypofosfatemia (16,7 %). Lisäksi elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti tarkasteltuna eniten vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni luokissa aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt (27,8 %), veri- ja imunestejärjestelmän häiriöt (27,8 %), infektiot (16,7 %) sekä kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet (16,7 %). Koko turvallisuuspopulaation ja FL-kohortin haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **liitteessä 14**. (1,7)

Yleisimmät mosunetutsumabi-hoitoon liittyvät haittatapahtumat FL-kohortissa olivat sytokiinioireyhtymä (44,4 %), kuume (18,9 %), väsymys (17,8 %), kutina (16,7 %), neutropenia (15,6 %) ja ihottuma (13,3 %). Vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittatapahtumien suhteen yleisimmät haittatapahtumat, jota esiintyi yli 10 % kokonaispopulaation potilaista, olivat neutropenia (14,4 %) ja hypofosfatemia (11,1 %). (1)

Immunogeenisiä reaktioita ei havaittu tutkimuksen aikana. (1)

### 3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

GO29781-tutkimuksen FL-kohortin potilailla raportoitiin hoidon aikana ilmenneitä vakavia haittatapahtumia alle puolella potilaista (46,7 %) ja vastaavasti mosunetutsumabiin liittyviä haittatapahtumia kolmanneksella potilaista (33,3 %), pois lukien sairauden etenemiseen liittyneet haittatapahtumat. Yleisin hoidon aikana ilmaantunut vakava haittatapahtuma oli sytokiinioireyhtymä (23,3 %). Seuraavaksi yleisimpänä raportoitiin akuutteja munuaisvaurioita ja virtsatieinfektioita (3,3 % molemmissa). Lisäksi tutkimuksessa havaittiin COVID-19-tartunta, Epstein-Barr-virusinfektio, kuume, keuhkokuume, septinen shokki ja kasvaimen flare-reaktio (2,2 % kaikissa). (1,7)

### 3.5.2 Hoidon lopettamiseen ja annosmuutokseen johtaneet haittatapahtumat

FL-kohortissa hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmaantui hoidon aikana neljälle potilaalle (4,4 %). Näistä kaksi (2,2 %) oli mosunetutsumabi-hoitoon liittyviä tapauksia. Annosmuutokseen johtaneista haittatapahtumista kaikki viisi tapausta (5,6 %) liittyivät mosunetutsumabiin. Koko turvallisuuspopulaation 218 potilaasta 73 potilaan (33,5 %) mosunetutsumabin annostelu keskeytettiin tai sitä muutettiin. Yleisimmät ilmenneet annostelun keskeyttämiseen tai muuttamiseen johtaneet haittatapahtumat olivat neutropenia/neutrofiilarvojen lasku (11,5 %) ja sytokiinioireyhtymä (7,8 %, ASTCT 2019 kriteerien perusteella). (1,7)

### 3.5.3 Kuolemat

Sairauden etenemisestä johtuneet kuolemat luokiteltiin protokollan mukaisesti haitta-asteen 5 haittatapahtumiksi (pahanlaatuisen kasvaimen progressio), mikäli kuolema tapahtui 90 päivän sisällä viimeisestä mosunetutsumabi-annoksesta tai ennen seuraavan syöpähoidon alkua. Mikäli kuolema oli syynä tutkimuksesta poisjättäytymiseen, se luokiteltiin sairauden etenemisestä aiheutuneeksi kuolemaksi. (1)

Turvallisuuspopulaatiosta kuoli hoidon aikana 82 (37,6 %) potilasta (data cut-off 15.3.2021). Näistä 40 (18,3 %) tapausta aiheutui sairauden etenemisestä, 28 (12,8 %) tapausta ”pahanlaatuisen kasvaimen progressio” -haittatapahtumasta, neljä (1,8 %) tapausta muista kuolemaan johtaneista haittatapahtumista ja 10 (4,6 %) tapausta muista syistä.

Turvallisuuspopulaatiossa haittatapahtumista hoidon aikana aiheutuneiden kuolemien aiheuttajat olivat verenmyrkytys (n = 1), sappitietulehdus (n = 1), keuhkokuume (n = 1) ja määrittelemätön syy (n = 1). FL-kohortissa hoidon aikana kuolemia ilmeni kahdeksan (8,9 %) ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin kaksi (2,2 %), joista yksi aiheutui pahanlaatuisen kasvaimen progressiosta ja toinen tapaus oli selittämätön. FL-kohortissa ei havaittu mosunetutsumabi-hoitoon liittyviä kuolemantapauksia. (1)

### 3.5.4 Haittatapahtumat eri ikäryhmissä

Matasar ym. 2022 esittivät mosunetutsumabi-hoidon alaryhmäanalyysin alle 65-vuotiaiden sekä vähintään 65-vuotiaiden välillä (13). Alaryhmäanalyysi perustui GO29781-tutkimuksen post-hoc analyysiin. Analyysin lopputulosmuuttujina tarkasteltiin vasteosuuksia ja vasteen kestoa sekä hoidon turvallisuutta. Alaryhmäanalyysin muut tulokset on käsitelty aiemmin **luvussa 3.3.1**. Mosunetutsumabi-hoidon aikana ilmenneet ja hoitoon liittyvät haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **taulukossa 7**.

**Taulukko 7.** Yhteenveto GO29781-tutkimuksen follikulaarista lymfoomaa sairastaneiden potilaiden mosunetutsumabi-hoidon aikana ilmenneistä haittatapahtumista ikäryhmittäin (data cut-off 27.08.2021). (13)

	Follikulaarista lymfoomaa sairastavien kohortti (n = 90)	
	Alle 65-vuotiaat (n = 60) n (% potilaista)	Vähintään 65- vuotiaat (n = 30) n (% potilaista)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	60 (100)	30 (100)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	41 (68)	22 (73)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	31 (52)	11 (37)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	3 (5)	1 (3)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma <sup>a</sup>	0 (0)	1 (3) <sup>b</sup>
<b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	56 (93)	27 (90)

	Folikulaarista lymfoomaa sairastavien kohortti (n = 90)	
	Alle 65-vuotiaat (n = 60) n (% potilaista)	Vähintään 65- vuotiaat (n = 30) n (% potilaista)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haattatapahtumat</b>		
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	30 (50)	16 (53)
Vakava haattatapahtuma (SAE)	21 (35)	9 (30)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	1 (2)	1 (3)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)

**SAE** (serious adverse event): Vakava haattatapahtuma: haattatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

<sup>a</sup> Luvussa ei ole huomioitu sairauden etenemisestä johtuvia haattavaikutuksia.

<sup>b</sup> Selittämätön kuolema 31 päivää hoidon lopettamisen jälkeen.

Alle 65-vuotiaiden ja vähintään 65-vuotiaiden haattatapahtumien esiintymisessä ei ollut eroja, paitsi vakavien haattatapahtumien suhteen, joita esiintyi hoidon aikana suuremmalla osuudella alle 65-vuotiaista potilaista (52 % vs. 37 %).

### 3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevina haattatapahtumina nousivat esiin seuraavat (B11 RP2D-kohortti n = 218, haatta-asteet 1–5):

- sytokiinioireyhtymä (39,3 % ASTCT 2019 luokituksen mukaan)
- neurologiset haattatapahtumat (56,0 %)
- hematologiset haattatapahtumat
  - o neutropenia/neutrofiiliarvojen lasku (27,5 %)
  - o trombosytopenia/verihiutalearvojen lasku (11,5 %)
  - o verenvuodot (6 %)
  - o anemia (15,1 %)
- hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (1 potilas, 0,5 %)
- tuumorilyysioireyhtymä (0,9 %)
- kasvaimen flare-reaktio (4,1 %)
- maksaan liittyvät haattatapahtumat (13,3 %)
- infektiot (46,8 %)
- pneumoniitti/interstitiaalinen keuhkosairaus (1,4 %)

Kaikki sytokiinioireyhtymä haattatapahtumat olivat mosunetutsumabiin liittyviä. Tapahtumat olivat vakavuudeltaan pääsääntöisesti haatta-asteen 1–2 tapahtumia ja lähes kaikki ilmenivät ensimmäisen syklin aikana. Hoidon 1.–2. syklin yhteydessä suositellaan tätä haattaa ennakoivasti käyttämään kuumetta alentavaa lääkettä, antihistamiinia ja kortikosteroidia. Turvallisuuspopulaatiosta 10,6 % sai tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon. Sytokiinioireyhtymän yhteydessä havaittiin neurologisia haittoja 14 potilaalla (6,4 %, B11 RP2D kohortti) ja maksaentsyymiarvojen kohoamista kolmella potilaalla. (1)

Neurologisiin haittatapahtumiin sisällytettiin elinjärjestelmäluokituksen mukaiset neurologiset tai psykiatriset häiriöt. B11 RP2D kohortilla ilmeni vakavia neurologisia haittatapahtumia 14 potilaalla (6,4 %) ja ajokuntoon vaikuttavia minkä tahansa-asteisia haittatapahtumia 26 potilaalla (11,9 %). Neurologisten haittojen mediaanikesto päivinä oli 5 päivää (vaihteluväli 1–344 päivää) ja ajokuntoon vaikuttavien 3 päivää (1–259 päivää). (1)

Neutropeniaan/neutrofiiliarvojen laskuun liittyi B11 RP2D kohortissa viidellä potilaalla vakavia infektioita, joista yksi johti kuolemaan. Trombositopeniaan/verihiutalearvojen laskuun liittyi B11 RP2D kohortissa verenvuototapahtumia yhdeksällä potilaalla. Maksan toimintaan liittyvistä tapahtumista yleisin oli ALAT-arvojen (23 potilasta, 10,6 %) ja ASAT-arvojen (15 potilasta, 6,9 %) kohoaminen. Vakavia infektioita raportoitiin 37 potilaalla (17,0 %) ja keuhkokuume oli yleisin vakava infektio (7 potilasta, 3,2 %). (1)

Fimean klinisen asiantuntijan mukaan haitat ovat tyypillisiä bispesifisille vasta-ainehoidoille ja näihin haittoihin osataan sairaaloissa jo varautua.

### 3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia mosunetutsumabi-hoidon tehosta follikulaarisen lymfooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 15**. Tietokannasta tunnistettiin kolme tutkimusta, jotka otettiin lähempään tarkasteluun. Yhdessä meneillään olevassa faasin 1/2 tutkimuksessa tutkitaan mosunetutsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä lenalidomidin kanssa annosteltuna joko laskimoon tai subkutaanisesti. Toisessa meneillään olevassa faasin 1/2 tutkimuksessa selvitetään mosunetutsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä joko tiragolumabiin ja atetsolisumabiin tai pelkästään tiragolumabiin. Kolmannessa meneillään olevassa faasin 3 tutkimuksessa verrataan mosunetutsumabin ja lenalidomidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmään.

### 3.7 Pohdinta

Mosunetutsumabille on myönnetty myyntilupa follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuispotilaille, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut tauti, johon on saatu aiemmin kahta systeemistä hoitoa. Myyntilupa on myönnetty ehdollisena. Tulokset mosunetutsumabin vaikutuksista perustuvat pääosin faasin II yksihaaraiseen tutkimukseen (GO29781). Päivitetystä analyysissä OS-mediaania ei ollut vielä saavutettu. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan mediaani oli 24 kuukautta (12 kk–NR) päivitetystä analyysissä. Objekttiivinen vasteosuus oli 78 % ja täydellisten vasteiden osuus 60 % molemmissa analyyseissä. Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu päivitetystä analyysissä. (1,8)

GO29781-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten myyntiluvan haltija arvioi tehoa ankkuroimattomalla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla mosunetutsumabi-hoidon ja idelalisibi-hoidon välillä. Vertailussa mosunetutsumabi-hoidon tulokset eivät eronneet merkittävästi idelalisibistä tutkittujen lopputulosmuuttujien osalta. Mosunetutsumabi-hoidolla saavutettiin kuitenkin parempi täydellinen vaste [REDACTED] verrattuna idelalisibiin. Tuloksia tulkittaessa tulee huomioida, että kyse oli ankkuroimattomasta epäsuorasta vertailusta, jonka luotettavuus on lähtökohtaisesti suoraa vertailua sekä ankkuroitua epäsuoraa vertailua heikompi. Fimean arviointiryhmän mielestä

yrittäjän toteuttaman epäsuoran vertailun raportoinnissa oli puutteita, joten vertailun validiteettia ei pystytty arvioimaan kunnolla. Fimean arviointiryhmän mielestä epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina. (9)

GO29781-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät mosunetutsumabi-hoidosta muita enemmän. Kuitenkin on huomattava, että potilasryhmillä, joiden prognoosin odotetaan olevan heikko (esimerkiksi POD24-potilaat ja kaksoisrefraktoriset potilaat), vasteosuudet ja vasteen säilyvyys olivat samankaltaiset kuin koko FL-kohortilla. (1)

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin GO29781-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30-, FACT-Lym- ja EQ-5D-5L-mittareilla. [REDACTED]

Kaikilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla todettiin vähintään yksi minkä tahansa-asteinen häiritsevä tapahtuma hoidon aikana ja vastaavasti hoitoon liittyviä häiritsevä tapahtumia ilmeni lähes kaikilla (92,2 %). FL-kohortissa hoidon aikana tapahtui kahdeksan potilaskuolemaa (8,9 %), joista kahden todettiin aiheutuneen häiritsevä tapahtuman seurauksena (yksi pahanlaatuisen kasvaimen progressio ja yksi tuntematon syy). Vakavia häiritsevä tapahtumia ilmeni hoidon aikana vajaalla puolella potilaista (46,7 %) ja hoitoon liittyviä noin joka kolmannella (33,3 %). Hoitoon liittyviä häiritsevä-asteen 3–4 häiritsevä tapahtumia havaittiin noin puolella (51,1 %) potilaista. Hoidon lopettamiseen johtaneita häiritsevä tapahtumia ilmaantui hoidon aikana neljälle potilaalle (4,4 %). (1,7)

Sytokiinioireyhtymä oli yleisin hoidon aikana ilmaantuva häiritsevä tapahtuma (44,4 %) ja kaikki havaitut tapaukset liittyivät mosunetutsumabi-hoitoon. Valtaosa näistä tapahtumista oli häiritsevä-asteen 1–2 tapahtumia ja ne pääsääntöisesti ilmenivät ensimmäisen hoitosyklin aikana. Hoito-ohjeissa suositellaan esilääkityksenä kuumetta alentavan lääkeyhdistelmän, antihistamiinin ja kortikosteroidin yhdistelmää ehkäisemään oireita. Lisäksi tosilitsumabia voidaan antaa oireiden hoitamiseen. Muita yleisiä FL-kohortin potilailla esiintyneitä häiritsevä tapahtumia olivat väsymys (36,7 %), päänsärky (31,1 %), kuume (28,9 %), hypofosfatemia (26,7 %), kutina (21,1 %) ja neutropenia (20,0 %). (1,7) Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan häiritsevä olivat tyypillisiä bispesifisille vasta-ainehoidoille. (1,7)

Markkinoilla ei ole montaa hoitovaihtoehtoa follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuispotilaille, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut tauti ja johon on saatu aiemmin kahta systeemistä hoitoa. Vertailuryhmän puute ja pieni potilaspopulaatio aiheuttavat kuitenkin yksihäaraisten tutkimuksen tulkintaan epävarmuutta. Mosunetutsumabi on saanut ehdollisen myyntiluvan, jonka ehtona on lisänäytön toimittaminen meneillään olevasta kolmannen faasin tutkimuksesta mosunetutsumabin tehosta ja turvallisuudesta (1). Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan mosunetutsumabi vaikuttaa vertailuhoitoa (idelalisibi) paremmalta erityisesti täydellisten hoitovasteiden osalta.

Idelalisibi tuotti hoitovasteen DELTA-tutkimuksessa 57 %:lle potilaista. Näistä täydellisiä vasteita oli 17 % ja toisessa tutkimuksessa 14 %. Siihen verrattuna mosunetutsumabin täydellisten vasteiden osuus (60 %) on kliinisesti merkittävä tulos. Idelalisibin vasteen kesto oli 12,5 kk ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) 11,0 kk. Mosunetutsumabin vasteen kesto taas oli 22,8 kk ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä 17,9 kk. Haittojen vertailun suhteen on syytä huomioida, että mosunetutsumabia annostellaan rajallinen määrä



syklejä, kun taas idelalisibi-hoitoa jatketaan sietämättömiin haittoihin tai taudin etenemiseen asti. Mosunetutsumabin yleisimmät haitat ovat lyhytaikaisia, kun taas idelalisibin haitat kestävät koko hoidon keston ajan (mediaani hoidon kesto 6,6 kk). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan infektioherkkyys jatkuu kummallakin lääkkeellä myös hoidon jälkeen. (1,14)

## 4 Kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutus

Kustannusvaikuttavuuden ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysimalliin, jossa mosunetutsumabi-hoitoa verrataan idelalisibi-hoitoon. Malli toimii myös budjettivaikutusmallina. Kuvaus myyntiluvan haltijan analyysien menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.6**. Lisäksi esitetään Fimean herkkyysanalyysia idelalisibi-hoidon kokonaiskustannuksista myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.3.1**).

Myyntiluvan haltija laati myös ositetun elinaikamallin, joka perustui heidän tekemäänsä epäsuoraan vertailuun. Epäsuoran vertailun rajoitteiden ja epäluotettavuuden takia myyntiluvan haltija ei kuitenkaan toimittanut ositettua elinaikamallia Fimealle. Myyntiluvan haltija teki oletuksen hoitojen samankaltaisuudesta ja arvioi kustannusvaikuttavuutta kustannusten minimointianalyysilla. Idelalisibi-hoidon kesto mallinnettiin ositetun elinaikamallin avulla.

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysin menetelmät on kuvattu lyhyesti **taulukossa 8**.

**Taulukko 8.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissa käytämistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa
Arvioitava lääkehoito	Mosunetutsumabi
Vertailuhoito	Idelalisibi
Lopputulokset	Kustannukset (€) Budjettivaikutus (€)
<b>Menetelmät</b>	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusten minimointianalyysi (€)




#### 4.1.1 Malli

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli yksinkertainen kustannusten minimointianalyysi. Kustannusten minimointianalyysi olettaa terveys- ja turvallisuushyödyt samankaltaisiksi verrattavien hoitojen kesken keskittyen ainoastaan kustannusten vertailuun. Myyntiluvan haltijan malli perustuu ankkuroimattomaan kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun.

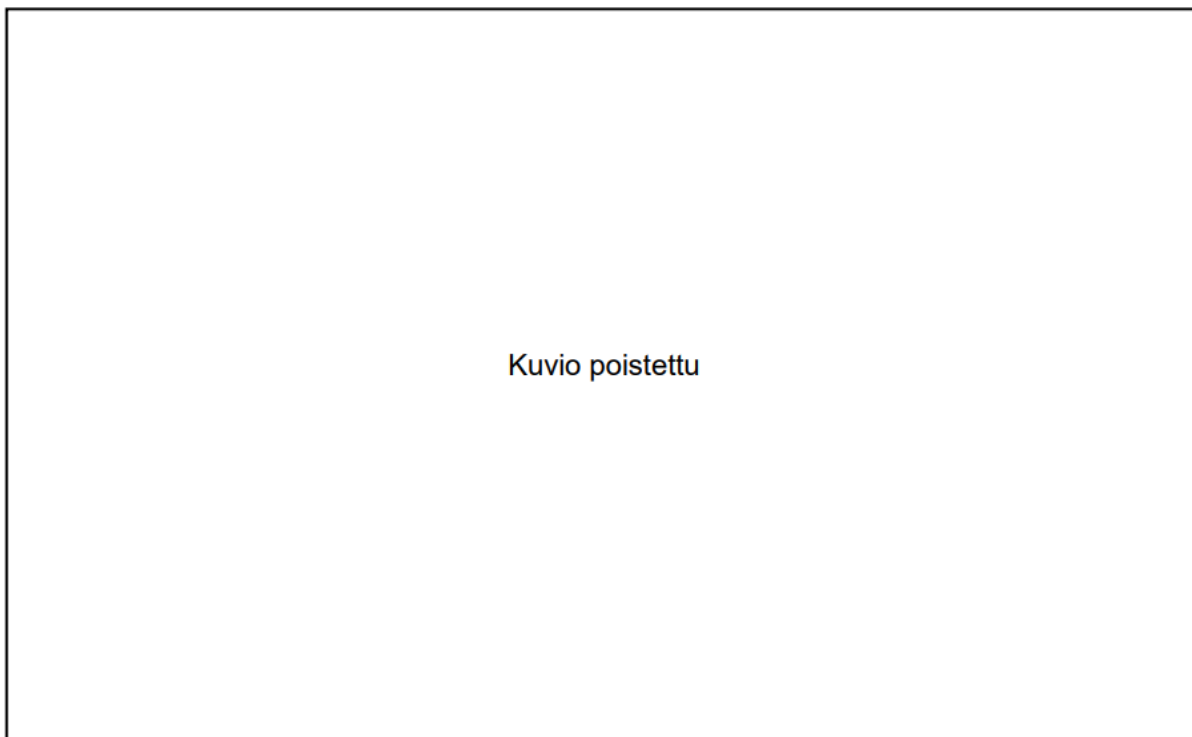
#### 4.1.2 Hoidon kesto

Mosunetutsumabi-hoidon keskimääräinen kesto arvioitiin GO29781-tutkimuksen havaintojen pohjalta. Myyntiluvan haltija ilmoitti hoidon keskimääräiseksi kestoksi 5,8 kuukautta. Tutkimuksen potilaista 59 % sai kahdeksan hoitosykliä mosunetutsumabia ja 12 % sai maksimimäärän eli 17 hoitosykliä. Alle kahdeksan sykliä sai 23 % potilaista ja 6 % potilaista sai yli kahdeksan, mutta alle 17 hoitosykliä mosunetutsumabia. (7,9)

Idelalisibi-hoidon kesto arvioitiin myyntiluvan haltijan laatiman ositetun elinaikamallin mukaan samaksi kuin mallinnuksesta saatu idelalisibin PFS-tulos. Idelalisibin PFS mallinnettiin mosunetutsumabin kaltaistetusta tutkimusdatasta. 



Idelalisibi-hoidon keskimääräiseksi kestoksi mallinnettiin 26,4 kuukautta. Vertailtavien hoitojen kestoaikaa kuvaavat jakaumat näkyvät **kuviossa 8**. Mosunetutsumabi on määräaikainen hoito ja tutkimusprotokollan mukaisesti potilaiden hoitovaste arvioitiin kuuden kuukauden kohdalla, minkä jälkeen he pystyivät jatkamaan hoitoa korkeintaan 12 kuukauteen asti. Idelalisibi-hoitoa taas jatketaan taudin etenemiseen tai kunnes ilmaantuu haittoja, joita ei voi hyväksyä. (9)



**Kuvio 8.** Hoitojen kestot vertailtavilla hoidoilla myyntiluvan haltijan analyysissa. (9)

## 4.2 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallissa otettiin huomioon lääke- ja annostelukustannukset. **Taulukossa 9** on esitetty mosunetutsumabin yksittäisten pakkausten ja mosunetutsumabi-annosten eri syklien kustannukset julkisin tukkuhinnoin [REDACTED]

**Taulukko 9.** Mosunetutsumabi-annosten kustannukset sykleittäin.

	Annostelu	Julkinen tukkuhinta (€)	[REDACTED] (€)
<b>Pakkauskoot</b>			
30 mg		7 327	[REDACTED]
1 mg		244	[REDACTED]
<b>Sykli</b>			
1.	3 x 1 mg + 2 x 30 mg	15 386	[REDACTED]
2.	2 x 30 mg	14 654	[REDACTED]
3. ja seuraavat syklit	1 x 30 mg	7 327	[REDACTED]
<b>Hoidon kustannus</b>			
Lääkekustannus, 8 sykliä		74 002	[REDACTED]

Myyntiluvan haltijan mallissa on laskettu lääke- ja annostelukustannukset kolmelle ensimmäiselle vuodelle mosunetutsumabin käyttöönoton jälkeen. Potilaiden oletettiin tulevan mosunetutsumabi-hoidon piiriin tasaisesti, yksi joka kuukausi. Analyysissä käytettiin lääkkeiden verottomia julkisia tukkuhintoja mosunetutsumabi-hoidolle, ja sen esilääkitykselle,

sekä verotonta vähittäismyyntihintaa idelalisibile. Lääkehävikkiä ei huomioitu mallissa ja esilääkityksessä otettiin huomioon halvimmat mahdolliset pakkauskoost. Mosunetutsumabi-hoidon annostelukustannukset olivat 405 € ensimmäisessä syklistä ja 135 € sitä seuraavissa sykleissä HUS Palveluhinnaston (2023) mukaan. Idelalisibi on suun kautta annettava valmiste, joten sillä ei ole annostelukustannuksia. (9)

Mosunetutsumabi-hoidon esilääkitys ja sen kustannukset on kuvattu **liitteessä 18**. Esilääkitys annettiin mallissa kaikille potilaille ensimmäisessä ja toisessa hoitosyklistä. Esilääkitys kustansi noin 19 € per infuusiokerta. (9)

#### 4.2.1 Potilaskohtaiset kustannukset

**Taulukossa 10** on esitetty mosunetutsumabi- ja idelalisibi-hoitosten kokonaiskustannukset myyntiluvan haltijan perusanalyysissä keskimääräisellä hoidon kestolla. **Liitteessä 19** on esitetty kokonaiskustannukset verrattuna idelalisibi-hoitoa (kesto 26,4 kuukautta) ja mosunetutsumabi-hoitoa (hoidon enimmäiskesto 17 sykliä).

**Taulukko 10.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset. Mosunetutsumabi-hoidon keskimääräinen kesto on 5,8 kuukautta ja idelalisibi-hoidon keskimääräinen kesto on 26,4 kuukautta.

	Mosunetutsumabi (€)	Idelalisibi (€) <sup>a</sup>	Erotus (€)
Lääkekustannukset julkisin tukkuhinnoin	77 360	91 710	-14 350
██████████	██████████	██████████	██████████
Annostelukustannukset	1 411	-	1 411
Esilääkitys	77	-	77
Kokonaiskustannus (julkisen tukkuhinta)	78 848	91 710	-12 862
██████████	██████████	██████████	██████████

<sup>a</sup> Idelalisibin hinta = veroton vähittäismyyntihinta.

### 4.3 Fimean herkkyyshanalyysit

Fimean arviointiryhmä piti myyntiluvan haltijan mallintamaa idelalisibi-hoidon kestoa (26,4 kuukautta) ylimitoitettuna. Tämän vuoksi myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysille tehtiin herkkyyshanalyysit. Kustannusten minimointianalyysin tulos on herkkä idelalisibi-hoidon kestolle, joten vertailuhoitojen kokonaiskustannusten hinta laskettiin kolmella eri idelalisibi-hoidon kestolla perustuen DELTA-tutkimuksen idelalisibi-hoidon PFS-mediaaniin (11,0 kk). DELTA-tutkimuksen idelalisibi-hoidon keston mediaani follikulaarista lymfoomaa sairastaville oli 6,5 kk, mutta Fimean arviointiryhmä päätti tehdä skenaarioanalyysit PFS-mediaaniin pohjautuen myyntiluvan haltijan malliin (14). PFS-mediaaniin lisättiin ensin 50 % (hoidon kesto 16,5 kk), toisena vaihtoehtona 75 % (19,25 kk) ja kolmantena 100 % (22,0 kk). Herkkyyshanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittamalla mallilla. Muilta osin myyntiluvan haltijan mallin menetelmät pidettiin samoina.

### 4.3.1 Fimean herkkyyssanalyysin tulokset

Fimean herkkyyssanalyysien tulokset vertailuhoitojen kokonaiskustannuksista eri hoitojen pituuksilla on esitetty **taulukossa 11**. Fimean skenaarioissa hoitojen kokonaiskustannukset ovat hyvin riippuvaisia hoitojen pituuksista, varsinkin idelalisibin kohdalla.

**Taulukko 11.** Yhteenveto Fimean herkkyyssanalyysien tuloksista. Analyyseissä verrattiin mosunetutsumabi-hoidon ja idelalisibi-hoidon kokonaiskustannuksia eri mittaisilla hoitojen pituuksilla. Kokonaiskustannusten erotukset on esitetty tulosmatriisina taulukon oikeassa alalaidassa.

			Hoito	Mosunetutsumabi (julkinen tukkuhinta)		[REDACTED]	
			Hoidon kesto	5,8 kk	17 sykliä <sup>a</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
			Kokonaiskustannus (€)	78 848	142 585	[REDACTED]	[REDACTED]
Hoito	Hoidon kesto	Kokonaiskustannus (€)	Erotus (€) <sup>b</sup>				
Idelalisibi	16,5 kk	57 319		21 529	85 267	[REDACTED]	[REDACTED]
Idelalisibi	19,25 kk	66 872		11 976	75 714	[REDACTED]	[REDACTED]
Idelalisibi	22,0 kk	76 425		2 423	66 161	[REDACTED]	[REDACTED]
Idelalisibi	26,4 kk	91 710		-12 862	50 876	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>a</sup> 11,7 kuukautta. Syklin pituus 21 päivää x 17 sykliä / (365,25 päivää / 12)

<sup>b</sup> Kokonaiskustannusten erotus: mosunetutsumabi - idelalisibi.

## 4.4 Potilasmääräarvio

### 4.4.1 Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio perustui kliinisen asiantuntijan mielipiteeseen ja Kelan tilastotietoon idelalisibin korvausmäärästä vuosilta 2020, 2021 ja 2022. ICD-10 diagnoosikoodin C82 (follikulaarinen lymfooma) perusteella 13 potilasta sai korvausta idelalisibi-hoidosta vuonna 2020, 12 potilasta vuonna 2021 ja viisi potilasta vuonna 2022. Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan suurin hoidollinen tarve mosunetutsumabille on potilailla, jotka eivät saa vastetta solunsalpaajahoidolle ja joille systeeminen hoito on tarpeellista. Myyntiluvan haltija arvioi, että mosunetutsumabille mahdollisesti soveltuvia potilaita ilmaantuisi vuosittain 10–20 henkilöä (noin 5–10 % ensilinjan hoitoa saaneista).

### 4.4.2 Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan todellinen potilasmäärä on lähempänä 10:tä kuin myyntiluvan haltijan arvion ylärajaa, koska hoidossa on sisäänottokriteerien mukaiset rajoitukset muun muassa yleistilalle, verenkuvalle ja maksa- sekä munuaisarvoille (Liite 2).

## 4.5 Budjettivaikutukset

### 4.5.1 Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio

Mosunetutsumabin budjettivaikutus on laskettu 12 potilaalle vuosittain. Potilaiden oletettiin tulevan tasaisesti hoidon piiriin, yksi kuukausittain. Tämä vastaa Kelan tilastotietoa niiden potilaiden määrästä, jotka ovat saaneet idelalisibi-hoidosta korvausta vuonna 2021. Budjettivaikutus laskettiin kolmen vuoden ajalta mosunetutsumabin käyttöönoton jälkeen.

Mosunetutsumabi-hoidon kokonaiskustannus kolmelta vuodelta silloin, kun kaikki potilaat hoidetaan mosunetutsumabilla olisi julkisella tukkuhinnalla noin 2,7 miljoonaa € [REDACTED]. Vastaava kokonaiskustannus idelalisibilla olisi noin 2,1 miljoonaa €. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä, jossa puolet potilaista hoidettaisiin mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla, mosunetutsumabin budjettivaikutus kolmelta vuodelta olisi noin 260 000 €, ollen siis keskimäärin noin 87 000 € vuodessa. [REDACTED]

Fimea teki herkkyysanalyysijä liittyen idelalisibi-hoidon kestoajaan. Idelalisibi-hoidon keston ollessa 16,5–22,0 kuukautta mosunetutsumabi-hoidon budjettivaikutus julkisella tukkuhinnalla laskettuna lisäsi kustannuksia kolmen vuoden aikana noin 360 000–520 000 €.

[REDACTED] Fimean herkkyysanalyysien tulokset on eritelty tarkemmin **taulukossa 12**.

**Taulukko 12.** Yhteenveto Fimean toteuttamista herkkyysanalyysistä, joissa tarkasteltiin idelalisibi-hoidon keston vaikutusta mosunetutsumabi-hoidon budjettivaikutukseen. Analyysissä käytettiin myyntiluvan haltijan toimittamaa mallia ja heidän arviotaan vuosittaisesta potilasmäärästä (12 potilasta).

Hoito (markkinaosuus)	Kustannukset, kolme vuotta (€) <sup>c</sup>		Kustannukset, yksi vuosi (€) <sup>c</sup>	
	Julkinen tukkuhinta	[REDACTED]	Julkinen tukkuhinta	[REDACTED]
Idelalisibi-hoidon kesto 16,5 kuukautta				
Mosunetutsumabi (50 %) <sup>a</sup>	2 140 395	[REDACTED]	713 465	[REDACTED]
Idelalisibi (100 %) <sup>b</sup>	1 618 815	[REDACTED]	539 605	[REDACTED]
Erotus	521 580	[REDACTED]	173 860	[REDACTED]
Idelalisibi-hoidon kesto 19,25 kuukautta				
Mosunetutsumabi (50 %) <sup>a</sup>	2 229 413	[REDACTED]	743 138	[REDACTED]
Idelalisibi (100 %) <sup>b</sup>	1 796 850	[REDACTED]	598 950	[REDACTED]
Erotus	432 563	[REDACTED]	144 188	[REDACTED]
Idelalisibi-hoidon kesto 22,0 kuukautta				
Mosunetutsumabi (50 %) <sup>a</sup>	2 305 403	[REDACTED]	768 468	[REDACTED]
Idelalisibi (100 %) <sup>b</sup>	1 948 831	[REDACTED]	649 610	[REDACTED]
Erotus	356 572	[REDACTED]	118 857	[REDACTED]

<sup>a</sup> Myyntiluvan haltijan oletus markkinaosuudesta, jossa vuosittaisesta potilasmäärästä puolet hoidetaan mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla.

<sup>b</sup> Oletettu nykytilanne, jossa kaikki vuosittaisesta potilasmäärästä hoidetaan idelalisibilla. Idelalisibin hinta = veroton vähittäismyyntihinta.

<sup>c</sup> Kokonaiskustannukset.

## 4.6 Pohdinta

Mosunetutsumabi-hoidon kustannusten minimointianalyysi perustui myyntiluvan haltijan tekemään epäsuoraan vertailuun. Epäsuora vertailu oli ankkuroimaton ja sen tuloksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta, joten sen tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina. Näin myös kustannusten minimointianalyysiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Myyntiluvan haltija teki mosunetutsumabin osalta kustannusten minimointianalyyseissä konservatiivisen oletuksen, jonka mukaan idelalisibi ja mosunetutsumabi ovat terveystaloudellisesti yhtäläiset. Perusteluihin hoitojen samankaltaisuudesta liittyy merkittävää epävarmuutta. Toisaalta myös kustannusvaikuttavuusmallin tulokset olisivat olleet epäluotettavia.

Fimean arviointiryhmän mukaan mosunetutsumabi-hoito ei ollut tulosten mukaan merkittävästi parempi kuin idelalisibi-hoito. Naiivin vertailun perusteella mosunetutsumabi tuotti hieman paremmat tulokset kuin idelalisibi, mutta kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa tulokset lähenevät toisiaan ja niillä on leveät luottamusvälit. Näin ollen Fimean arviointiryhmän mielestä myyntiluvan haltijan konservatiiviseen oletukseen vaikutusten samankaltaisuudesta liittyy merkittävää epävarmuutta.

Potilaskohtaiset kokonaiskustannukset mosunetutsumabi-hoidolle ovat myyntiluvan haltijan laskelman mukaan noin 79 000 € julkisilla tukkuhinnoilla laskettuna [REDACTED]. Idelalisibi-hoidon kokonaiskustannukset myyntiluvan haltijan mallinnuksen mukaan ovat noin 92 000 €. Fimean arviointiryhmä pitää myyntiluvan haltijan mallintamaa idelalisibi-hoidon kestoa ylimitoitettuna. Fimea teki herkkyyssanalyysejä vertailuhoidon potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista idelalisibi-hoidon kestoa muuttamalla. Idelalisibi-hoidon kokonaiskustannus olisi noin 57 000 € keston ollessa 16,5 kuukautta, noin 67 000 € 19,3 kuukaudella ja 76 000 € keston ollessa 22,0 kuukautta.

Myyntiluvan haltija arvioi mosunetutsumabi-hoidolle soveltuvien potilaiden vuosittaiseksi määräksi 10–20 potilasta vuosittain, mikä on noin 5–10 % potilasmäärästä, joka saa ensilinjan hoitoa follikulaariseen lymfoomaan. Laskelma perustui asiantuntijalausuntoon ja Kelan tilastodataan vuosina 2020–2022 follikulaarisen lymfoomaan hoitoon Kela-korvausta saaneista. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan todellinen potilasmäärä on lähempänä 10:tä kuin myyntiluvan haltijan arvion ylärajaa. Myyntiluvan haltija toteutti budjettivaikutusarvionsa 12 potilaalle vuonna 2021 idelalisibi-hoitoon Kela-korvausta saaneiden potilaiden mukaan.

Myyntiluvan haltijan kustannuslaskelmaan perustuva kolmen vuoden budjettivaikutusarvio mosunetutsumabille on 12 potilaalle noin 260 000 € skenaariossa, jossa puolet potilaista hoidetaan mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla. [REDACTED]

Mosunetutsumabi-hoidon kesto perustui GO29781-tutkimuksen tiedoista arvioituun keskimääräiseen hoidon keston. Idelalisibi-hoidon kesto mallinnettiin mosunetutsumabin kaltaistetun tutkimusdatan PFS-käyrää ekstrapoloimalla. Koska mallinnus myyntiluvan haltijan ositetussa elinaikamallissa perustui epäsuoraan vertailuun, pitää Fimean arviointiryhmä idelalisibin mallinnettua kestoa (26,4 kk) epäluotettavana ja ylimitoitettuna. Idelalisibi-hoidon PFS-mediaani oli DELTA-tutkimuksessa 11,0 kuukautta (14).

Fimea toteutti myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmista herkkyyssanalyysyjä, joissa idelalisibi-hoidon kesto oli 16,5; 19,3 tai 22,0 kuukautta. Näissä skenaarioissa mosunetutsumabi-hoidon budjettivaikutus julkisella tukkuehinnalla laskettuna lisäisi kustannuksia kolmen vuoden aikana noin 360 000–520 000 €. [REDACTED]

Fimean klinisen asiantuntijan mukaan follikulaarista lymfoomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa, voisivat saada ESMO:n suositusta seuraten lenalidomidi-hoitoa todennäköisemmin kuin idelalisibia (6). Lenalidomidia ei otettu mukaan tähän arviointiin eikä se ole Suomessa Kela-korvattava lääke follikulaarisen lymfooman hoidossa. Sen patentti raukesi huhtikuussa 2022.

## 5 Johtopäätökset

- Follikulaarinen lymfooma on B-soluista lähtöisin oleva imukudossyöpä. Suomessa todetaan noin 300 uutta tapausta vuosittain. Se on usein hidaskasvuinen ja nykyhoitojen avulla hyväennustein, vaikkakin levinneenä parantumaton tauti. Lähes puolet potilaista kuolee lymfooman etenemiseen.
- Tämä arviointi perustuu pääosin faasin 2 yksiaaraiseen avoimeen GO29781-monikeskustutkimukseen, jossa arvioitiin mosunetutsumabin vaikuttavuutta uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joita oli aiemmin hoidettu vähintään kahdella systeemisellä hoidolla.
- GO29781-tutkimuksen ensisijaisen analyysin seuranta-aika oli 18,3 kuukautta ja päivitetyn analyysin 28,3 kuukautta. Tutkimuksen tulosten mukaan 60 % potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen. Puolueettoman arviointiryhmän mukaan 80 % potilaista saavutti täydellisen tai osittaisen hoitovasteen. Ensisijaisessa analyysissä täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden vasteen keston mediaani oli 22,8 kuukautta.
- Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu päivitetystä analyysiajankohdassa. Ennen taudin etenemistä kuluneen elossaoloajan mediaani oli ensisijaisessa analyysissä 17,9 kuukautta ja päivitetystä analyysissä 24 kuukautta.
- GO29781-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät mosunetutsumabi-hoidosta muita enemmän.
- Kaikilla GO29781-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin hoidon aikana jonkinasteinen haittatapahtuma ja 70 %:lla havaittiin vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla ja vaikeita tai henkeä uhkaavia ilmeni noin puolella potilaista.
- Myyntiluvan haltija toteutti ankkuroimattoman epäsuoran vertailun mosunetutsumabin ja idelalisibin välillä. Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuora vertailu ja sen pohjalta myyntiluvan haltijan toteuttama kustannusten minimointianalyysi ovat korkeintaan suuntaa antavia koska toisiinsa verratut lääkehoidot, mosunetutsumabi ja idelalisibi, ovat erilaisia vaikutusmekanismeiltaan, kestoiltaan sekä haittaprofiililtaan. Näin ollen Fimean arviointiryhmän mielestä kustannusten minimointianalyysin oletus keskenään vertailtavien hoitojen terveysvaikutusten samankaltaisuudesta ei toteudu.
- Naiivissa vertailussa mosunetutsumabilla oli hieman paremmat tulokset kuin idelalisibilla, mutta kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa arvioidujen hoitojen välillä ei ollut eroa tuloksen leveän luottamusvälin vuoksi. Kuitenkin mosunetutsumabin täydellisen vasteen tulos oli kliinisesti merkittävästi parempi kuin idelalisibin.
- Myyntiluvan haltija arvioi mosunetutsumabilla tai idelalisibilla hoidettavien potilaiden vuosittaisen määrän olevan 12 potilasta. Mosunetutsumabi-hoidon potilaskohtaisiksi lääke- ja annostelukustannuksiksi julkisella tukkuhinnalla laskettuna tulisi noin 79 000 € [REDACTED] Mosunetutsumabi-hoidosta aiheutuisi siten kolmen vuoden jaksolla julkisella tukkuhinnalla laskettuna noin 260 000 € kustannusten lisäys skenaariossa, jossa puolet potilaista hoidettaisiin mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



## Lähteet

1. European Medicines Agency. Lunsumio: EPAR - Public Assessment Report. 2022 Apr [Cited 03/09/2023]. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
2. Aromaa-Häyhä A, Auvinen P, Marin K, et al. Follikulaarisen lymfooman muuttuva hoito. *Duodecim*. 2023;139(2):117–25.
3. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. [Viitattu 4.4.2023]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>.
4. Suomen Lymfoomaryhmä. Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus. 2023 Mar.
5. Terveystieteiden tutkimuskeskus (Palko). Obinututsumabi-lääke follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. 2018 Dec. <https://palveluvalikoima.fi/obinututsumabi-follikulaarinen-lymfooma>
6. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. March 2021;32(3):298–308. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.008
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. August 1, 2022;23(8):1055–65. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00335-7
8. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood*. November 15, 2022;140(Supplement 1):1467–70. DOI:10.1182/blood-2022-157691
9. Myyntiluvan haltija. Vastaus tietopyyntöön. 2023.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. March 3, 1993;85(5):365–76. DOI:10.1093/jnci/85.5.365
11. Webster K, Cashy J, Cella D. Measuring quality of life (QOL) in patients with non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). *Qual Life Res*. 2005;(14):1650.
12. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*. December 9, 2011;20(10):1727–36. DOI:10.1007/s11136-011-9903-x
13. Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, et al. P1126: Mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged  $<65$  and  $\geq 65$  years with relapsed/refractory follicular

- lymphoma and  $\geq 2$  prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *Hemasphere*. June 23, 2022;6:1016–7. DOI:10.1097/01.HS9.0000847372.57687.d4
14. Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, deVos S, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leuk Lymphoma*. April 16, 2021;62(5):1077–87. DOI:10.1080/10428194.2020.1855344
  15. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu>
  16. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood*. November 15, 2022;140(Supplement 1):1467–70. DOI:10.1182/blood-2022-157691
  17. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. July 10, 2014;124(2):188–95. DOI:10.1182/blood-2014-05-552729
  18. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(4):625–38. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>

# Liitteet

**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät mosunetutsumabin käyttöön hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 25.5.2023.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Julkaistu 31.5.2023
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Ei tietoa.
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Arviointi kesken.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Ei tietoa.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Ei tietoa.
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Arviointi kesken.
Ranska ( <a href="#">HAS</a> )	Ei tietoa.
Ruotsi ( <a href="#">NT-rådet</a> )	Arviointi kesken.
Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )	Arviointi tehty.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Arviointi kesken.
Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )	Ei tietoa.

**Liite 2.** GO29781-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (1).

## Key inclusion criteria

Patients had to meet the following criteria for study entry:

- Signed Informed Consent Form(s)
- Age  $\geq 18$  years
- ECOG Performance Status of 0 or 1
- History of one of the following histologically-documented hematologic malignancies that were expected to express the CD20 antigen, who had relapsed after or failed to respond to at least one prior systemic treatment regimen and for whom there was no available therapy expected to improve survival (e.g., standard chemotherapy, autologous SCT, CAR-T):

– Dose-Escalation:

Grades 1-3b FL; MZL (including splenic, nodal, and extra-nodal), transformed indolent NHL, Richter's transformation, DLBCL, PMBCL, SLL, or MCL

Patients with Richter's transformation who had an absolute lymphocyte count  $\geq 5000/\mu\text{L}$  were not eligible for enrollment in the NHL dose-escalation cohorts.

Burkitt lymphoma and lymphoplasmacytic lymphoma were not eligible diagnoses for enrollment into this study.

– Dose-Expansion:

Follicular lymphoma cohort: Grades 1-3a FL; patients had relapsed after or failed to respond to at least two prior lines of systemic therapy and had received prior treatment with an anti-CD20-directed therapy and an alkylating agent.

DLBCL/transformed FL cohort: patients had relapsed after or failed to respond to at least two prior systemic treatment regimens (including at least one prior regimen containing anthracycline, and at least one containing an anti-CD20-directed therapy).

Transformed FL was an eligible diagnosis for enrolment in the DLBCL cohort but had to be relapsed or refractory to standard therapies for transformed FL.

MCL cohort: patients had relapsed after or failed to respond to at least one prior treatment regimen containing a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. If BTK inhibitor had been received during participation in a clinical trial, patients had received treatment at a therapeutic dose level.

Richter's transformation cohort: Patients had relapsed after or failed to respond to at least one prior systemic treatment regimen. Patients had received anthracycline and an anti-CD20-directed therapy in prior treatment regimen(s).

- NHL patients only: had at least one bi-dimensionally measurable lesion (>1.5 cm in its largest dimension for nodal lesions, or >1.0 cm in its largest dimension for extranodal lesions by computerized tomography [CT] scan or MRI)

- Laboratory values as follows:

- Hepatic Function

AST and ALT  $\leq 3x$  the upper limit of normal (ULN) Total bilirubin  $\leq 1.5x$  ULN; patients with a documented history of Gilbert syndrome and in whom total bilirubin elevations were accompanied by elevated indirect bilirubin were eligible

- Hematologic Function

Platelet count  $\geq 75,000/mm^3$  without transfusion within 14 days prior to first dose of mosunetuzumab

absolute neutrophil count  $\geq 1000/mm^3$

Total hemoglobin  $\geq 10$  g/dL without transfusion within 21 days prior to first dose of mosunetuzumab

Patients who did not meet criteria for hematologic function because of extensive marrow involvement of NHL/CLL and/or disease-related cytopenias (e.g., immune thrombocytopenia) could be enrolled into the study after discussion with and confirmation by the Medical Monitor.

- Serum creatinine  $\leq$ ULN or estimated creatinine CL  $\geq 60$  mL/min by Cockcroft-Gault method or other institutional standard methods (e.g., based on nuclear medicine renal scan)

- *For women of childbearing potential:* agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive methods that resulted in a failure rate of <1% per year, and agreement to refrain from donating eggs, during the treatment period and for at least 3 months after the last dose of mosunetuzumab, 5 months after the last dose of atezolizumab (if applicable), and 3 months after the last dose of tocilizumab (if applicable), whichever was longer. *For men:* agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use a condom, and agreement to refrain from donating sperm.

### Key Exclusion Criteria

Patients who met any of the following criteria were to be excluded from study entry:

- Pregnant or lactating, or intending to become pregnant during the study or within 3 months after the last dose of mosunetuzumab, 5 months after the last dose of atezolizumab (if applicable), and 3 months after the last dose of tocilizumab (if applicable)
- Prior use of any monoclonal antibody, radioimmunoconjugate or antibody-drug conjugate within 4 weeks before first mosunetuzumab administration
- Prior treatment with systemic immunotherapeutic agents for which the mechanism of action involves T cells, including but not limited to cytokine therapy and anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapeutic antibodies, within 12 weeks or five half-lives of the drug, whichever was shorter, before first mosunetuzumab administration
- Treatment with any chemotherapeutic agent, or treatment with any other anti-cancer agent (investigational or otherwise) within 4 weeks or five half-lives of the drug, whichever was shorter, prior to first mosunetuzumab administration
- Treatment with radiotherapy within 2 weeks prior to the first mosunetuzumab administration. If patients had received radiotherapy within 4 weeks prior to the first mosunetuzumab administration, patients must have had at least one measurable lesion outside of the radiation field. Patients who had only one measurable lesion that was previously irradiated but subsequently progressed were eligible.
- Autologous SCT within 100 days prior to first mosunetuzumab administration
- Prior treatment with CAR-T therapy within 30 days before first mosunetuzumab administration
- Current eligibility for autologous SCT in patients with R/R DLBCL or R/R transformed FL
- Prior allogeneic SCT
- Prior solid organ transplantation
- History of autoimmune disease, including but not limited to myocarditis, pneumonitis, myasthenia gravis, myositis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, vascular thrombosis associated with antiphospholipid syndrome, Wegener's granulomatosis, Sjögren's syndrome, Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, vasculitis, or glomerulonephritis
- Patients with history of macrophage activation syndrome / hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
- Patients with history of confirmed progressive multifocal leukoencephalopathy

- History of severe allergic or anaphylactic reactions to monoclonal antibody therapy (or recombinant antibody-related fusion proteins)
- History of other malignancy that could have affected compliance with the protocol or interpretation of results
- Current or past history of CNS lymphoma
- Current or past history of CNS disease, such as stroke, epilepsy, CNS vasculitis, or neurodegenerative disease
  - Patients with a history of stroke who had not experienced a stroke or transient ischemic attack in the past 2 years and had no residual neurologic deficits as judged by the investigator were allowed.
  - Patients with a history of epilepsy who had no seizures in the past 2 years while not receiving any anti-epileptic medications were allowed in the expansion cohorts only.
- Significant cardiovascular disease such as New York Heart Association Class III or IV cardiac disease, myocardial infarction within the last 6 months, unstable arrhythmias, or unstable angina
- Significant active pulmonary disease (e.g., bronchospasm and/or obstructive pulmonary disease)
- Known active bacterial, viral, fungal, mycobacterial, parasitic, or other infection (excluding fungal infections of nail beds) at study enrollment, or any major episode of infection requiring treatment with IV antibiotics or hospitalization (relating to the completion of the course of antibiotics) within 4 weeks prior to first mosunetuzumab administration
- Known or suspected chronic active Epstein Barr Virus infection
- Recent major surgery within 4 weeks prior to first mosunetuzumab administration – Protocol-mandated procedures (e.g., tumour biopsies and bone marrow biopsies) were permitted.
- Positive serologic or polymerase chain reaction (PCR) test results for acute or chronic hepatitis B virus (HBV) infection
- Acute or chronic hepatitis C virus (HCV) infection – Patients who are positive for HCV antibody must be negative for HCV by PCR to be eligible for study participation.
- Positive serologic test results for human immunodeficiency virus (HIV) infection

Enrolment of patients with R/R NHL in Study GO29781 as well as grading of FL was based on local assessment of diagnosis only. Dose-expansion FL cohorts in Study GO29781 did not include patients with diagnosis of Grade 3B FL or transformed FL patients.

**Liite 3.** GO29781-tutkimuksen hoitoaiepopulaation (ITT) ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (1).

	<b>B11 FL RP2D-kohortti (n = 90)</b>
<b>Ikä vuosissa</b>	
mediaani (vaihteluväli)	60,0 (29-90)
18–65 vuotta, n (%)	62 (68,9)
> 65 vuotta, n (%)	28 (31,1)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>	
miehiä	55 (61,1)
naisia	35 (38,9)
<b>Etnisyys, n (%)</b>	
Valkoihoinen	74 (82,2)
Aasialainen	8 (8,9)
Tummaihoisen tai afroamerikkalainen	4 (4,4)
Amerikan tai Alaskan alkuperäisasukas	1 (1,1)
Useita	0
Ei tiedossa	3 (3,3)
<b>ECOG-toimintakykyluokka, n (%)</b>	
0	53 (58,9)
1	37 (41,1)
2	0
Aika diagnoosista tutkimuksen alkuun, mediaani kk (vaihteluväli)	82,2 (11–292)
<b>Ann Arbor-levinneisyysluokka, n (%)</b>	
I	5 (5,6)
II	16 (17,8)
III	25 (27,8)
IV	44 (48,9)
Suurikokoinen kasvain (> 6 cm), n (%)	31 (34,4)
Tutkijan määrittämä SPD (mm <sup>2</sup> ), mediaani (vaihteluväli)	3014 (234–15799)
<b>FLIPI riskiluokka, n (%)</b>	
matala (0,1 pistettä)	26 (28,9)
keskitaso (2 pistettä)	24 (26,7)
korkea (3–5 pistettä)	40 (44,4)
tuntematon	0
<b>Aiemmat hoitolinjat, n (%)</b>	
Mediaani	3,0 (2–10)
1	0
2	34 (37,8)
3	28 (31,1)
> 3	28 (31,1)
<b>Aikaisempi syöpälääkitys, n (%)</b>	

	<b>B11 FL RP2D-kohortti (n = 90)</b>
CD20-vasta-ainehoito	90 (100)
alkyloiva aine	90 (100)
autologinen kantasolusiirto	19 (21,1)
CAR-T-hoito	3 (3,3)
PI3K-estäjä	17 (18,9)
<b>Reagoimattomuus hoitoon</b>	
mikä tahansa aiempi hoitolinja	62 (68,9)
aiempi CD20-vasta-ainehoito	71 (78,9)
sekä CD20-vasta-ainehoito- että alkyloiva aine	48 (53,3)
Taudin uusiutuminen 24 kuukauden sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta, n (%)	47 (52,2)



**Liite 4. GO29781-tutkimuksen tavoitteet ja lopputulosmuuttujat. (1)**

Objectives	Endpoints/Outcome Measures
<p><b>Primary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To evaluate the safety, tolerability, and PK of mosunetuzumab in patients with R/R NHL<sup>a</sup> and CLL<sup>c</sup> as described below:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Administered intravenously (IV) as a single agent on a Cycle 1 non-fractionated dose schedule (Group A);<sup>a</sup></li> <li>– Administered IV as a single agent on a Cycle 1 step-up dose schedule (Group B);<sup>a</sup></li> <li>– Administered subcutaneously (SC) as a single agent on a Cycle 1 non-fractionated dose schedule (Group D);<sup>b</sup></li> <li>– Administered IV as a single agent on a Cycle 1 step-up dose schedule with concurrent administration of atezolizumab starting in Cycle 2 (Group E)<sup>b</sup></li> <li>– Administered SC as a single agent on a Cycle 1 step-up dose schedule (Group F)<sup>b</sup>.</li> </ul> </li> <li>• To determine the maximum tolerated dose (MTD) and dose-limiting toxicities (DLTs) of mosunetuzumab in patients with R/R NHL<sup>a</sup> and CLL<sup>c</sup> as described below:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Administered IV on a Cycle 1 non-fractionated dose schedule (Group A);<sup>a</sup></li> <li>– Administered IV on a Cycle 1 step-up dose schedule (Group B);<sup>a</sup></li> <li>– Administered SC on a Cycle 1 non-fractionated dose schedule (Group D);<sup>b</sup></li> <li>– Administered IV as a single agent on a Cycle 1 step-up dose schedule with concurrent administration of atezolizumab starting in Cycle 2 (Group E);<sup>b</sup></li> <li>– Administered SC as a single agent on a Cycle 1 step-up dose schedule (Group F).<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• To identify, on the basis of safety, PK, and pharmacodynamic data, the recommended Phase II dose(s) and schedule(s) of mosunetuzumab as a single agent<sup>a</sup> and in combination with atezolizumab<sup>a</sup> in patients with R/R NHL<sup>a</sup> and for CLL<sup>c</sup></li> <li>• To evaluate the efficacy of mosunetuzumab using a Cycle 1 step-up dosing schedule as a single agent (Group B)<sup>a</sup> and in combination with atezolizumab (Group E)<sup>b</sup> in patients with R/R DLBCL and transformed FL and patients with R/R FL, as measured by Independent Review Facility (IRF)-assessed complete response (CR) rate according to standard NHL response criteria.</li> </ul>	<p><b>Primary safety and tolerability outcome measures:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The safety and tolerability of mosunetuzumab was assessed using the following primary safety outcome measures:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Incidence and nature of DLTs when mosunetuzumab was given as a single agent IV or SC.</li> <li>– Incidence and nature of DLTs when mosunetuzumab was given in combination with atezolizumab.</li> </ul> </li> <li>• Safety and tolerability were additionally assessed using the following secondary safety outcome measures:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Incidence, nature, and severity of AEs</li> <li>– Incidence of CRS (per Lee 2014 grading criteria), as well as interventions for CRS.</li> <li>– Incidence of AEs leading to mosunetuzumab dose modifications</li> <li>– Changes in vital signs and clinical laboratory values</li> <li>– Incidence of ECG abnormality</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Primary pharmacokinetic outcome measures:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The following PK parameters were derived from the serum concentration–time profiles of mosunetuzumab following administration, when appropriate as data allowed:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Total exposure (area under the concentration–time curve [AUC])</li> <li>– Maximum serum concentration (C<sub>max</sub>)</li> <li>– Minimum serum concentration (C<sub>min</sub>)</li> <li>– Clearance (CL)</li> <li>– Volume of distribution at steady state (V<sub>ss</sub>)</li> </ul> </li> </ul> <p>Serum trough and maximum concentrations for atezolizumab and tocilizumab, where applicable, were to be summarized, as appropriate and as data allowed. Compartmental, non-compartmental, and/or population methods may be considered. Other parameters, such as accumulation ratio, t<sub>1/2</sub>, and dose proportionality, may also be calculated.</p> <p><b>Primary Efficacy Endpoint (for the R/R FL Expansion Cohort and R/R DLBCL and trFL Expansion Cohort, at Group B RP2D)</b></p> <p>The primary efficacy endpoint was IRF-assessed CR rate, defined as the proportion of patients whose best overall response was a CR based upon IRF assessment using standard criteria for NHL (Cheson et al. 2007).</p>

Objectives	Endpoints/Outcome Measures
<p><b>Secondary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To assess the incidence of anti-drug antibodies (ADAs) to mosunetuzumab and atezolizumab (when given in combination with mosunetuzumab), and their relationship to relevant clinical outcomes</li> <li>Where evaluation of efficacy of mosunetuzumab as single agent and in combination with atezolizumab was not a primary objective as described above, to make a preliminary assessment of the anti-tumor activity of mosunetuzumab, as a single agent<sup>a</sup> and in combination with atezolizumab<sup>b</sup>, in patients with R/R NHL<sup>a</sup> and CLL<sup>c</sup></li> <li>To assess impact of treatment- and disease-related symptoms on health-related quality of life (HRQoL) and health status according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-Lym) subscale, and the EuroQol 5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L) questionnaire in the NHL expansion cohorts<sup>a</sup>.</li> </ul>	<p><b>Secondary Safety Outcome Measure:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety and tolerability were additionally assessed using the following secondary safety outcome measures:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence of ADAs against mosunetuzumab and their relationship to clinical outcomes</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Secondary Efficacy Endpoints (for the R/R FL and R/R DLBCL and trFL Expansion Cohorts at Group B RP2D):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigator-assessed CR rate, defined as the proportion of patients whose best overall response was a CR based upon investigator assessment using standard criteria for NHL (Cheson et al. 2007).</li> <li>ORR, defined as the proportion of patients whose best overall response was a PR or CR using standard criteria for NHL (Cheson et al. 2007). ORR was assessed by the IRF and by the investigator.</li> <li>Duration of complete response, defined as the time from the initial occurrence of a documented CR until documented disease progression or death due to any cause, whichever occurred first. Duration of complete response was assessed by the IRF and by the investigator, using standard criteria for NHL.</li> <li>Duration of response, defined as the time from the initial occurrence of a documented PR or CR until documented disease progression or death due to any cause, whichever occurred first. Duration of response was assessed by the IRF and by the investigator, using standard criteria for NHL.</li> <li>PFS, defined as the time from the first study treatment to the first occurrence of disease progression or death from any cause, whichever occurred first. PFS was assessed by the IRF and by the investigator, using standard criteria for NHL.</li> <li>OS, defined as the time from the first study treatment to the date of death from any cause.</li> </ul> <p><b>Secondary Patient-Reported Outcome Measures:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The HRQoL and health status measures that were used in NHL expansion cohorts to evaluate PROs are as follows:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Summary statistics and change from baseline in HRQoL based on EORTC QLQ-C30</li> <li>Summary statistics and change from baseline in disease-related symptoms based on the FACT-Lym subscale</li> <li>Descriptive results of the EQ-5D-5L data during patients' participation in the study.</li> </ul> </li> </ul>

ADA = anti-drug antibody; AE = adverse event; AUC = area under the concentration-time curve; CL = clearance; CLL = chronic lymphocytic leukemia; Cmax = maximum serum concentration; Cmin = minimum serum concentration; CR = complete response; CRS = cytokine release syndrome; CSR = clinical study report; DLT = dose-limiting toxicity; ECG = electrocardiogram; IRF = independent review facility; IV = intravenous; MTD = maximum tolerated dose; NHL = non-Hodgkin's Lymphoma; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PK = pharmacokinetic(s); PFS = progression-free survival; PR = partial response; PRO = patient-reported outcome; RP2D = recommended Phase II dose; SC = subcutaneous.

<sup>a</sup> Results reported in this interim CSR for mosunetuzumab IV monotherapy.

<sup>b</sup> Will be reported subsequently.

**Liite 5.** GO29781-tutkimusta varten ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden kohortille. (7)

Alaryhmä	Ryhmittely
Ikä	Alle 65-vuotta, tasan tai yli 65-vuotta
Sukupuoli	Mies, nainen
Etnisyys	Latinalaisamerikkalainen, muu kuin latinalaisamerikkalainen, ei määritelty tai ei tiedossa, valkoinen, musta/afroamerikkalainen, aasialainen, alkuperäisasukas, useita, ei tiedossa
Kehonpainoindeksi	Pienempi kuin mediaani, tasan tai suurempi kuin mediaani
ECOG-toimintakykyluokka <sup>a</sup>	Nolla, tasan tai suurempi kuin yksi
CD20-antigeenin esiintyvyys	Positiivinen, negatiivinen
Aiempien hoitolinjojen määrä	Kaksi, kolme tai enemmän
Viimeisimmän hoitolinjan jälkeen sairaus uusiutunut tai se ei reagoanut hoitoon	Hoitoon reagoimaton, hoitoon reagoiva
Aiempi CAR-T hoito	Kyllä, ei
Aiemman CD20-vasta-aine hoidon jälkeen sairaus uusiutunut tai se ei reagoanut hoitoon	Hoitoon reagoimaton, hoitoon reagoiva
Aika viimeisimmästä CD20-vasta-aine hoidosta	Kolme kuukautta tai vähemmän, enemmän kuin kolme kuukautta
Aiempaan CD20-vasta-aineen ja alkyloivan aineen yhdistelmähoitoon reagoimaton (kahteen hoitoon reagoimaton)	Kyllä, ei
Aiemman alkyloivalla aineella hoidon jälkeen sairaus uusiutunut tai se ei reagoanut hoitoon	Hoitoon reagoimaton, hoitoon reagoiva
Aiemman PI3K-estäjä hoidon jälkeen sairaus uusiutunut tai se ei reagoanut hoitoon	Hoitoon reagoimaton, hoitoon reagoiva
Taudin uusiutuminen 24 kuukauden sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta (POD24)	Kyllä, ei
FLIPI-riskiluokka <sup>b</sup>	Matala (0–1), keskikorkea (2), korkea (3–5)
Suurikokoinen kasvain (yli 6 cm)	Kyllä, ei
EZH2 mutaatio	Mutatoitunut, ei mutaatiota
Saanut aiemmin rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmähoitoa	Kyllä, ei

<sup>a</sup> European Cooperative Oncology Group

<sup>b</sup> Follicular Lymphoma International Prognostic Index

**Liite 6.** GO29781-tutkimuksen follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden alaryhmäanalyysin ominaispiirteet ikäryhmittäin: alle 65-vuotiaat ja vähintään 65-vuotiaat (data cut-off 27.08.2021). (13)

	Alle 65-vuotiaat (n = 60)	Vähintään 65- vuotiaat (n = 30)
<b>Ikä vuosissa</b>		
Mediaani (vaihteluväli)	56 (29–64)	71 (65–90)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>		
Naisia	19 (32)	16 (53)
<b>ECOG-toimintakykyluokka, n (%)</b>		
0	36 (60)	17 (57)
1	24 (40)	13 (43)
<b>Ann Arbor-levinneisyysluokka, n (%)</b>		
I/II	12 (20)	9 (30)
III/IV	48 (80)	21 (70)
<b>FLIPI riskiluokka, n (%)</b>		
Matala-keskitaso (0–1)	36 (60)	14 (47)
Korkea (3–5)	24 (40)	16 (53)
<b>Aiemmat hoitolinjat, n (vaihteluväli)</b>		
Mediaani	3 (2–10)	3 (2–8)
<b>Hoitoon reagoimaton aiemmassa hoitolinjassa</b>		
CD20-vasta-aine	48 (80)	23 (77)
CD20-vasta-aine ja alkyloiva aine (kahteen hoitoon reagoimaton)	35 (58)	13 (43)
Taudin eteneminen alle 24 kk:n kuluessa ensimmäisestä systeemisestä hoidosta, n (%)	36 (60)	11 (37)
<b>Mosunetutsumabi hoitosyklar määrät</b>		
Mediaani (vaihteluväli)	8 (1–17)	8 (2–17)
<b>Hoitosyklar määrät luokittain, n (%)</b>		
< 8	18 (30)	3 (10)
8	32 (53)	21 (70)
9–16	4 (7)	1 (3)
17	6 (10)	5 (17)
<b>Mosunetutsumabi-hoidon intensiteetti</b>		
Hoidon intensiteetti, %	99	98
Osuus potilaista, joiden hoidon intensiteetti oli > 90 %, n (%)	49 (82)	24 (80)
<b>Hoidon kestoajat, kuukaudet</b>		
Mediaani	4,9	5,1



	Alle 65-vuotiaat (n = 60)	Vähintään 65- vuotiaat (n = 30)
<b>Tutkimuksen jatkaminen/keskeyttäminen, n (%)</b>		
Jatkoi hoitojakson loppuun asti	30 (50)	24 (80)
Keskeytti hoitojakson	30 (50)	6 (20)
<b>Hoidon keskeyttämisen syyt, n (%)</b>		
Sairauden eteneminen (PD)	21 (35)	4 (13)
Haittatapahtuma	3 (5)	1 (3)
Muu	6 (10) <sup>a</sup>	1 (3) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hoitavan lääkärin päätös (n = 3), toisen syöpähoidon aloittaminen (n = 2), potilaan omatoiminen vetäytyminen tutkimuksesta (n = 1)

<sup>b</sup> Hoitavan lääkärin päätös (n = 1)

**Liite 7.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun systemaattisen kirjallisuuskatsauksen haun vuokaavio. (9)

Kuvio poistettu

**Liite 8.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun kirjallisuuskatsauksen haun viisi valikoitua tutkimusta idelalisibi-hoidosta follikulaarisen lymfooman hoidossa. (9)

Tutkimus	Sisäänotto-kriteerit	Populaatio	Interventio	Mediaani seuranta-aika, kk	Lopputulomuuttujat
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DELTA (Gopal 2014, 2017, Salles 2017, Wagner 2021)</li> <li>○ Faasin II avoin yksihaarainen tutkimus</li> <li>○ 41 keskusta Yhdysvalloissa ja Euroopassa</li> <li>○ Huhtikuu 2011 - lokakuu 2021</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B-solu indolentti NHL (FL taso 1-3a)</li> <li>• ≥2 aiempaa hoitolinjaa</li> <li>• Reagoimaton hoitoon rituksimabilla ja alkyloivalla aineella</li> <li>• Karnofsky PS ≥60</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekoite 3L+, jossa FL alaryhmä</li> <li>• Kokonais-N: 125</li> <li>• FL N (%) 72 (58)</li> <li>• tutkimuspopulaatiossa kaikki potilaat, jotka saivat ainakin yhden lääkeannoksen</li> </ul>	Idelalisibia 150 mg x 2 suun kautta kunnes progressio, kuolema tai hyväksymätön toksisuus	39,5 (1,2–78,3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR, CR, PR</li> <li>• TEAE</li> <li>• kolmannen asteen TEAE</li> <li>• Lopetus haitan takia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eyre 2017</li> <li>○ Retrospektiivinen</li> <li>○ 46 tutkimuskeskusta Iso-Britanniassa</li> <li>○ Tammikuu 2015 -Elokuu 2016</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR FL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL 2L+</li> <li>• Kokonais-N: 79</li> </ul>	Idelasibia 150 mg x 2 suun kautta	6,1 (0,1–18,8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR, CR, PR</li> <li>• TEAE</li> <li>• Lopetus haitan takia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Robert 2017</li> <li>○ Retrospektiivinen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR FL ilman transformaatiota</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL 3L+</li> <li>• Kokonais-N: 24</li> </ul>	Idelalisibia 150 mg x 2 suun kautta kunnes progressio tai toksisuus	23 (20–24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediaani OS</li> <li>• Mediaani PFS</li> <li>• ORR, CR, PR</li> <li>• Lopetus haitan takia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sancho 2019</li> <li>○ Retrospektiivinen</li> <li>○ 20 tutkimuskeskusta Espanjassa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR FL</li> <li>• ≥2 aiempaa hoitolinjaa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL 3L+</li> <li>• Kokonais-N: 43</li> </ul>	Idelalisibia pelastushoitona	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR, CR</li> <li>• TEAE</li> <li>• Asteen 3 TEAE</li> <li>• Lopetus haitan takia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZEUS (Gyan 2021)</li> <li>○ Prospektiivinen yksihaarainen tutkimus</li> <li>○ Eurooppa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idelalisibilla hoidetut RR FL-potilaat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL 2L+</li> <li>• Kokonais-N: 257</li> <li>• 3L+ N 173</li> </ul>	Idelalisibi: 71,5 % sai 150 mg, 24,8 % sai 150 mg + 100 mg, 3,7 % sai 100 mg	9,8 (5,2–19,3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR, CR</li> <li>• Asteen 3/4 haitat</li> <li>• lopetus haitan takia</li> </ul>

**Liite 9.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun GO29781- ja DELTA-tutkimusten potilaspopulaatioiden ominaispiirteiden lähtöarvot ennustetekijöissä. (9)

Potential prognostic factor	Mosunetuzumab G029781	Idelalisib DELTA
Number of previous therapies, median (range) and proportion of patients with number of prior lines, n (%)	3.0 (2 to 10)	4 (2 to 12)
Double refractoriness to both an anti-CD20 containing regiment and an alkylating agent, n (%)	48 (53.33)	100% assumed from trial inclusion criteria
Refractory to rituximab, n (%)	71 (78.89) (Refractory to anti-CD20 mAb therapy)	72 (100)
Refractory to last prior therapy, n (%)	62 (68.89) (Failure to respond to previous treatment or progression within 6 months)	62 (86.1) (Failure to respond to previous treatment or progression within 6 months)
Early relapse status (progression of disease within 24 months), n (%)	47 (52.22) (Progression of disease within 24 months from start of 1L therapy)	37 (51.4) (Progression of disease within 24 months from start of 1L chemo-immunotherapy)
Duration of prior response/time in previous remission/time since completion of last therapy, median (range)	203.5 (15 to 2,717) days since last therapy	4.3 (0.7 to 39.1) months
Prior ASCT, n (%)	19 (21.11)	12 (16.7)
Bulky disease, n (%)	•>6 cm: 31 (34.44) •>7 cm: 16 (17.78) •>10 cm: 2 (2.22)	≥7 cm: 16 (22.2)
Size of largest lymph node, median (range) and/or mean (SD) mm	49.5 (18 to 153) 52 (23)	45 (20 to 172)
FLIPI risk group (low (0-1), intermediate (2), high (3-5)), n (%)	•Low: 26 (28.89) •Intermediate: 24 (26.67) •High: 40 (44.44)	•Low: 15 (21) •Intermediate: 18 (25) •High: 39 (54)
Age, median (range) and/or mean (SD)	60 (29 to 90) 60 (11.95)	62 (33 to 84)
Disease stage, n (%) (Ann Arbor stage)	•I: 5 (5.56) •II: 16 (17.78) •III: 25 (27.78) •IV: 44 (48.89)	•I: 2 (1.6) •II: 10 (9.6) •III: 17 (19.2) •IV: 43 (69.6)
High LDH, N (%)	35 (38.89)	21 (29.2) (≥234 U/L)

Bone marrow involvement	4 (4.4)	NR
Haemoglobin level (low: <12 [or 12.5] g/d)	37 (41.11)	NR
B symptoms, n (%)	13 (14.44)	NR
ECOG PS, n (%)	•0: 53 (58.89) •1: 37 (41.11)	•0: 31 (43.1) •1: 35 (48.6) •2: 6 (8.3)

**ASCT**: autologous stem cell transplant, **NR**: not reported, **SD**: standard deviation.



**Liite 10.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun tulokset verrattaessa mosunetutsumabi-hoitoa idelalisibi-hoitoon. (9)

	Perusanalyysi, HR (95 % LV) / OR (95 % LV)	Skenaarioanalyysi, HR (95 % LV) / OR (95 % LV)
<b>Kokonaiselossaoloaika, OS</b>	HR	HR
Painottamaton Cox-malli	██████████	██████████
Painotettu Cox-malli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani (95 % persenttiili LV) painotettu Cox-malli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani HR (95 % Bca LV) painotettu Cox-malli	██████████	██████████
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä, PFS</b>	██████████	██████████
Painottamaton Cox-malli	██████████	██████████
Painotettu Cox-malli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani (95 % persenttiili LV) painotettu Cox-malli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani HR (95 % Bca LV) painotettu Cox-malli	██████████	██████████
<b>Kokonaisvaste, ORR</b>	██████████	██████████
Painottamaton logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani (95 % persenttiili LV) painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani HR (95 % Bca LV) painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
<b>Täydellinen vaste, CR</b>	██████████	██████████
Painottamaton logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani (95 % persenttiili LV) painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani HR (95 % Bca LV) painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
<b>Keskeyttäminen haittatapahtumien vuoksi</b>	██████████	██████████
Painottamaton logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani (95 % persenttiili LV) painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████
Bootstrap mediaani HR (95 % Bca LV) painotettu logistinen regressiomalli	██████████	██████████

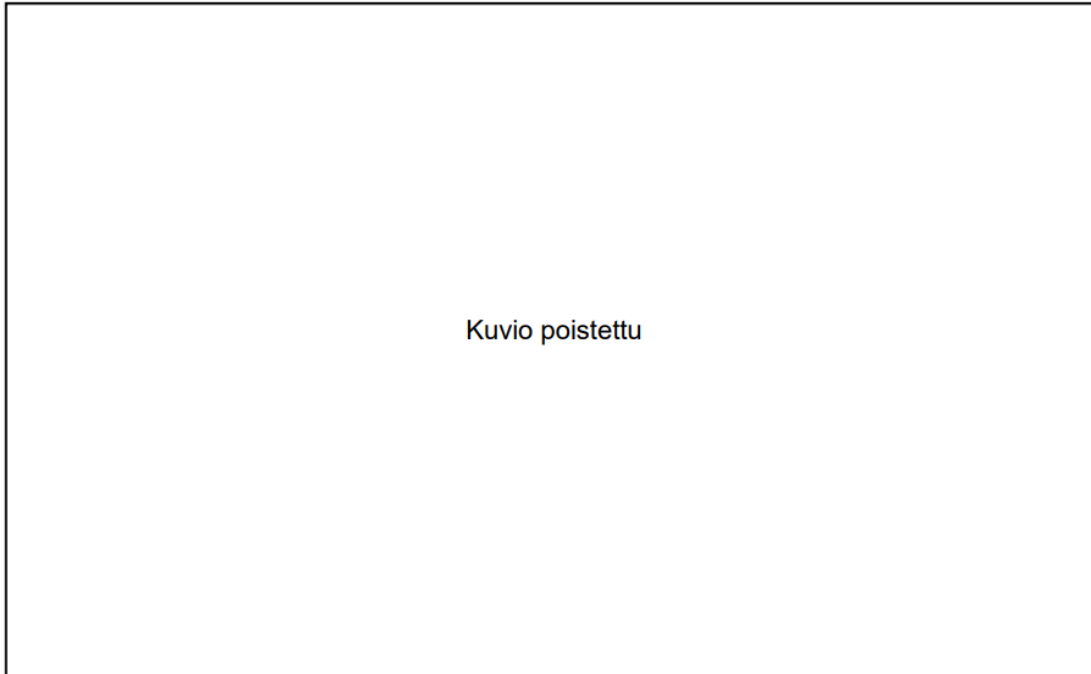
HR: Riskitihyysuhde; OR: Vetosuhte; Bca: Harhakorjattu ja kiihdytetty bootstrapping-otanta; LV: Luottamusväli

**Liite 11.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun kaltaistetun ja naiivin analyysin tulosten tiivistelmä. (9)

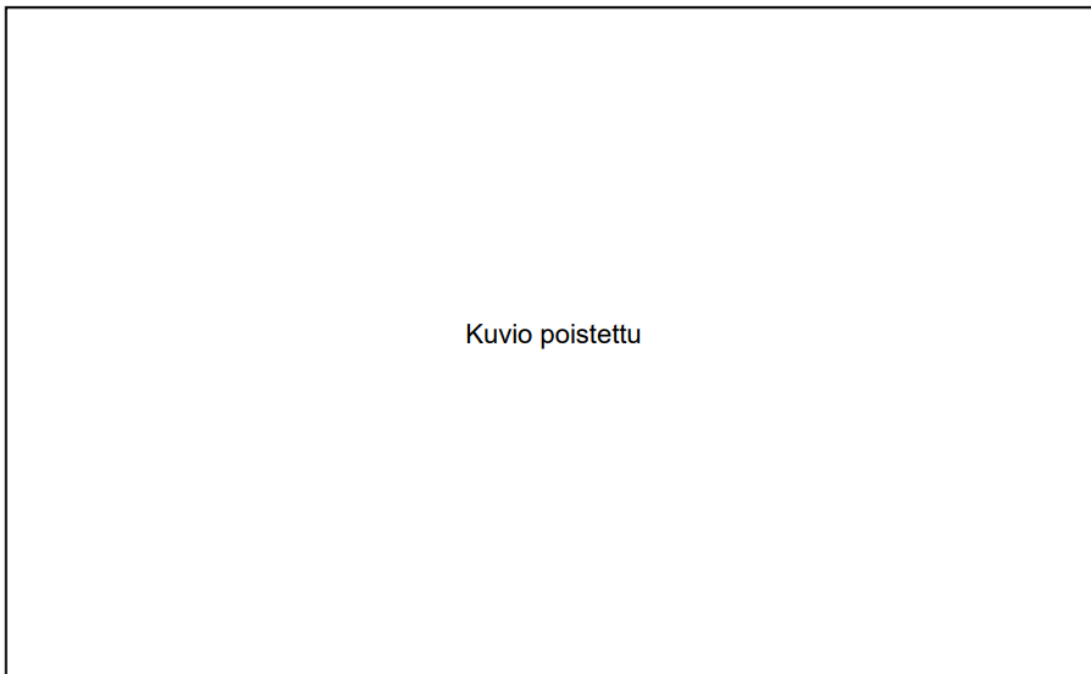
Comparator (Source of data & any limitations)	Mosunetuzumab cohort details and ESS after matching (absolute numbers)	Covariates used in base case analysis	Method for estimating HR/OR	Base-case MAIC results for the comparison of mosunetuzumab versus comparator				
				OS (HR)	PFS (HR)	ORR (OR)	CR (OR)	Discontinuation due to AEs (OR)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Liite 12.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun skenaarioanalyysin Kaplan-Meier-kuvaajat verrattaessa mosunetutsumabi- ja idelalisibi-hoitoja. (9)

**Liite 12a** Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrät skenaarioanalyysissa.



**Liite 12b** Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrät skenaarioanalyysissa.



**Liite 13.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun potilasominaisuudet kaltaistetuissa ja kaltaistamattomissa potilaskohorteissa. (9)



**Liite 14.** GO29781-tutkimuksessa esiintyneet yleisimmät haittatapahtumat, joita esiintyi > 10 %:lla tutkimusväestöstä, luokittain ja haittatapahtuman mukaan (data cut-off 27.08.2021) (1).

Yleisimmät haittatapahtumat	B11 RPD2 (n = 218) n (% potilaista)		B11 FL RP2D (n = 90) n (% potilaista)			
	Hoidon aikana ilmenneet tapahtumat		Hoidon aikana ilmenneet tapahtumat		Hoitoon liittyvät tapahtumat <sup>d</sup>	
	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>134 (61,5)</b>	<b>7 (3,2)</b>	<b>58 (64,4)</b>	<b>1 (1,1)</b>	<b>36 (40,0)</b>	<b>0</b>
Väsymys	70 (32,1)	2 (0,9)	33 (36,7)	0	16 (17,8)	0
Kuume	53 (24,3)	4 (1,8)	26 (28,9)	1 (1,1)	17 (18,9)	0
Perifeerinen ödeema	30 (13,8)	0	10 (11,1)	0	-	-
Vilunväristykset	23 (10,6)	1 (0,5)	12 (13,3)	1 (1,1)	-	-
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	<b>120 (55,0)</b>	<b>8 (3,7)</b>	<b>53 (58,9)</b>	<b>2 (2,2)</b>	<b>20 (22,2)</b>	<b>0</b>
Ripuli	38 (17,4)	0	15 (16,7)	0	-	-
Ummetus	36 (16,5)	0	16 (17,8)	0	-	-
Pahoinvointi	38 (17,4)	1 (0,5)	15 (16,7)	0	-	-
Vatsakipu	25 (11,5)	2 (0,9)	9 (10,0)	1 (1,1)	-	-
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<b>114 (52,3)</b>	<b>53 (24,3)</b>	<b>49 (54,4)</b>	<b>25 (27,8)</b>	<b>19 (21,1)</b>	<b>11 (12,2)</b>
Hypofosfatemia	49 (22,5)	32 (14,7)	24 (26,7)	15 (16,7)	11 (12,2)	10 (11,1)
Hypokalemia	34 (15,6)	4 (1,8)	17 (18,9)	2 (2,2)	-	-
Hypomagnesemia	29 (13,3)	0	11 (12,2)	0	-	-
<b>Infektiot</b>	<b>102 (46,8)</b>	<b>31 (14,2)</b>	<b>46 (51,1)</b>	<b>15 (16,7)</b>	<b>10 (11,1)</b>	<b>6 (6,7)</b>
Ylähengitysteiden infektio	21 (9,6)	3 (1,4)	8 (8,9)	2 (2,2)	-	-
Virtsatieinfektio	15 (6,9)	3 (1,4)	9 (10,0)	1(1,1)	-	-
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<b>123 (56,4)</b>	<b>5 (2,3)</b>	<b>58 (64,4)</b>	<b>4 (4,4)</b>	<b>44 (48,9)</b>	<b>4 (4,4)</b>
Ihottuma	42 (19,3)	2 (0,9)	14 (15,6)	1 (1,1)	12 (13,3)	1 (1,1)
Kutina	31 (14,2)	0	19 (21,1)	0	15 (16,7)	0
Kuiva iho	27 (12,4)	0	14 (15,6)	0	-	-
Ihon kuoriutuminen	13 (6,0)	0	9 (10,0)	0	-	-
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<b>99 (45,4)</b>	<b>5 (2,3)</b>	<b>41 (45,6)</b>	<b>3 (3,3)</b>	<b>41 (45,6)</b>	<b>3 (3,3)</b>
Sytokiinioireyhtymä (Lee 2014) <sup>a</sup>	93 (42,7)	4 (1,8)	41 (45,6)	3 (3,3)	41 (45,6)	3 (3,3)
Sytokiinioireyhtymä (ASTCT 2019) <sup>b</sup>	86 (39,4)	6 (2,8)	40 (44,4)	2 (2,2)	40 (44,4)	2 (2,2)
<b>Hermosto</b>	<b>86 (39,4)</b>	<b>6 (2,8)</b>	<b>49 (54,4)</b>	<b>2 (2,2)</b>	<b>25 (27,8)</b>	<b>1 (1,1)</b>

Yleisimmät haattatapahtumat	B11 RPD2 (n = 218) n (% potilaista)		B11 FL RP2D (n = 90) n (% potilaista)			
	Hoidon aikana ilmenneet tapahtumat		Hoidon aikana ilmenneet tapahtumat		Hoitoon liittyvät tapahtumat <sup>d</sup>	
Päänsärky	44 (20,2)	1 (0,5)	28 (31,1)	1 (1,1)	10 (11,1)	0
Huimaus	21 (9,6)	0	9 (10,0)	0	-	-
<b>Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina</b>	<b>84 (38,5)</b>	<b>10 (4,6)</b>	<b>40 (44,4)</b>	<b>4 (4,4)</b>	<b>11 (12,2)</b>	<b>1 (1,1)</b>
Yskä	33 (15,1)	0	16 (17,8)	0	-	-
<b>Veri- ja imunestejärjestelmä</b>	<b>70 (32,1)</b>	<b>55 (25,2)</b>	<b>27 (30,0)</b>	<b>25 (27,8)</b>	<b>19 (21,1)</b>	<b>18 (20,0)</b>
Neutropenia	40 (18,3)	35 (16,1)	18 (20,0)	17 (18,9)	14 (15,6)	13 (14,4)
Anemia	33 (15,1)	18 (8,3)	12 (13,3)	7 (7,8)	-	-
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<b>70 (32,1)</b>	<b>5 (2,3)</b>	<b>37 (41,1)</b>	<b>2 (2,2)</b>	<b>15 (16,7)</b>	<b>0</b>
Selkäkipu	17 (7,8)	1 (0,5)	9 (10,0)	1 (1,1)	-	-
Nivelkipu	15 (6,9)	0	10 (11,1)	0	-	-
<b>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</b>	<b>78 (35,8)</b>	<b>37 (17,0)</b>	<b>33 (36,7)</b>	<b>15 (16,7)</b>	<b>18 (20,0)</b>	<b>10 (11,1)</b>
Alaniiniaminotransferaasi arvot koholla	23 (10,6)	10 (4,6)	11 (12,2)	5 (5,6)	-	-
Alentunut neutrofiilien määrä	22 (10,1)	19 (8,7)	8 (8,9)	7 (7,8)	-	-
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet ja tarkemmin määrittelemättömät (mukaan lukien kystat ja polyyppit)</b>	<b>50 (22,9)</b>	<b>8 (3,7)</b>	<b>9 (10,0)</b>	<b>3 (3,3)</b>	-	-
Pahanlaatuisen kasvaimen progressio <sup>c</sup>	28 (12,8)	0	1 (1,1)	0	-	-
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<b>42 (19,3)</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>21 (23,3)</b>	<b>0</b>	-	-
Unettomuus	23 (10,6)	0	11 (12,2)	0	-	-
<b>Verisuonisto</b>	<b>35 (16,1)</b>	<b>2 (0,9)</b>	<b>17 (18,9)</b>	<b>0</b>	-	-
<b>Sydän</b>	<b>25 (11,5)</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>10 (11,1)</b>	<b>0</b>	-	-
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	<b>21 (9,6)</b>	<b>6 (2,8)</b>	<b>9 (10,0)</b>	<b>4 (4,4)</b>	-	-
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	<b>22 (10,1)</b>	<b>3 (1,4)</b>	<b>13 (14,4)</b>	<b>2 (2,2)</b>	-	-
<b>Silmät</b>	<b>24 (11,0)</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>12 (13,3)</b>	<b>1 (1,1)</b>	-	-

Haattatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haattatapahtuma.

<sup>a</sup> Sytokiinioireyhtymä luokiteltu Lee ym. 2014 mukaan (17).

<sup>b</sup> Sytokiinioireyhtymä luokiteltu American Society for Transplant and Cellular Therapy 2019 mukaan (18).

<sup>c</sup> Kaikki tapahtumat olivat haitta-asteen 5 haattatapahtumia.

<sup>d</sup> Ei kuolemaan johtaneita haattatapahtumia

**Liite 15.** Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät mosunetuzumabi-hoidon vaikuttavuutta follikulaarisen lymfooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 1.3.2023. Hakutermit: mosunetuzumab OR RO7030816 OR BTCT4465A | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 20 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin kolme tutkimusta, ja 17 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

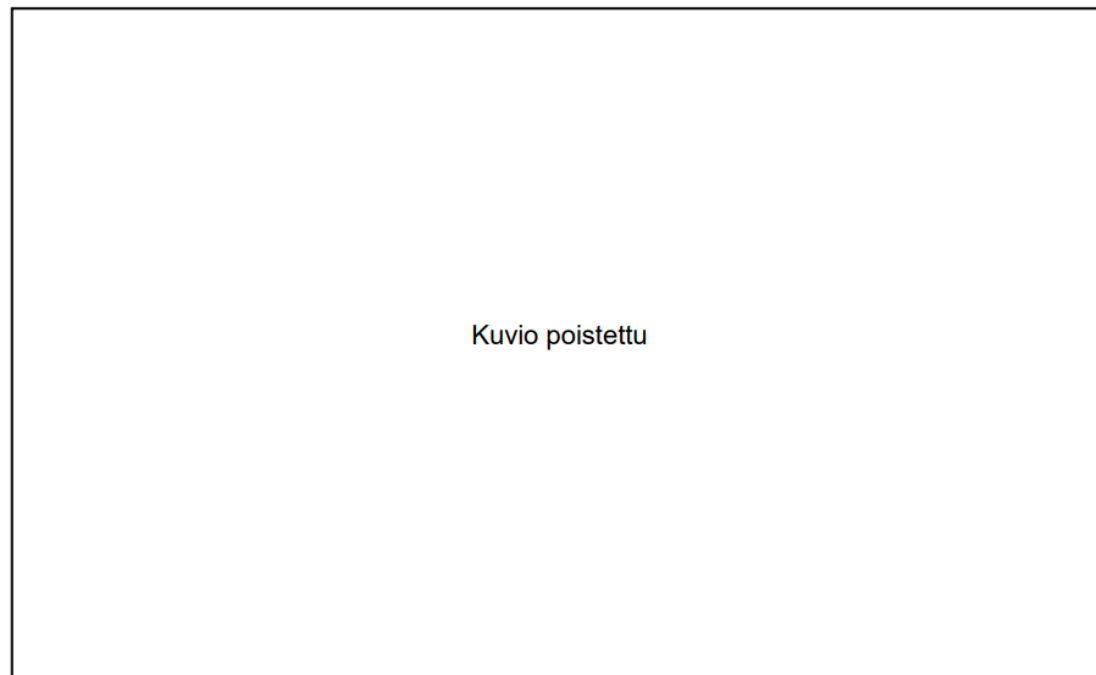
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 4)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT02500407
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 10)
- Potilailla oli aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma (n = 2)

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
<a href="#">NCT04246086</a>	Patients with follicular lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: Mosunetuzumab (IV)</li> <li>• Drug: Tocilizumab</li> <li>• Drug: Lenalidomide</li> <li>• Drug: Mosunetuzumab (SC)</li> </ul>	169	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-Limiting Toxicities (DLTs)</li> <li>• Percentage of Participants with Adverse Events</li> <li>• Cumulative Area under the Curve over Cycles 1-3 (AUC1-3)</li> <li>• Serum Trough Concentration at Steady State Approximated by Cycle 4</li> </ul>	29.3.2024
<a href="#">NCT05315713</a>	Patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or follicular lymphoma (FL) who have received at least two previous lines of systemic therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: Mosunetuzumab SC</li> <li>• Drug: Tiragolumab</li> <li>• Drug: Atezolizumab</li> <li>• Other: Tocilizumab</li> </ul>	118	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of Participants with Adverse Events (Phase 1b)</li> <li>• Best Objective Response Rate (ORR)</li> </ul>	20.6.2023
<a href="#">NCT04712097</a>	Patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) who have	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: Mosunetuzumab</li> <li>• Drug: Lenalidomide</li> <li>• Drug: Rituximab</li> <li>• Drug: Tocilizumab</li> </ul>	400	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression Free Survival (PFS)</li> </ul>	25.8.2025

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
	received at least one line of prior systemic therapy.				

**Liite 16.**

[REDACTED]





Liite 17. [REDACTED]  
[REDACTED].



**Liite 18.** Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointimallissaan käyttämät mosunetutsumabi-hoidon esilääkitykset ja niiden kustannukset. (9)

Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Valmiste	Kustannukset (€)*
1. ja 2. hoitosykli: kaikki potilaat	Laskimoon annettavat kortikosteroidit: 20 mg deksametasonia tai 80 mg metyyliiprednisolonia	Solomet Depot 40 mg/ml x 2	17,30
3. hoitosyklistä alkaen: potilaat, joilla on aiemman annoksen yhteydessä ollut minkä tahansa vaikeusasteen sytokiinioireyhtymä	Antihistamiini: 50–100 mg difenhydramiinihydrokloridia vastaavaa suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa antihistamiinia	HEVERT- tai DORM 25 mg x 4	1,81
	Kuumetta alentava lääke: 500– 1000 mg parasetamolia	Pamol 500 mg x 2	0,05
Kustannukset yhteensä infuusiota kohden (€)			19,17

\*Lääketaкса 1.4.2023

**Liite 19.** Myyntiluvan haltijan analysissä mosunetutsumabi (Lunsumio)- ja idelalisibi (Zydelig)-hoitojen kokonaiskustannusten vertailu mosunetutsumabi-hoidon ollessa 17 sykliä. (9)

	Lunsumio (€)*	Zydelig (€)****	Erotus (€)
Lääkekustannukset ██████████	139 944 ██████████	91 710	48 234 ██████████
Annostelukustannukset**	2 565	-	2 565
Esilääkitys***	76,65	-	76,65
Yhteensä ██████████	142 585 ██████████	91 710	50 876 ██████████

\*Hoidon enimmäiskesto 17 hoitosykliä (yhteensä 573 mg mosunetutsumabia)

\*\* 17 sykliä = 19 infuusiota

\*\*\* Lunsumio-valmisteyhteenvedon mukaan sytokiinioireyhtymä ilmaantui vain 1 %:lle 3. hoitosyklissä tai myöhemmin. Esilääkityksen oletetaan sisältyvän vain 1. ja 2. syklin infuusioihin.

\*\*\*\* Hoidon keskimääräinen kesto 26,4 kk

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 pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-53-1

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