

Lonkastuksimabi-tesiriini
diffuusin suurisoluisen
B-solulymfooman ja korkean
maligniteettiasteen
B-solulymfooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
6/2023

Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B- solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B- solulymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 6/2023

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

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-52-4
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Jarno Kotajärvi

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

Marko Lamminsalo

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

Atte Rahkonen

FM, farmaseutti
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

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian
erikoislääkäri
Ylilääkäri
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 kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	8
Abstract	11
Lyhenteet	14
1 Arvioinnin tavoite.....	16
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	17
2.1 Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma.....	17
2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa 17	
2.3 Lonkastuksimabi-tesiriini	19
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	19
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	20
3.1 Lonkastuksimabi-tesiriinin vaikutuksia koskevat tutkimukset	20
3.1.1 LOTIS-2-tutkimus.....	22
3.1.2 ADCT-402-101.....	23
3.2 Lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	24
3.2.1 Kokonaisvasteosuus (ORR).....	25
3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	26
3.2.3 Kokonaiselossaoloaika (OS).....	27
3.2.4 Elämänlaatu.....	28
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	29
3.3.1 Histologiset alaryhmät.....	30
3.4 Epäsuora vertailu	31
3.4.1 Myyntiluvan haltijan edustajan toimittama vertailu lonkastuksimabi-tesiriinin ja polatutsumabi-vedotiinin välillä.....	31
3.4.2 Epäsuorat vertailut kirjallisuudessa	32
3.4.3 Fimean arvio	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 ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	36
3.5.4 Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	37
3.5.5 Immunogeenisyys.....	37
3.5.6 Myyntiluvan haltijan edustajan toteuttama turvallisuusprofiilin vertailu.....	37
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	38
3.7 Pohdinta.....	38
4 Kustannusten minimointianalyysi	41
4.1 Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyt menetelmät.....	41
4.1.1 Mallin rakenne	42

4.1.2	Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	42
4.1.3	Resurssien käyttö ja kustannukset	42
4.2	Myyntiluvan haltijan edustajan esittämät tulokset	44
4.2.1	Analyysin tulokset	44
4.2.2	Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelumalli	44
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan edustajan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	44
4.4	Fimean analyysi	45
4.4.1	Fimean analyysin tulokset	46
4.4.2	Fimean skenaarioanalyysit	47
4.5	Pohdinta	49
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	51
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät	51
5.2	Potilasmääräarvio	51
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	52
5.3.1	Myyntiluvan haltijan edustajan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	52
5.3.2	Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista	52
5.4	Budjettivaikutukset	52
5.4.1	Myyntiluvan haltijan edustajan arvio budjettivaikutuksesta	52
5.4.2	Fimean arvio budjettivaikutuksesta	53
5.4.3	Fimean skenaarioanalyysit	53
5.5	Pohdinta	54
6	Johtopäätökset	55
	Lähteet	57
	Liitteet	60

Tiivistelmä

Kotajärvi J, Lamminsalo M, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2023. 80 s. ISBN 978-952-7299-52-4.

Avainsanat: Lonkastuksimabi-tesiriini, B-solulymfooma, suurisoluisen diffuusi B-solulymfooma, korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma

Tämän arvioinnin kohteena on lonkastuksimabi-tesiriini, joka on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoitoon aikuispotilaille, joita on hoidettu jo kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Näyttö lonkastuksimabi-tesiriinin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin II avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (LOTIS-2), jonka lisäksi tukevaa näyttöä on saatu edeltäneestä faasin I avoimesta yksihaaraisesta monikeskustutkimuksesta (ADCT-402-101). Ensisijainen lopputulosmuuttuja LOTIS-2-tutkimuksessa oli riippumattoman arviointikomitean arvioima kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat vasteen kesto (DOR), täydellinen vasteosuus (CRR), uusiutumismvapaa elossaoloaika (RFS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

LOTIS-2-tutkimuksen tulosten mukaan ORR riippumattoman arviointikomitean arvioimana oli 48 % ja potilaista 25 % saavutti täydellisen vasteen (CR). DOR-mediaani oli 13,4 kuukautta. PFS-mediaani oli 4,9 kuukautta. OS-mediaani oli 9,5 kuukautta. Potilaista 96 (66 %) kuoli tutkimuksen aikana.

Elämänlaatua tutkittiin LOTIS-2-tutkimuksessa EQ-VAS kokonaiselämänlaadun mittarilla sekä FACT-Lym-mittarin lymfoomaspesifillä osa-alueella (LymS). Potilaiden raportoiman elämänlaadun mittauksiin liittyy epävarmuutta, sillä useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni. Näin ollen elämänlaadusta ei voida vetää lopullisia johtopäätöksiä.

LOTIS-2-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida aukottomasti sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin joku toinen. WHO:n luokittelun mukaisen histologisen alaryhmäanalyysin perusteella korkean maligniteettiasteen B-solulymfoomaa (HGBL) sairastavat vaikuttaisivat saavan lähes yhtä usein vasteen kuin tarkemmin määrittelemätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavat (DLBCL-NOS) potilaat, mutta primaari mediastinaalista B-solulymfoomaa (PMBCL) sairastavat potilaat harvemmin. Vertailuryhmien puute sekä pienet alaryhmäkoot eivät kuitenkaan mahdollista yksiselitteisten päätelmien tekemistä, joten alaryhmäanalyysien tulkintaan liittyy merkittävää epävarmuutta.

Myyntiluvan haltijan edustaja arvioi lonkastuksimabi-tesiriinin tehoa ankkuroimattoman epäsuoran vertailun keinoin polatutsumabin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoitoon verraten. Lonkastuksimabi-tesiriinillä oli vertailuhoitoon nähden hieman pidempi kokonaiselossaoloaika (OS-mediaani: 9,9 kk vs. 9,5 kk) ja lyhyempi aika taudin etenemistä edeltävälle elossaoloajalle (PFS-mediaani: 4,9 kk vs. 6,1 kk). Erot OS-mediaanin (riskitiheyssuhde (HR) 0,96; 95 % luottamusväli (LV) 0,69–1,34) ja PFS-mediaanin (HR 1,24; 95 % LV 0,90–1,72) suhteen eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman epäsuoran vertailun lisäksi Fimea huomioi kirjallisuudesta löytyviä epäsuoria vertailuja, joissa lonkastuksimabi-tesiriiniä on vertailtu immunokemoterapiaan, Pola-BR-, selineksori-, tafasitamabi+lenalidomidi- ja glofitamabi-hoitoon. Näissä vertailuissa raportoitiin tilastollisesti merkitsevä ero ainoastaan lonkastuksimabi-tesiriinin OS-mediaanissa suhteessa immunokemoterapiaan ja tafasitamabi+lenalidomidi-hoitoon. Kaltaistetussa vertailussa lonkastuksimabi-tesiriinin OS-mediaani oli immunokemoterapiaa pidempi: 10,8 kk vs. 6,4 kk (HR 0,67; 95 % LV 0,48–0,92). Toisessa vertailussa lonkastuksimabi-tesiriinin OS-mediaani oli puolestaan tafasitamabi+lenalidomidi-hoitoa lyhyempi: 10,2 kk vs. 26,5 kk (HR 2,35; 95 % LV 1,55–3,56).

Tuloksia tulkittaessa on huomattava, että kyse oli epäsuorista vertailusta, joiden luotettavuus on lähtökohtaisesti suoraa vertailua heikempi. Esitetyissä epäsuorissa vertailuissa on haasteena erityisesti se, että potilasjoukot eivät ole samanlaisia.

Lähes kaikilla (98,6 %) LOTIS-2- ja ADCT-402-101-tutkimuksiin osallistuneilla potilailla havaittiin lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon aikana jonkinasteinen haittatapahtuma ja vajaalla puolella (40,5 %) vakava haittatapahtuma. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana 19 tapausta (8,8 %), joista yksi (0,5 %) liittyi lonkastuksimabi-tesiriiniin. Infektiot hoidon aikana olivat yleisin kuolemaan johtanut haittatapahtumaryhmä. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan vakavien haittatapahtumien määrä vaikuttaa suurelta. Toisaalta tutkimusten potilaita on hoidettu useassa hoitolinjassa ennen altistusta lonkastuksimabi-tesiriinille, joten osa raportoiduista haittatapahtumista liittynee perussairauteen tai aiempiin hoitoihin. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia todettiin vähän.

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä verrattiin lonkastuksimabi-tesiriinin sekä Pola-BR-hoidon kustannuksia keskenään. Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyillä oletuksilla lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon lääkekustannukset ovat noin 69 700 € potilasta kohden ja Pola-BR-hoidon kustannukset noin 62 900 €. Lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 6 800 € vertailuhoitoa kalliimmat. Fimean toteuttamassa analyysissä lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 78 800 € potilasta kohden ja Pola-BR-hoidon noin 60 000 €. Lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 18 800 € vertailuhoitoa suuremmat. Myyntiluvan haltijan edustaja on lisäksi ehdottanut salassapidettävää hinnoittelumallia.

Yleisesti ottaen kustannusten minimointianalyysi on hyvin epävarma menetelmä tehtyihin oletuksiin nähden. Menetelmää käytettäessä oletetaan vertailtavien potilaspopulaatioiden sekä valmisteiden tehon ja turvallisuuden olevan samankaltaisia, mikä harvoin pitää täysin paikkansa. Analyysiä voidaan kuitenkin hyödyntää potilaskohtaisten kustannusten arvioinnissa, vaikka inkrementaaliset hyödyt jäävät epävarmoiksi.

Myyntiluvan haltijan edustaja arvioi vuosittaisen potilasmäärän olevan Suomessa noin yhdeksän potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio vaikuttaa oikeansuuntaiselta. Myyntiluvan haltijan edustajan laskelmaan perustuen Fimea toteutti oman analyysin budjettivaikutuksista. Sen mukaan lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannus ensimmäisenä vuonna olisi noin 78 800 € aiheuttaen noin 18 800 € budjettivaikutuksen verrattuna Pola-BR-hoitoon. Seuraavina vuosina lääkekustannus olisi noin 315 200 € ja vuosittainen budjettivaikutus noin 75 200 €.

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

Kotajärvi J, Lamminsalo M, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Lonkastuximabtesirin vid behandling av diffust storcelligt B-cellslymfom och höggradigt B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2023. 80 s. ISBN 978-952-7299-52-4.

Nyckelord: Lonkastuximabtesirin, B-cellslymfom, diffust storcelligt B-cellslymfom, höggradigt B-cellslymfom

Föremålet för denna bedömning är lonkastuximabtesirin, som är avsett som monoterapi för behandling av recidiverande eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom eller höggradigt B-cellslymfom hos vuxna patienter som redan har behandlats i två eller flera behandlingslinjer. Bevisen på effekten och säkerheten av lonkastuximabtesirin i denna indikation grundar sig huvudsakligen på en öppen enarmad multicenterstudie i fas II (LOTIS-2), och dessutom har man fått stödande bevis från den öppna enarmade multicenterstudien i fas I (ADCT-402-101). Den primära resultatvariabeln i LOTIS-2-studien var den totala responsfrekvens (ORR) som den opartiska utvärderingsgruppen uppskattade. De sekundära variablerna för slutresultatet var responsens längd (DOR), komplett responsandel (CRR), återfallsfri överlevnadstid (RFS), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnadstid (OS) samt hälsorelaterad livskvalitet.

Enligt resultaten från LOTIS-2-studien var ORR enligt den oberoende utvärderingskommittén 48 procent och 25 procent av patienterna uppnådde komplett respons (CR). DOR-medianen var 13,4 månader. PFS-medianen var 4,9 månader. OS-medianen var 9,5 månader. 96 patienter (66 procent) dog under undersökningen.

Livskvaliteten undersöktes i LOTIS-2-studien med EQ-VAS-mätaren för den totala livskvaliteten samt i FACT-Lym-mätarens lymfomspecifika delområde (LymS). Mätningarna av livskvaliteten som patienterna rapporterar är förknippade med osäkerhet, eftersom antalet patienter som fått flera behandlingscykler är litet. Man kan därför inte dra några slutgiltiga slutsatser om livskvaliteten.

Utifrån undergruppsanalyserna i LOTIS-2-studien kan man inte helt uteslutande säga att en viss patientgrupp skulle ha mer eller mindre nytta av behandling med lonkastuximabtesirin än någon annan patientgrupp. Enligt den histologiska undergruppsanalysen enligt WHO:s klassificering verkar patienter som lider av höggradigt B-cellslymfom (HGBL) få respons nästan lika ofta som patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom, ej annat specificerat (DLBCL-NOS), men patienter som lider av primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) mer sällan. Bristen på jämförelsegrupper och små undergrupper möjliggör dock inte entydiga slutsatser, så tolkningen av undergruppsanalyserna är förknippad med betydande osäkerhet.

En representant för innehavaren av försäljningstillståndet bedömer effekten av lonkastuximabtesirin med hjälp av en indirekt jämförelse utan förankring jämfört med kombinationsbehandling med polatuzumab, bendamustin och rituximab (Pola-BR). Lonkastuximabtesirin hade en något längre total överlevnadstid än referensbehandlingen (OS-median: 9,9 mån. vs. 9,5 mån) och en kortare tid för den överlevnadstid som föregår sjukdomens progression (PFS-median: 4,9 mån. vs. 6,1 mån.). Skillnaderna mellan OS-

median (riskfrekvensförhållande (HR) 0,96; 95 procent, konfidensintervall (KI) 0,69–1,34) och PFS-median (HR 1,24; 95 procent KI 0,90-1,72) var inte statistiskt signifikanta.

Utöver den indirekta jämförelse som försäljningstillståndsinnehavarens representant lämnar in beaktar Fimea indirekta jämförelser i litteraturen där lonkastuximabtesirin har jämförts med immunkemoterapi, Pola-BR-, selinexor-, tafasitamab+lenalidomid- och glofitamab-behandling. I dessa jämförelser rapporterades en statistiskt signifikant skillnad endast i OS-median vid lonkastuximabtesirin i förhållande till immunkemoterapi och tafasitamab+lenalidomid-behandling. I en matchande jämförelse var OS-medianen av lonkastuximabtesirin längre än immunkemoterapin: 10,8 mån. vs. 6,4 mån. (HR 0,67; 95 procent KI 0,48–0,92). I en annan jämförelse var OS-medianen i lonkastuximabtesirin kortare än tafasitamab+lenalidomid-behandlingen: 10,2 mån. vs. 26,5 mån. (HR 2,35; 95 procent KI 1,55–3,56).

När resultaten tolkas bör man beakta att det var fråga om en indirekt jämförelse, vars tillförlitlighet i princip är sämre än en direkt jämförelse. I de indirekta jämförelser som presenteras är utmaningen i synnerhet att patientgrupperna inte är likadana.

Hos nästan alla (98,6 procent) patienter som deltog i LOTIS-2- och ADCT-402-101-undersökningar observerades under behandlingen med lonkastuximabtesirin en viss grad av biverkning och hos knappt hälften (40,5 procent) en allvarlig biverkning. Under behandlingen förekom 19 incidenter som ledde till dödsfall (8,8 procent), varav ett (0,5 procent) gällde lonkastuximabtesirin. Infektioner under behandlingen var den vanligaste gruppen av negativa händelser som ledde till dödsfall. Enligt Fimeas kliniska expert verkar antalet allvarliga biverkningar vara stort. Å andra sidan har patienterna i undersökningarna behandlats i flera behandlingslinjer före exponeringen för lonkastuximabtesirin, så en del av de rapporterade biverkningarna torde ha samband med en grundsjukdom eller tidigare behandlingar. Få incidenter med dödlig utgång konstaterades.

I kostnadsminimeringsanalysen som representanten för innehavaren av försäljningstillståndet lämnade in jämfördes kostnaderna för lonkastuximabtesirin och Pola-BR-behandlingen sinsemellan. Enligt de antaganden som använts i analysen av representanten för innehavaren av försäljningstillståndet är läkemedelskostnaderna för behandling med lonkastuximabtesirin cirka 69 700 € per patient och kostnaderna för Pola-BR-behandling cirka 62 900 €. Läkemedelskostnaderna för lonkastuximabtesirin är cirka 6 800 € högre än jämförelsebehandlingen. I Fimeas analys är läkemedelskostnaderna för lonkastuximabtesirin cirka 78 800 € per patient och för Pola-BR-behandling cirka 60 000 €. Läkemedelskostnaderna för lonkastuximabtesirin är cirka 18 800 € högre än jämförelsebehandlingen. Försäljningstillståndsinnehavarens representant har dessutom föreslagit en sekretessbelagd prissättningsmodell.

Allmänt taget är kostnadsminimeringsanalysen en mycket osäker metod jämfört med de antaganden som gjorts. Vid användning av metoden antas att de patientpopulationer som jämförs samt preparatens effekt och säkerhet är likartade, vilket sällan är helt korrekt. Analysen kan dock utnyttjas vid bedömningen av de patientspecifika kostnaderna, även om de inkrementella fördelarna förblir osäkra.

Försäljningstillståndsinnehavarens representant uppskattar att det årliga antalet patienter i Finland är cirka nio. Enligt Fimeas kliniska expert verkar uppskattningen av antalet patienter gå i rätt riktning. Utifrån en kalkyl som gjorts av försäljningstillståndsinnehavarens representant genomförde Fimea en egen analys av budgeteffekterna. Enligt den skulle

läkemedelskostnaden för lonkastuximabtesirin under det första året vara cirka 78 800 € och orsaka en budgeteffekt på cirka 18 800 € jämfört med Pola-BR-behandlingen. De följande åren skulle läkemedelskostnaden vara cirka 315 200 € och den årliga budgeteffekten cirka 75 200 €.

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

Kotajärvi J, Lamminsalo M, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Loncastuximab tesirine in the treatment of large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2023. 80 p. ISBN 978-952-7299-52-4.

Keywords: Loncastuximab tesirine, B-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma

This assessment concerns loncastuximab tesirine, which is indicated as monotherapy for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma or high-grade B-cell lymphoma in adult patients who have already been treated with two or more lines of therapy. The evidence for the efficacy and safety of loncastuximab tesirine in this indication is mainly based on one phase II open single-arm multicentre study (LOTIS-2), in addition to which supporting evidence has been obtained from the preceding phase I open single-arm multicentre study (ADCT-402-101). The primary outcome of the LOTIS-2 study was the overall response rate (ORR) assessed by an independent review committee. Secondary outcome variables were duration of response (DOR), complete response rate (CRR), relapse-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and health-related quality of life.

According to the results of the LOTIS-2 study, the ORR as assessed by an independent review committee was 48%, and 25% of patients achieved a complete response (CR). The median DOR was 13.4 months. Median PFS was 4.9 months. Median OS was 9.5 months. Ninety-six (66%) of the patients died during the study.

The LOTIS-2 study measured quality of life with the EQ-VAS overall quality of life measure and the lymphoma-specific subscale (LymS) of the FACT-Lym measure. Measurements of patient-reported quality of life are subject to uncertainty, as the number of patients who received multiple treatment cycles is small. Consequently, no definitive conclusions can be drawn about effects on quality of life.

Based on the subgroup analyses of the LOTIS-2 study, it cannot be definitively said that a certain patient group would benefit more or less from treatment with loncastuximab tesirine than another. Based on a histological subgroup analysis using the WHO classification, patients with high-grade B-cell lymphoma (HGBL) would appear to have a response almost as often as patients with unspecified diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL-NOS), whereas it was rare for patients with primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) to have a response. However, drawing unambiguous conclusions is not possible due to the lack of comparison groups and the small size of subgroups. Consequently, the interpretation of subgroup analyses is associated with significant uncertainty.

The marketing authorisation holder's representative conducted an unanchored indirect comparison between loncastuximab tesirine and the combination treatment of polatuzumab, bendamustine and rituximab (Pola-BR). Compared to the comparator, loncastuximab tesirine had a slightly longer overall survival time (OS median: 9.9 months vs. 9.5 months) and a shorter progression-free survival (PFS median: 4.9 months vs. 6.1 months). The differences in median OS (hazard ratio (HR) 0.96; 95% CI 0.69–1.34) and median PFS (HR 1.24; 95% CI 0.90–1.72) were not statistically significant.

In addition to the indirect comparison provided by the marketing authorisation holder's representative, Fimea also evaluated other indirect comparisons found in the literature, where loncastuximab tesirine has been compared to immunochemotherapy, Pola-BR, selinexor, tafasitamab+lenalidomide and glofitamab treatments. The only reported statistically significant difference in these comparisons was the median OS of loncastuximab tesirine compared to immunochemotherapy and tafasitamab+lenalidomide. In a matched comparison, the median OS of loncastuximab tesirine was longer than that of immunochemotherapy: 10.8 months vs. 6.4 months (HR 0.67; 95% CI 0.48–0.92). In the other comparison, the median OS of loncastuximab tesirine was shorter than that of tafasitamab+lenalidomide: 10.2 months vs. 26.5 months (HR 2.35; 95% CI 1.55–3.56).

When interpreting the results, it should be noted that the reliability of an indirect comparison is fundamentally weaker than that of a direct comparison. The main challenge in the evaluated indirect comparisons is the dissimilarity of the included patient groups.

Almost all (98.6%) of the patients participating in the LOTIS-2 and ADCT-402-101 studies experienced an adverse event of some degree during loncastuximab tesirine treatment. Nearly half (40.5%) experienced a serious adverse event. Adverse events leading to death occurred during treatment in 19 cases (8.8%), one of which (0.5%) was related to loncastuximab tesirine. Infections during treatment were the most common group of adverse events leading to death. According to Fimea's clinical expert, the number of serious adverse events seems high. On the other hand, the patients in the studies had been treated with several lines of treatment before being exposed to loncastuximab tesirine. Therefore, some of the reported adverse events are most likely related to the underlying disease or previous treatments. There were very few adverse events leading to death.

The cost minimisation analysis provided by the marketing authorisation holder's representative compared the costs of loncastuximab tesirine and Pola-BR treatment. Based on the assumptions used in the analysis, the drug costs of loncastuximab tesirine treatment are approximately EUR 69,700 per patient and the costs of Pola-BR treatment are approximately EUR 62,900. The drug costs of loncastuximab tesirine are approximately EUR 6,800 more than those of the reference treatment. In Fimea's analysis the drug costs of loncastuximab tesirine are approximately EUR 78,800 per patient and those of Pola-BR treatment approximately EUR 60,000. The drug costs of loncastuximab tesirine are approximately EUR 18,800 higher than those of the reference treatment. The marketing authorisation holder's representative has also proposed a confidential pricing model.

In general, cost minimisation analysis is a very uncertain method given the assumptions made. When using the method, one assumes that patient populations and the compared products' efficacy and safety are similar, which is rarely entirely true. However, the analysis can be used to estimate patient-specific costs even if the incremental benefits remain uncertain.

The marketing authorisation holder's representative estimates the annual number of patients in Finland to be approximately nine patients. According to Fimea's clinical expert, the patient volume estimate seems to be in the right direction. Based on the calculation of the marketing authorisation holder's representative, Fimea carried out its own analysis of the budget impact. According to the analysis, the drug cost of loncastuximab tesirine would be approximately EUR 78,800 in the first year, causing a budget impact of approximately EUR 18,800 compared to Pola-BR treatment. The drug cost would be approximately EUR 315,200 in the following years and the annual budget impact would be approximately EUR 75,200.

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

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRR	Täydellinen vasteosuus (complete response rate)
DLBCL	Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma)
DLBCL-NOS	Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma – not otherwise specified)
DLT	Annosta rajoittava toksisuus (dose-limiting toxicity)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	Euroopan lääkeviraston julkaisema julkinen arviointiraportti
EQ VAS	Visuaalinen elämänlaatukysely, jana jolla asteikko 0-100 (EQ Visual Analogue Scale)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS kysymyksen
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
FACT-G	Geneerinen elämänlaatumittari syöpätaudeissa (The Functional Assessment of Cancer Therapy – General, 27 items)
FACT-Lym	Lymfoomaspesifinen elämänlaatumittari, sisältää FACT-G ja LymS osiot (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma)
GT	Gammaglutamyylitransferaasi
HGBL	Korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (high-grade B-cell lymphoma)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
LymS	FACT-Lym mittarin lymfoomaspesifinen osa-alue (Lymphoma Subscale, 15 items)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]

OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PMBCL	Primaarinen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooma (primary mediastinal large B-cell lymphoma)
Polab-BR	Polatutsumabi-vedotiini + bendamustiini + rituksimabi -yhdistelmähoito
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
R-CHOP	Rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni -yhdistelmähoito
RFS	Elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (relapse-free survival)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää lonkastuksimabi-tesiriinin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluisen B-solulymfooma tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, jota on joidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa.
Arvioitava lääkehoito	Lonkastuksimabi-tesiriini
Vertailuhoito	Solunsalpaajahoito, johon voi liittyä rituksimabi Polatutumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiiniin ja rituksimabin kanssa (Pola-BR) Tisageenilekleuseeli (Kymriah) Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaisvasteosuus (ORR) Täydellinen vaste (CR) Vasteen kesto (DOR) Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL) on imusolujen syöpä. Se on yleisin non-Hodgkinin lymfoomista (NHL) kattaen 30 % kaikista NHL-tapauksista ja 80 % aggressiivisista lymfoomista (1). Suomessa todettiin vuosina 2014–2020 noin 600–700 uutta DLBCL-tapausta per vuosi, esimerkiksi vuonna 2020 uusia diagnooseja oli 660 ja tautiin kuoli 270 henkilöä (2). Suurin osa tapauksista todetaan 65–74 ikävuoden välillä ja hieman yleisemmin miehillä kuin naisilla (ikävakioitu ilmaantuvuus 12,8 vs. 10,9 tapausta per 100 000) (2). Korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (HGBL) on aggressiivinen DLBCL:n alatyyppejä, jota esiintyy arviolta 4–7 %:ssa (korkeintaan 15 %:ssa) DLBCL-tapauksista (3,4).

Potilaista paranee ensilinjan hoidolla noin 60–70 % (noin 75 % alle 65-vuotiaista ja noin 46 % yli 65-vuotiaista) (5–7). Arviolta 10–15 % potilaista ei saa vastetta ensilinjan hoitoon ja 20–40 % tautitapauksista uusiutuu (6). Näille potilaille ensisijainen hoitovaihtoehto on autologinen kantasolusiirto. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan sovellu kantasolusiirtoon esimerkiksi korkean iän tai oheissairauksien vuoksi. Ensilinjan hoidon jälkeen uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman taudin ennuste on huono, mikä tarkoittaa elinajan odotteen osalta usein alle kuutta kuukautta (6). Tämä pätee erityisesti HGBL-alatyypille, jolla ensilinjan hoito usein epäonnistuu (3,4). Uudet immunologiset hoidot, kuten erityisesti CAR-T-soluhoidot, ovat osoittautuneet merkittäväksi edistysaskeleeksi DLBCL:n hoidossa (8).

DLBCL muodostaa heterogeenisen tautiryhmän, jonka ennuste riippuu monista kliinisistä ja solubiologisista tekijöistä sekä potilaan iästä (9). Yleisimmin käytetään ns. IPI (International Prognostic Index) -luokittelua, joka perustuu viiteen kliiniseen riskitekijään:

- yli 60 vuoden ikä,
- kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus,
- heikko suorituskyky (ECOG 2–4),
- Ann Arbor -luokka III–IV ja
- elinten lukumäärä joihin tauti on levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolella (>1).

2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta tammikuussa 2023 (10). Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (11). Lymfoomaryhmän ja ESMO:n hoitosuositukset ovat samansuuntaisia, joskin ESMO suosittelee myös kokeellisten lääkkeiden käyttöä DLBCL:n myöhempien linjojen hoidoissa.

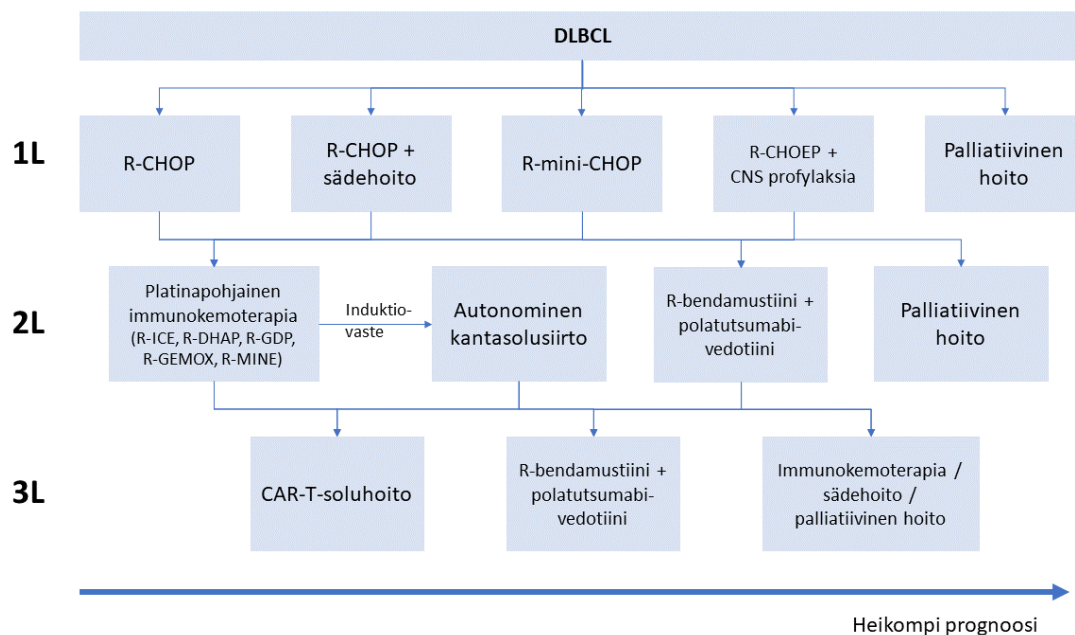
Suomen lymfoomaryhmän sekä ESMO:n hoitosuosituksen mukaan DLBCL:n ensilinjan hoidon tavoitteena on potilaan parantaminen (9,11). Hoidon pohjana molemmissa suosituksissa on immunokemoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoido). Hoito mukautetaan DLBCL:n ennusteen (IPI-luokitus) sekä iän mukaan.

Tyypillinen hoidon toteutus on kuusi hoitosykliä rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää, minkä jälkeen annetaan vielä kaksi hoitosykliä rituksimabia monoterapiana. HGBL:n ensilinjan hoitoon suositellaan korkean uusiutumisriskin ryhmän hoitoja, sillä tyypillisten ensilinjan DLBCL-hoitojen paremmuudesta ei ole näyttöä HGBL:ssä eikä R-CHOP ole riittävän tehokas hoito (9,10).

Toisen linjan ensisijainen lääkehoitosuositus on platinapohjainen immunokemoterapia. Vaihtoehtoisilla kemoterapioilla ei ole tehoeroa. Kahden syklin jälkeen tehdään hoitovastearvio. Jos vaste on osittainen tai täydellinen, voidaan harkita kantasolusiirtoa, jota edeltää useampi intensiivinen kemoterapiajakso. Jos kantasolusiirto ei ole mahdollinen tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan kuuden syklin polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin -yhdistelmähoitoa (Pola-BR). (9,10)

Kolmannen ja useamman linjan hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille on CAR-T-soluterapia. Mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa immunokemoterapiaa ja paikallisissa taudeissa tautialueiden sädehoitoa. (9,10)

Myyntiluvan haltijan edustajan esittämä Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen (10) perustuva näkemys DLBCL:n hoitovaihtoehdoista Suomessa on esitetty **kuviossa 1**.



Kuvio 1. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitovaihtoehdot eri hoitolinjoissa Suomessa myyntiluvan haltijan edustajan mukaan.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat solunsalpaajahoito, johon voi liittyä rituksimabi, Pola-BR-hoito sekä CAR-T-soluhoidot (tisageenilekluseeli (Kymriah) ja aksikabtagenisiloleuseeli (Yescarta)) (**taulukko 1**), klinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen. Pola-BR-hoito ei tässä käyttöindikaatiossa kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan Palkon vuonna 2020 antaman suosituksen mukaisesti (12). Valmiste on kuitenkin myöhempien tutkimustulosten myötä otettu tässä indikaatiossa mukaan Suomen lymfoomaryhmän vuonna 2023 päivitettyyn hoitosuositukseen (10).

2.3 Lonkastuksimabi-tesiriini

Lonkastuksimabi-tesiriini on CD19-kohdennettu vasta-ainelääkekonjugaatti. Se sisältää humanisoitua monoklonaalista immunoglobuliini G1 -vasta-ainetta ja pyrrolobentsodiatsepiini-johdannaisista sytotoksista SG3199-lääkeainekonjugaattia. Sitouduttuaan CD19-proteiiniin lonkastuksimabi-tesiriini siirtyy solun sisään ja vapauttaa lääkeainekonjugaatin. Tämä johtaa sytotoksisten DNA-juosteiden välisten sidosten muodostumiseen aiheuttaen solukuoleman.

Tämä arviointi käsittelee lonkastuksimabi-tesiriiniä monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluihin B-solulymfooma tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, jota on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Euroopan komissio on myöntänyt lonkastuksimabi-tesiriinille ehdollisen myyntiluvan tälle käyttöaiheelle joulukuussa 2022 eikä sillä ole toistaiseksi muita käyttöaiheita. Myyntiluvan ehtona on toimittaa lopulliset tulokset faasin II (Q4/2023) ja faasin III tutkimuksista (Q4/2025) määräaikoihin mennessä.

Lonkastuksimabi-tesiriini annostellaan laskimoon yli 30 minuutin infuusiona.

Valmisteyhteenvedon mukainen annostus kyseisessä käyttöaiheessa on

- 0,15 mg/kg kerran 21 päivän syklissä ensimmäisten kahden syklin ajan
- 0,075 mg/kg kerran 21 päivän syklissä seuraavien syklien ajan.

Hoitoa jatketaan niin kauan, kunnes tauti etenee tai esiintyy toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Toksisten oireiden välttämiseksi esilääkityksenä annetaan deksametasonia infuusiota edeltävinä päivinä tai viimeistään kaksi tuntia ennen infuusion aloittamista.

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Englannissa ja Walesissa sekä Norjassa. Ruotsissa arviointi on päätetty tehdä muttei ole vielä aloitettu. Englannin ja Walesin arvioinnin on arvioitu valmistuvan 22.11.2023. Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Lonkastuksimabi-tesiriinin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Lonkastuksimabi-tesiriinin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (EPAR) (13) sekä myyntiluvan haltijan edustajan toimittamasta materiaalista. Näyttö lonkastuksimabi-tesiriinin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen faasin II tutkimukseen (LOTIS-2) ja sitä edeltäneeseen faasin I tutkimukseen (ADCT-402-101) (**taulukko 2**).

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (20.12.2022) hakutermein loncastuximab AND tesirine. Hakutuloksia löytyi yhteensä 46, joista tunnistettiin kaksi faasin yksi tutkimusta kuvaavaa artikkelia (18,19) ja kolme faasin kaksi tutkimusta kuvaavaa artikkelia (4,14,15), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia ADCT-402-101 ja LOTIS-2 tutkimuksia. Päivitetty kirjallisuushaku (22.5.2023) tuotti 3 kpl uusia hakutuloksia, joista ei tunnistettu uusia artikkeleita, jotka olisivat kuvailleet käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

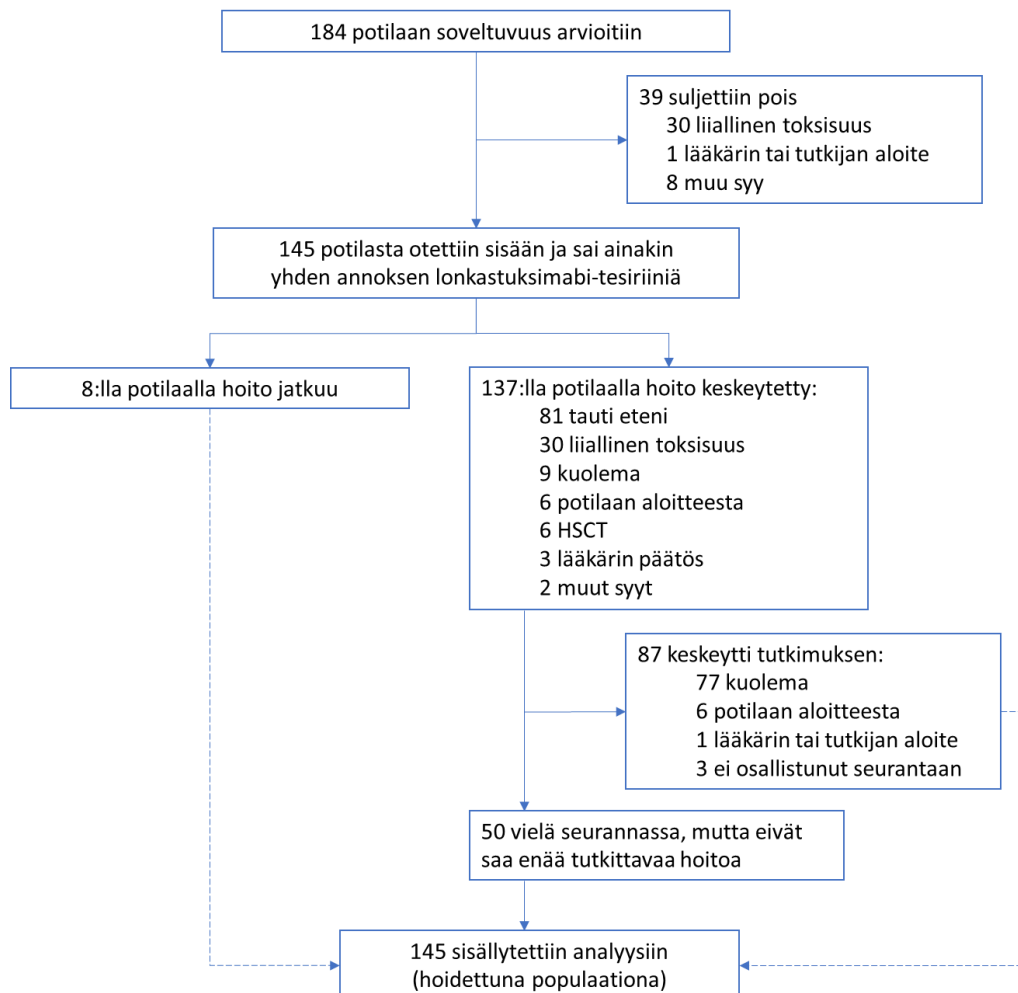
	LOTIS-2	ADCT-402-101
Tutkimusasetelma	Faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus	Faasin I avoin yksihaarainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03589469 EudraCT Number: 2017-004288-11 ADCT-402-201	ClinicalTrials.gov: NCT02669017 EudraCT Number: 2016-000952-92 ADCT-402-101
Potilaat	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluihin B-solulyymfooma	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton non-Hodgkinin B-solulyymfooma
Interventio	Lonkastuksimabi-tesiriini (n = 145)	Lonkastuksimabi-tesiriini (n = 183)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoidoa (yksihaarainen tutkimus)	Ei vertailuhoidoa (yksihaarainen tutkimus)
Ensisijainen lopputulosmuuttaja	Kokonaisvasteosuus (ORR): täydellinen vaste tai osittainen vaste, riippumattoman arviointikomitean arvioimana	Potilaiden määrä, jotka kokivat annosta rajoittavaa toksisuutta (DLT) Annos Turvallisuus
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	Vasteen kesto (DOR) Täydellinen vasteosuus (CRR) Elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (RFS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Turvallisuus Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL)	Kokonaisvasteosuus (ORR): täydellinen vaste tai osittainen vaste Vasteen kesto (DOR) Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Farmakokinetiikka Immunogeenisyys
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Analyysi 6.4.2020: ei raportoitu (ei raportoitu) Analyysi 1.3.2021: 7,8 kk (0,3–31,0 kk) Analyysi 15.9.2022: 7,8 kk (0,3–42,6 kk)	Analyysi 21.2.2019: 7,5 kk (ei raportoitu)
Lähteet	Analyysi 6.4.2020: <ul style="list-style-type: none"> • Caimi ym. (14) • Spira ym. (15) • EPAR (13) Analyysi 1.3.2021: <ul style="list-style-type: none"> • Caimi ym. (16) • Alderuccio ym. (4) • EPAR (13) Analyysi 15.9.2022: <ul style="list-style-type: none"> • Caimi ym. (17) 	Analyysi 21.2.2019: <ul style="list-style-type: none"> • Kahl ym. (18) • Hamadani ym. (19) • EPAR (13)

3.1.1 LOTIS-2-tutkimus

Potilaat

Kaikkiaan 184 potentiaalisesta potilaasta 145 valikoitui LOTIS-2-tutkimukseen (**kuvio 2**). Keskeisinä kelpoisuuskeriteereinä oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluiainen B-solulymfooma tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, jota on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa, sekä ECOG-suorituskykytaso 0–2. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli yliherkkyyttä CD19-vasta-aineelle. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Potilaiden (n = 145) mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 23–94 vuotta) ja suurin osa oli alle 75-vuotiaita (45 % alle 65-vuotiaita ja 41 % 65–75-vuotiaita). Miehiä oli hieman enemmän kuin naisia (59 % vs. 41 %). Enemmistö potilaista oli valkoihoisia (90 %). Potilaiden saamien aiempien systeemisten hoitojen mediaani oli kolme hoitoa (vaihteluväli 2–7 hoitoa). Potilaiden ominaispiirteet tutkimuksen lähtötilanteessa on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**.



Kuvio 2. LOTIS-2-tutkimuksen potilaiden kulkukaavio (13,14).

Interventio ja vertailuhoito

Tutkimuksessa potilaille annosteltiin lonkastuksimabi-tesiriiniä laskimoinfuusiona (infuusion kesto vähintään 30 min) painon mukaan

- 0,15 mg/kg kahdessa ensimmäisessä 21 päivän syklissä ja
- 0,075 mg/kg seuraavissa 21 päivän sykleissä

Hoitoa jatkettiin korkeintaan vuoden ajan tai siihen asti, kunnes sairaus eteni, ilmaantui toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä tai muu keskeytyskriteeri täyttyi. Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa. (13)

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Tutkimuksessa hoitajaksojen mediaanimäärä oli kolme (vaihteluväli 1–26) ja 60 % sai vähintään kolme hoitajaksoa ja 34 % vähintään viisi hoitajaksoa. Kaksitoista potilasta sai kantasolusiirron välittömästi lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon jälkeen. (20)

Hoidon keston keskiarvo oli hoitajaksoissa mitattuna 4,6 (vaihteluväli 1–26). Vuorokausissa mitattuna hoidon keston keskiarvo (85,7 vrk) oli lähes kaksinkertainen mediaaniin (45,0 vrk) verrattuna. (20)

Lopputulospuuttajat

Ensisijainen lopputulospuuttaja oli Lugano 2014 -kriteeristön mukainen kokonaisvasteosuus (ORR) riippumattoman arviointikomitean arvioimana. ORR määritettiin niiden potilaiden mukaan, joiden paras saavuttama vaste oli täydellinen (CR) tai osittainen vaste (PR). Parhaan saavutetun vasteen määrittämiseksi potilaiden tuli olla mukana tutkimuksessa 35 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen. Ennen ensimmäisen annosta saamista tehtyjä määrityksiä ei huomioitu. ORR:n herkkyyttä tarkasteltiin vertaamalla tutkijan ja riippumattoman arviointikomitean arvioita. (13)

Toissijaisina muuttujina arvioitiin vasteen kesto (DOR), täydellinen vasteosuus (CRR), elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (RFS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) sekä kokonaiselossaoloaika (OS). DOR määriteltiin aikana ensimmäisestä dokumentoidusta vasteesta taudin etenemiseen tai kuolemaan. CRR oli niiden hoidettujen potilaiden osuus, joilla paras kokonaisvaste oli täydellinen vaste. RFS määriteltiin aikana CR:n havaitsemisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan. PFS määriteltiin hoidon alkamisesta ensimmäiseen taudin uusiutumiseen, etenemiseen tai kuolemaan. (13)

Elämänlaatua mitattiin tutkimuksessa geneerisellä EQ-5D-5L-mittarilla ja erityisesti lymfoomapotilaiden elämänlaadun mittaamiseen kehitetyllä FACT-Lym-mittarilla. Näistä tutkimuksen toissijaisina muuttujina arvioitiin visuaalista EQ VAS-mittaria sekä FACT-Lym-mittarin lymfoomaspesifistä osaa (LymS). Molempien osalta arvioitiin muutosta suhteessa lähtötilanteeseen. (13,15)

3.1.2 ADCT-402-101

ADCT-402-101 on avoin faasin I monikeskustutkimus, jossa tutkittiin ensimmäistä kertaa lonkastuksimabi-tesiriini monoterapian vaikutusta uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta non-Hodgkinin B-solulymfoomaa sairastavilla aikuispotilailla. Tutkimus jakautui annosvaste- (osa 1) sekä siedettävyydetutkimuksiin (osa 2), joiden tulokset antoivat perustan niitä seuranneen LOTIS-2-tutkimuksen annosvalinnoille sekä tuottivat lisänäyttöä lonkastuksimabi-tesiriinin turvallisuusprofiilista. (13)

ADCT-402-101-tutkimukseen osallistuneesta 183 potilaasta 139 sairasti diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL). DLBCL:aa sairastavien populaatio oli samankaltainen koko tutkimuspopulaation kanssa (**taulukko 3**). Potilaat saivat lonkastuksimabi-tesiriiniä annosvälillä 15–200 mikrog/kg siihen asti, kunnes sairaus eteni, ilmeni haittatapahtumia, joita ei voitu hyväksyä, potilaalle aloitettiin uusi syöpähoito, tai potilas vetäytyi tutkimuksesta. Analyysin lopullinen DLBCL-tehopopulaatio koostui 137 potilaasta, joista 70 sai lonkastuksimabi-tesiriiniä käyttöindikaation mukaisella annoksella 0,15 mg/kg. (13,19)

Taulukko 3. ADCT-402-101-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet (19).

Ominaispiirre	Koko populaatio (n = 183)	DLBCL-potilaat (n = 139)
Sukupuoli, n (%)		
• Nainen	69 (37,7)	59 (42,2)
• Mies	114 (62,3)	80 (57,6)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	63,0 (20–87)	63,0 (20–86)
ECOG-suorituskykytaso, n (%)		
• 0–1	160 (87,4)	119 (85,6)
• 2	21 (11,5)	18 (12,9)
• 3	2 (1,1)	2 (1,4)
Aiempien systeemisten terapialinjojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	3 (1–13)	3 (1–10)

DLBCL: diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

ADCT-402-101-tutkimuksen ensisijaiset lopputulosmuuttujat olivat niiden potilaiden määrä, jotka kokivat annosta rajoittavaa toksisuutta (DLT), soveltuva terapeutinen annos sekä turvallisuusprofiili. Toissijaisina lopputulosmuuttujia olivat ORR, DOR, OS, PFS, farmakokineettiset tunnusluvut sekä immunogeenisyys. (13)

3.2 Lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan LOTIS-2- sekä sitä edeltäneen ADCT-402-101-tutkimuksen tuloksia pääosin päivitetystä analyysiajankohdasta (data cut-off 1.3.2021) (**taulukko 4**).

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä LOTIS-2- (data cut-off 1.3.2021) ja ADCT-402-101-tutkimuksen tuloksista (13, taulukko 24, kuvat 23, 25, 26).

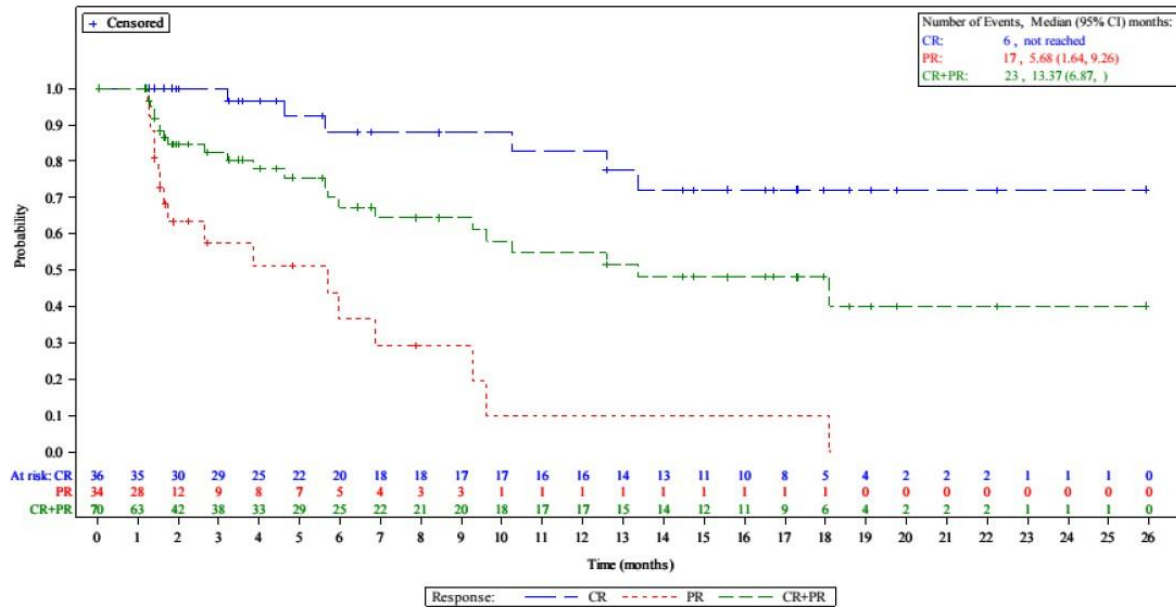
	LOTIS-2 (n = 145)	ADCT-402-101 (n = 137)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Kuolleiden määrä, n (%)	96 (66,2)	ei raportoitu
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	9,53 (6,93–11,47)	7,46 (5,95–9,79)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)		
PFS-tapahtumia, n (%)	73 (50,4)	ei raportoitu
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	4,93 (2,89–8,31)	2,83 (1,91–3,75)
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto		
Kokonaisvasteisuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	70 (48,3) (39,9–56,7)	58 (42,3) (33,9–51,1)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	36 (24,8)	32 (23,4)
• osittainen vaste (PR), n (%)	34 (23,4)	26 (19,0)
• vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	13,37 (6,87–NE)	4,47 (3,94–9,46)
Stabiili tauti, n (%)	22 (15,2)	23 (16,8)
Progressiivinen tauti, n (%)	30 (20,7)	54 (39,4)
Ei arvioitavissa, n (%)	23 (15,9)	2 (1,5)

LV: luottamusväli; NE: ei arvioitavissa (not estimable).

3.2.1 Kokonaisvasteisuus (ORR)

Kokonaisvasteisuus (ORR) oli LOTIS-2-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja. Välianalyysissä (data cut-off 1.3.2021) riippumaton arviointikomitea raportoi vasteen saavutetun 48 %:lla potilaista (70/145, 95 %:n luottamusväli (LV) 39,9–56,7). Vasteen keston (DOR) mediaani oli 13,4 kuukautta (95 %:n LV 6,87–ei arvioitavissa) (**kuvio 3**). CR:n saavutti 25 % potilaista (36/145, 95 %:n LV 18,0–32,7) ja PR:n 23 % potilaista (34/145, 95 %:n LV ei raportoitu). PR:n saaneilla DOR-mediaani oli 5,7 kuukautta (95 %:n LV 1,64–9,26) ja CR:n saaneilla mediaania ei ollut välianalyysissä (data cut-off 1.3.2021) vielä saavutettu. (13)

ADCT-402-101-tutkimuksessa lonkastuksimabi-tesiriiniä (kaikki annostasot) saaneiden DLBCL-potilaiden ORR oli 42 % (58/137, 95 %:n LV 33,9–51,1) ja annoksella 150 mikrog/kg saaneiden 41 % (29/70, 95 %:n LV 29,8–53,8). DOR-mediaani oli 4,5 kuukautta (95 %:n LV 3,94–9,46). (13,19)

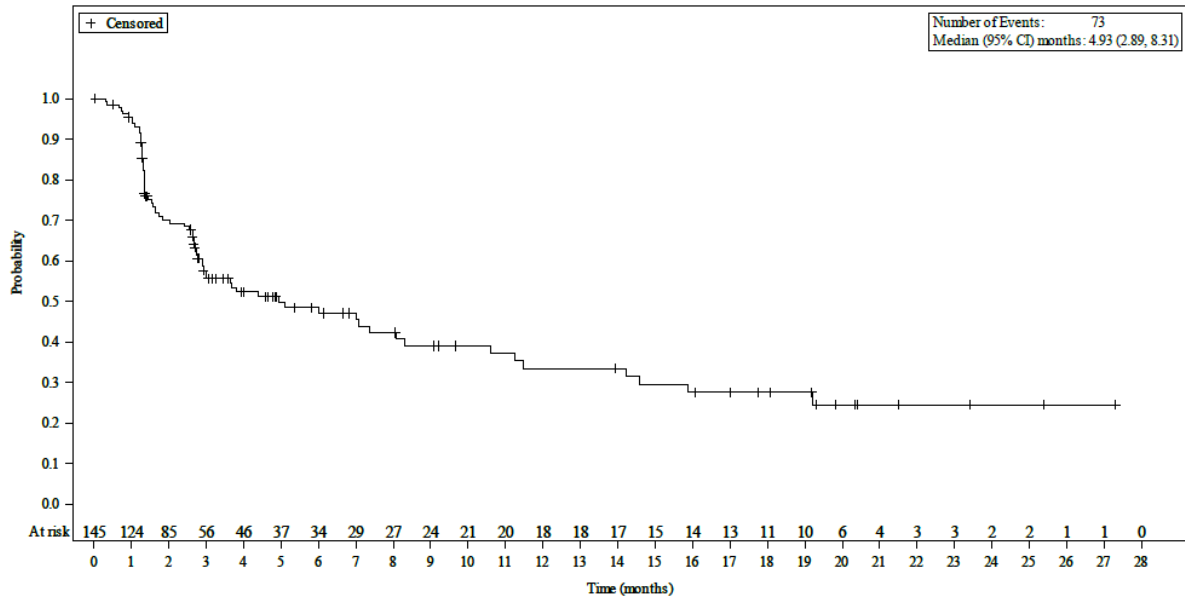


Kuvio 3. Kokonaisvasteosuuden (ORR) [CR+PR], täydellisen vasteen (CR) ja osittaisen vasteen (PR) Kaplan-Meier-kuvaaja LOTIS-2-tutkimuksesta (data cut-off 1.3.2021). (13, kuvio 23)

3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli LOTIS-2 tutkimuksen toissijainen lopputulosmuuttuja. Välianalyysissä (data cut-off 1.3.2021) kaikkien hoidettujen potilaiden PFS-mediaani oli 4,9 kuukautta (95 %:n LV 2,89–8,31) kun kantasolusiirtoja ei otettu huomioon tapahtumina (**kuvio 4**). Mikäli nämä huomioitiin tapahtumina, PFS-mediaani oli 4,4 kuukautta (95 %:n LV 2,76–8,08). ADCT-402-101 tutkimuksessa DLBCL-potilailla PFS-mediaani oli 2,8 kuukautta (95 %:n LV 1,91–3,75). (13)

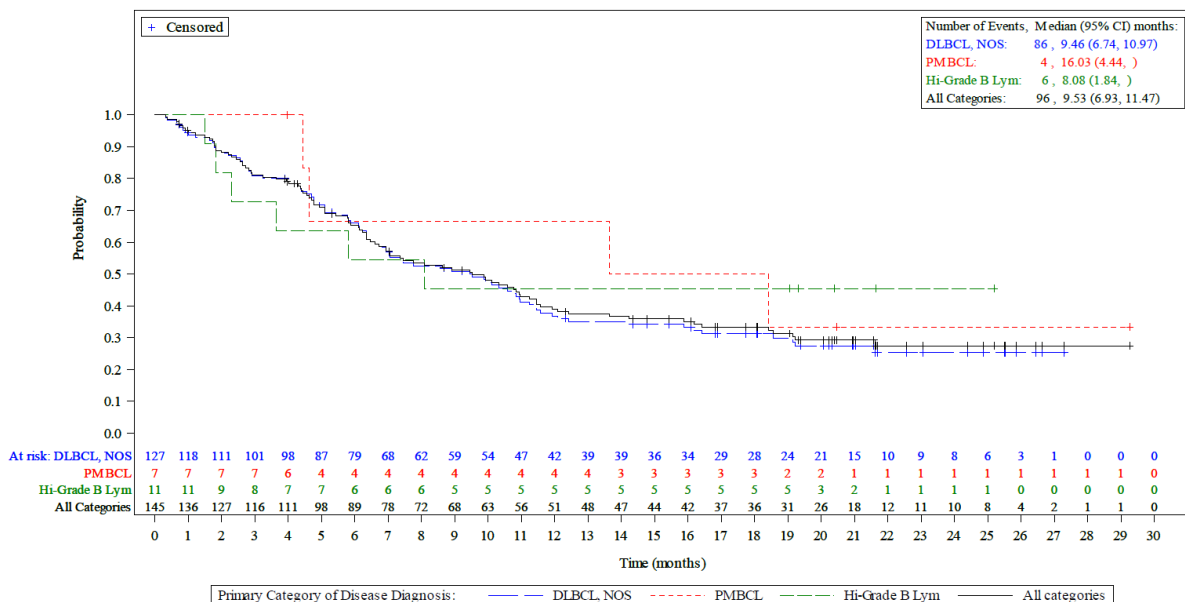
Päivitetystä analyysistä (data cut-off 15.09.2022) CR:n (36/145) saavuttaneista potilaista 16 olivat tapahtumavapaita (tauti ei ollut edennyt eikä potilas kuollut) vähintään vuosi lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon aloittamisen jälkeen. Vastaavasti, vähintään kahden vuoden jälkeen 11 potilaista olivat tapahtumavapaita. (17)



Kuvio 4. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja LOTIS-2-tutkimuksesta (data cut-off 1.3.2021). (13, kuvio 25)

3.2.3 Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloaika (OS) oli LOTIS-2 tutkimuksen toissijainen lopputulosmuuttuja. Välianalyysissä (data cut-off 1.3.2021) kaikkien hoidettujen potilaiden OS-mediaani oli 9,5 kuukautta (95 %:n LV 6,93–11,47) (**kuvio 5**). Tutkimuksen aikana taudin etenemisen takia kuoli 75 potilasta (52 %) ja muista syistä 21 potilasta (14 %). ADCT-402-101 tutkimuksessa DLBCL-potilaiden OS-mediaani oli 7,5 kuukautta (95 %:n LV 5,95–9,79). (13)

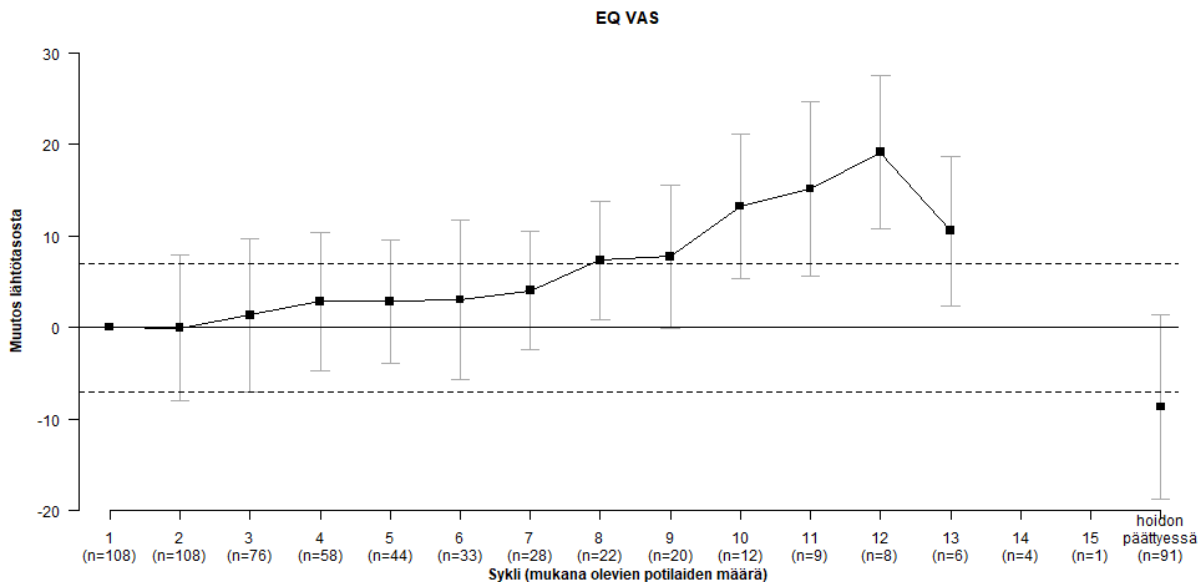


Kuvio 5. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja LOTIS-2-tutkimuksesta (data cut-off 1.3.2021). (13, kuvio 26)

3.2.4 Elämänlaatu

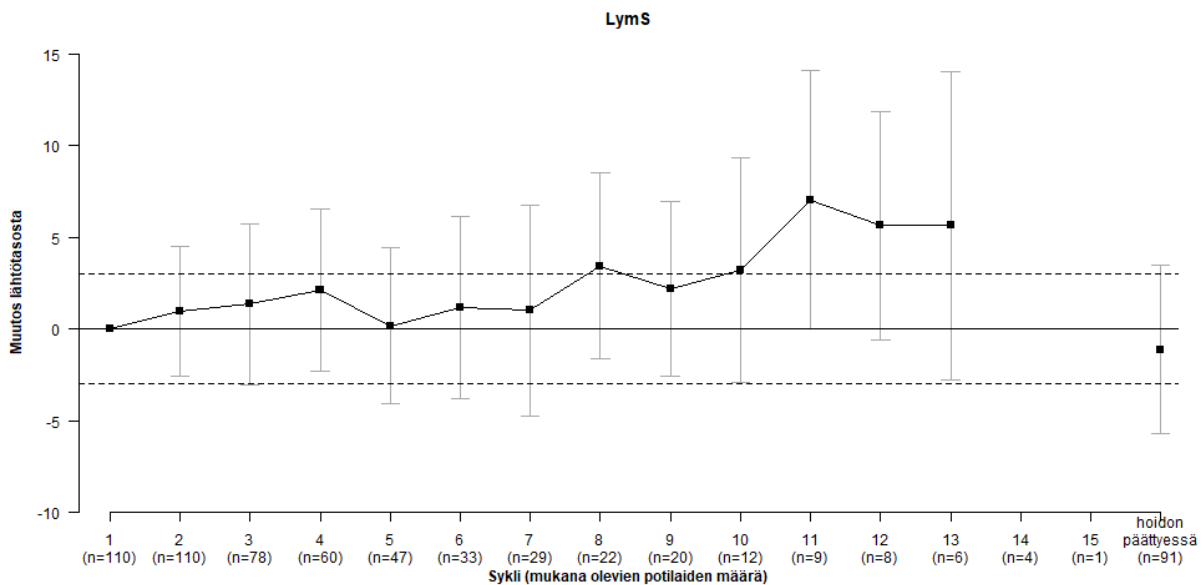
LOTIS-2-tutkimuksen potilaiden elämänlaadusta on julkaistu tuloksia 6.4.2020 aikapisteestä EMA:n arviointiraportin (13) lisäksi artikkelissa (15) sekä 24.5.2020 aikapisteestä clinicaltrials.gov-tietokannassa (21). Elämänlaadun osalta analysoituun potilasjoukkoon kuului yhteensä 130 potilasta, mutta vastausmäärät olivat jo ensimmäisessä seuranta-aikapisteessä, eli toisen hoitosyklin alussa, laskeneet EQ-VAS-mittarin osalta 108 ja LymS-mittarin osalta 110 potilaaseen (21). Elämänlaatumittausten muutoksia arvioitaessa otettiin huomioon mittareiden pienin kliinisesti merkittävä muutos.

Kokonaiselämänlaadun arvioimiseen hyödynnettiin EQ-VAS-mittaria. Lähtötason keskiarvo oli 71,4 (keskihajonta (SD) 19,1), mittarin vaihteluvälin ollessa 0–100, jossa 100 kuvastaa täydellistä elämänlaatua (13). Eri aikapisteissä havaitut muutokset lähtötasoon nähden on esitetty **kuviossa 6**. Laskettaessa keskiarvoja potilaskohtaiselle muutokselle lähtötasoon nähden 51,4 %:lla potilaista elämänlaatu ei muuttunut merkittävästi, 27,9 %:lla se parani ja 20,7 %:lla se heikkeni. Näitä tuloksia tulkittaessa on huomioitava mittarille määritetty pienin kliinisesti merkitsevä muutos, joka on seitsemän pistettä (13).



Kuvio 6. Kokonaiselämänlaadun arvio (keskiarvo ja keskihajonta) lähtötasoon nähden EQ-VAS-mittariin perustuen. Lähtötasoksi määriteltiin syklin 1 taso ja pienimpänä kliinisesti merkittävänä muutoksena käytettiin seitsemää pistettä (katkoviivat). Keskiarvoa ja keskihajontaa ei laskettu, jos syklissä oli mukana alle viisi potilasta (syklit 14 ja 15). (21)

FACT-Lym-mittarin lymfoomaspesifistä osa-aluetta (LymS) arvioitaessa otettiin huomioon mittarille määritelty kolmen pisteen pienin merkitsevä muutos, asteikon ollessa 0–60 (13). Lähtötason keskiarvo oli 43,4 (SD 10,3) (15). Eri aikapisteissä havaitut muutokset lähtötasoon nähden on esitetty **kuviossa 7**. Merkitsevä muutos huomioiden, 26,5 %:lla potilaista elämänlaatu parani ja 27,4 %:lla elämänlaatu heikkeni, kun tarkasteltiin potilaskohtaisia keskiarvoja (13).



Kuvio 7. Lymfoomaspesifisen elämänlaadun arvio (keskiarvo ja keskihajonta) lähtötasoon nähden FACT-Lym-mittarin LymS osatulokseen perustuen. Lähtötasoksi määriteltiin syklin 1 taso ja pienimpänä merkittävänä muutoksena käytettiin kolmea pistettä (katkoviivat). Keskiarvoa ja keskihajontaa ei laskettu, jos syklissä oli mukana alle viisi potilasta (syklit 14 ja 15). (21)

Kuvioista 6 ja 7 voidaan havaita, ettei elämänlaatu muuttunut merkitsevästi lähtötasoon verrattuna. EQ-VAS-mittarilla havaitaan myös merkitsevä ero lähtötasoon nähden kahdennessatoista hoitosyklissä, toisaalta tässä vaiheessa elämänlaatuselvityyn vastasi enää 8 potilasta (**kuvio 6**). Vastaavan kaltaista kohentuvaa trendiä ei kuitenkaan näy tautispesifissä mittarissa (**kuvio 7**). Elämänlaatu vaikuttaa myös heikenneen lähtötasosta suhteessa mittauksiin hoidon päättyessä molemmilla mittareilla, ei tosin merkitsevästi: EQ-VAS osalta muutos hoidon päättyessä oli -8,7 (SD 20,15; n = 91) ja LymS osalta -1,13 (SD 9,183; n = 91) (21).

Tarkasteltaessa potilaskohtaisesti yksittäisten aikapisteiden välisiä muutoksia, 41,4 % koki muutoksen parempaan ja 39,6 % koki elämänlaadun heikkenemisen vähintään yhden kerran käyntikertojen välillä EQ-VAS-mittarin perusteella. Vastaavasti LymS-osamittarilla 42,5 % potilaista koki muutoksen parempaan ja 43,4 % koki muutoksen huonompaan vähintään yhden kerran. (13)

3.3 Alaryhmäanalyysit

LOTIS-2-tutkimuksen tulosten analyysiä varten määriteltiin ennalta alaryhmäanalyysit, mikäli ne pystyttiin toteuttamaan, lopputulosmuuttujille ORR, DOR, CRR, RFS, PFS ja OS.

Alaryhmäanalyysit tehtiin ennalta määritellyn jaottelun mukaisesti:

- ikä
- sukupuoli
- tutkimusmaa
- sairauden histologia
- suurikokoinen kasvain (bulky disease)

- geenien uudelleenjärjestymä (double/triple hit)
- DLBCL:ksi muuntunut sairaus
- sairauden levinneisyysaste
- DLBCL:n solualkuperä
- edeltävien systeemisten hoitojen määrä
- taudin uusiutuminen tai hoitoon reagoimattomuus ensimmäisen hoitolinjan jälkeen
- taudin uusiutuminen tai hoitoon reagoimattomuus viimeisimmän hoitolinjan jälkeen

Ensisijaisen lopputulosmuuttujan (ORR) alaryhmäanalyysien tuloksia välianalyysistä (data cut-off 1.3.2021) on esitelty tarkemmin metsikkökuvioissa **liitteessä 4**. Lisäksi post hoc-analyysissä tarkasteltiin seuraavia alaryhmiä (13,14):

- taudin uusiutuminen tai hoitoon reagoimattomuus minkä tahansa hoitolinjan jälkeen
- taudin uusiutuminen kolme ja kuusi kuukautta ensilinjan hoidon jälkeen
- edeltävät hoidot (CAR-T, HSCT, sädehoito tai leikkaus)
- lonkastuksimabi-tesiriinin valmistemuoto
- suurimman kasvaimen halkaisija
- riskigeenien ilmentyminen (double/triple expressor)

Alaryhmät LOTIS-2-tutkimuksessa olivat pääosin pieniä, joten tilastolliseen testaukseen liittyy rajoitteita. Laskettuihin luottamusväleihin perustuen ne potilaat, jotka viimeisimmässä hoitolinjassaan reagoivat hoitoon, mutta joilla tauti uusiutui, hyötyivät enemmän lonkastuksimabi-tesiriinistä verrattuna niihin, jotka eivät olleet reagoineet viimeisimpään hoitolinjaan. Muissa alaryhmissä ei ollut havaittavissa selkeitä potilasjoukkoja, jotka hyötyisivät muita enemmän. Yksihaaraisten tutkimusten vertailuhoidon puute ja pienet alaryhmät eivät mahdollista yksiselitteisten päätelmien tekemistä, joten alaryhmäanalyysien tulkintaan liittyy merkittävää epävarmuutta. (13)

3.3.1 Histologiset alaryhmät

LOTIS-2-tutkimuksessa oli kolme WHO:n määritelmän mukaista B-solulymfooman alaryhmää: Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL-NOS; 127/145 potilasta), korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (HGBL; 11/145) ja primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL; 7/145). CR:n tai PR:n lonkastuksimabi-tesiriinille sai DLBCL-NOS potilaista noin puolet (50 %; 95 %:n LV 41,4–59,4), HGBL-potilaista vajaa puolet (45 %; 95 %:n LV 16,7–76,6) ja PMBCL-potilaista yksi seitsemästä (14 %; 95 %:n LV 0,4–57,9). Yhteenveto LOTIS-2-tutkimuksen tuloksista histologisissa alaryhmissä on esitetty **taulukossa 5**. (13,14)

LOTIS-2-tutkimuksen histologisen alaryhmäanalyysin perusteella PMBCL-tautimuotoa sairastavat saivat harvemmin vasteen kuin DLBCL-NOS-potilaat. HGBL-tautimuotoa sairastavien potilaiden osalta on huomioitava, että huolimatta korkean maligniteettiasteen sairaudesta, heidän vasteensa lonkastuksimabi-tesiriinille LOTIS-2-tutkimuksessa oli kuitenkin lähellä DLBCL-NOS potilaiden vasteosuutta. HGBL- ja PMBCL-tautimuotoja sairastavia potilaita oli tosin LOTIS-2 tutkimuksessa liian vähän, jotta yksiselitteisten päätelmien tekeminen olisi mahdollista. Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten histologiaan pohjautuvan alaryhmäanalyysin tulkintaan liittyy merkittävää epävarmuutta.

Taulukko 5. Yhteenveto LOTIS-2-tutkimuksen tuloksista WHO:n määritelmän mukaisissa histologisissa alaryhmissä. Taulukon tiedot ovat analyysiajankohdasta 1.3.2021, ellei toisin mainittu. (13,14)

	DLBCL-NOS (n = 127)	HGBL (n = 11)	PMBCL (n = 7)	Kaikki (n = 145)
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Kuolleiden määrä, n (%)	86 (67,7)	6 (54,6)	4 (57,1)	96 (66,2)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	9,46 (6,74–10,97)	8,08 (1,84–NE)	16,03 (4,44–NE)	9,53 (6,93–11,47)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	57 (44,9) ^a	6 (54,6) ^a	4 (57,1) ^a	73 (50,4)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	6,01 (2,89–8,31) ^a	9,13 (1,31–NE) ^a	1,35 (1,22–NE) ^a	4,93 (2,89–8,31)
Vasteen saavuttaminen ja vasteen kesto				
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	64 (50,4) (41,4–59,4)	5 (45,5) (16,7–76,6)	1 (14,3) (0,4–57,9)	70 (48,3) (39,9–56,7)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	30 (23,6) ^a	5 (45,5) ^a	0 (0) ^a	36 (24,8)
• osittainen vaste (PR), n (%)	ei raportoitu	ei raportoitu	ei raportoitu	34 (23,4)
• vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	9,63 (5,98–NE) ^a	13,37 (NE) ^a	1,51 (NE) ^a	13,37 (6,87–NE)

DLBCL-NOS: Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma, **HGBL:** korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma; **PMBCL:** primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma; **NE:** ei arvioitavissa (not estimable).

^a Data cut-off 6.4.2020 (14)

3.4 Epäsuora vertailu

Lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoa on tutkittu ainoastaan yksihaaraisissa tutkimuksissa ilman vertailuryhmää. Tästä syystä ei ole olemassa julkaistuja suoria vertailuja yhteenkään **taulukossa 1** esitetyistä vertailuhoidoista. Myyntiluvan haltijan edustaja esitti epäsuoran vertailun polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoidon kanssa (Pola-BR). Tämän vertailun lisäksi **luvussa 3.1** esitetyssä kirjallisuushaussa tuli esille julkaisuja, joissa lonkastuksimabi-tesiriiniä on vertailtu johonkin toiseen valmisteeseen ja ne esitetään tässä yhteydessä.

3.4.1 Myyntiluvan haltijan edustajan toimittama vertailu lonkastuksimabi-tesiriinin ja polatutsumabi-vedotiinin välillä

Myyntiluvan haltijan edustaja katsoi Pola-BR-hoidon olevan relevantti vertailuryhmä kolmannen linjan hoitoon. Myyntiluvan haltijan edustaja esitti ankkuroimattoman epäsuoran vertailun lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon ja Pola-BR-hoidon välillä. Vertailuun otetut tulokset perustuvat Pola-BR-hoidon osalta GO29365-tutkimuksen julkaistuihin päivitettyihin tuloksiin

ja lonkastuksimabi-tesiriinin osalta LOTIS-2-tutkimuksen tuloksiin. Potilaiden ominaispiirteitä kummankin tutkimuksen koko tutkimuspopulaatiossa on esitetty **liitetaulukossa 5a**.

Epäsuoraan vertailuun soveltuviksi tuloksiksi arvioitiin OS- ja PFS-mediaanit. Pola-BR-hoidon osalta käytettiin sen osajoukon tuloksia, jotka olivat saaneet hoitoa kolmannessa tai sitä myöhemmässä hoitolinjassa. Tulokset on esitetty **taulukossa 6**. Lonkastuksimabi-tesiriinin osalta epäsuoraan vertailuun käytetyt tulokset ovat aiemmasta aikapisteestä kuin tämän raportin **luvussa 3.2** on esitetty.

Taulukko 6. Lonkastuksimabi-tesiriinin ja polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoidon välinen epäsuora vertailu uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman hoidossa potilailla, joita on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Lonkastuksimabi-tesiriinin tiedot pohjautuvat myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaan materiaaliin ja ClinicalTrials.gov -tietokantaan (21,22) ja Pola-BR-hoidon tiedot pohjautuvat GO29365-tutkimuksesta julkaistuun artikkeliin (23).

	Pola-BR, 3L+ (n = 102)	Lonkastuksimabi-tesiriini (n = 145)	Lonkastuksimabi-tesiriini vs. Pola-BR HR (95 % LV)
PFS-mediaani, kk (n tapahtumat)	6,1 (79)	4,93 (67)	1,24 (0,90–1,72)
OS-mediaani, kk (n tapahtumat)	9,5 (63)	9,92 (77)	0,96 (0,69–1,34)

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito; **3L+:** kolmas tai myöhempi hoitolinja; **HR:** riskitiheyssuhde; **LV:** luottamusväli; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **OS:** kokonaiselossaoloaika.

Epäsuoran vertailun perusteella lonkastuksimabi-tesiriini- ja Pola-BR-hoidoilla olisi samankaltaiset PFS- ja OS-vaikutukset kolmannessa tai myöhemmässä linjassa käytettynä. OS- ja PFS-tulosten lisäksi myyntiluvan haltijan edustaja esitti myös turvallisuusvertailun, joka on esitelty tarkemmin **luvussa 3.5.6**. Turvallisuustulosten vertailussa ei ollut mahdollista eriyttää Pola-BR-hoidon osalta osajoukkoa, joka vastaisi kolmannen linjan hoitoa. Tulosten arvioinnissa onkin huomioitava, että Pola-BR-hoidon osalta PFS- ja OS-tulosten vertailussa kohdejoukko oli rajattu kolmannen hoitolinjan mukaan (102 potilasta), kun taas turvallisuutta arvioitiin tutkimuksen koko potilasjoukossa (152 potilasta).

3.4.2 Epäsuorat vertailut kirjallisuudessa

Hamadani ym. 2022 (24) esittävät kaltaistetun epäsuoran vertailun lonkastuksimabi-tesiriinin ja immunokemoterapiaan perustuvan hoidon välillä. Vertailu perustui LOTIS-2-tutkimukseen sekä CORAL-tutkimuksen jatko-osiin, jossa tutkittiin potilaita, jotka eivät saaneet suunniteltua kantasolusiirtoa (n = 203) tai joiden tauti eteni tämän jälkeen (n = 75).

Potilaiden kaltaistukseen hyödynnetyt ominaispiirteet on esitetty **liitetaulukossa 6a**. Näiden lisäksi LOTIS-2-tutkimuksen potilasjoukkoon sovellettiin CORAL-tutkimuksen sisäänottokriteereitä ja näin ollen yli 67-vuotiaat potilaat poistettiin aineistosta ennen kaltaistusta.

Epäsuoran vertailun tulokset ORR:n ja OS:n osalta on esitetty **taulukossa 7**. OS:n osalta julkaisussa esitetään myös Kaplan-Meier-kuvaajat kaltaistetussa vertailussa. Epäsuoran vertailun perusteella riskitiheyksien suhde OS:n osalta on tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 7. Lonkastuksimabi-tesiriinin ja immunokemoterapian välinen epäsuora vertailu uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. (24)

	Immunokemoterapia CORAL	Lonkastuksimabi-tesiriini ^a	Kaltaistettu lonkastuksimabi-tesiriini ^a	Kaltaistettu riski Ero, % (95 % LV)	Kaltaistettu HR (95 % LV)
ORR, % (95 % LV) ^b	40,3 (34,5–46,3)	52,6 (41,5–63,4)	53,4 (42,1–64,3)	13,1 (0,5–25,8)	
OS-mediaani, kk (95 % LV)	6,4 (5,0–7,5)	10,1 (6,6–16,4)	10,8 (6,6–16,4)		0,67 (0,48–0,92)

LV: luottamusväli; **HR:** riskitiheyssuhde; **ORR:** kokonaisvasteisuus; **OS:** kokonaiselossaoloaika.

^aLonkastuksimabi-tesiriinin tulokset perustuen LOTIS-2-tutkimuksen 26.10.2020 analyysiajankohtaan.

^bORR määrittelyt poikkesivat toisistaan (CORAL: The 1999 International Working Group response criteria ja LOTIS-2: The 2014 Lugano Classification)

Messori ja Caccese 2022 (25) esittävät neljän hoitovaihtoehdon välisen OS-tulosten vertailun uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon lisäksi mukana vertailussa ovat Pola-BR-, selineksori- ja tafasitamabi+lenalidomidi-hoidot. Vertailu perustui julkaistujen Kaplan-Meier-kuvaajien uudelleen muodostamiseen R-ohjelmiston IPDfromKM-paketin avulla. Tulokset on esitetty samaan kuvaan yhdistettyinä Kaplan-Meier-kuvaajina sekä vertailuna suhteessa tafasitamabi+lenalidomidi-hoitoon.

Messori ym. 2022 (26) päivitti aiempaa analyysiä kattamaan myös uudet tulokset glofitamabista. Tässä julkaisussa parikohtaiset vertailut tehtiin suhteessa glofitamabiin, jonka tulokset on esitetty **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Glofitamabin epäsuora vertailu lonkastuksimabi-tesiriini-, Pola-BR-, selineksori- ja tafasitamabi+lenalidomidi-hoitoihin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. (26)

	Lonkastuksimabi-tesiriini	Pola-BR	Selineksori	Tafasitamabi+lenalidomidi	Glofitamabi
OS-mediaani, kk (95 % LV)	10,2 (6,97–11,6)	12,5 (9,03–NR)	10,1 (6,72–14,2)	26,5 (18,39–NR)	11,7 (7,96–18,0)
HR (95 % LV) vertailtuna glofitamabiin	1,20 (0,87–1,66)	0,82 (0,51–1,33)	1,17 (0,85–1,60)	0,51 (0,34–0,78)	–

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito; **OS:** Kokonaiselossaoloaika; **LV:** luottamusväli; **NR:** ei saavutettu; **HR:** riskitiheyssuhde.

3.4.3 Fimean arvio

Myyntiluvan haltijan edustaja esitti epäsuoran vertailun **taulukossa 1** esitetyistä vertailuhoidoista ainoastaan Pola-BR- hoitoon. Kyseinen epäsuora vertailu perustuu päivitetympiin aineistoihin kuin kirjallisuudessa esitetyt vertailut niin polatutsumabin kuin lonkastuksimabi-tesiriinin suhteen. Siitä huolimatta myyntiluvan haltijan edustajan epäsuorassa vertailussa ei ole käytetty viimeisimpiä tietoja lonkastuksimabi-tesiriinin lopputulosmuuttujista. Viimeisimmän julkaistun aikapisteen (data cut-off 1.3.2021) tulokset

lonkastuksimabi-tesiriinin osalta on esitetty tämän raportin **luvussa 3.2** ja ne pohjautuvat EMA:n julkisen arviointiraportin tietoihin (13).

Sekä myyntiluvan haltijan edustajan esittämässä että kirjallisuudessa esitetyissä epäsuorissa vertailuissa on haasteena erityisesti potilasjoukkojen erilaisuus. Ratkaisuna tähän haasteeseen, myyntiluvan haltijan edustaja käytti epäsuorassa vertailussa vertailuryhmänä GO29365-tutkimuksen potilaiden osajoukkoa, joka oli saanut hoitoa kolmannessa tai myöhemmässä hoitolinjassa. Tästä osajoukosta ei esitetty ominaispiirteitä, vaan myyntiluvan haltijan edustaja teki oletuksen, että piirteet vastaavat koko GO29365-tutkimuksen potilasjoukon piirteitä.

LOTIS-2- ja GO29365-tutkimusten potilasjoukkojen ikä ja sukupuolijakauma ovat samankaltaiset, mutta LOTIS-2-tutkimuksen potilasjoukko oli ECOG-statukseltaan toimintakykyisempi ja hoitoon reagoimattomia oli vähemmän. Tutkimusjoukkojen erityispiirteet on avattu tarkemmin **liitteessä 5**. Tutkimusten määritelmä hoitoon reagoimattomuudesta poikkesi toisistaan: GO29365-tutkimuksessa hoitoon reagoimattomaksi katsottiin potilaat, jotka eivät saaneet vastetta tai heidän sairautensa eteni tai uusiutui kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Vastaavasti LOTIS-2-tutkimuksessa hoidolle reagoimattomiksi katsottiin ne potilaat, joilla sairaus uusiutui kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta.

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittama epäsuora vertailu toteutettiin ankkuroimattomana (unanchored) vertailuna, jolloin toisiinsa verratuissa tutkimuksissa ei ollut yhteneväistä vertailuhoitoa, kuten esimerkiksi lumehoitoa, johon kummankin tutkimushoidon vaikuttavuutta olisi verrattu. Verrattuna ankkuroituun vertailuun, joudutaan ankkuroimattomassa vertailussa tekemään huomattavasti vahvempia oletuksia. Hamadani ym. 2022 (24) esittämässä immunokemoterapiaan tehdyssä vertailussa potilasjoukkojen erilaisuutta pyrittiin hallitsemaan kaltaistuksella. Kaltaistukseen ei kuitenkaan ollut käytettävissä muun muassa potilaiden ikää.

Reilun kuukauden ero PFS-mediaanissa lonkastuksimabi-tesiriinin (4,93 kk) ja Pola-BR-hoidon (6,1 kk) välillä ei muodostunut tilastollisesti merkitseväksi myyntiluvan haltijan edustajan toteuttamassa epäsuorassa vertailussa (riskitiheysuhde (HR) 1,24; 95 % LV 0,90–1,72). Myöskään OS-mediaanien ero (9,5 kk Pola-BR vs. 9,92 kk lonkastuksimabi-tesiriini) ei ollut tilastollisesti merkittävä (HR 0,96; 95 % LV 0,69–1,34).

Kirjallisuudessa esitetyt, yhteen kuvaan yhdistetyt Kaplan-Meier-kuvaajat antavat hyvän kokonaiskuvan elossaoloajan todennäköisyyksistä eri hoitovaihtoehtoilla (25, kuvio 1,26, kuvio 1). Näiden epäsuorien vertailujen yhteydessä ei ole kuitenkaan huomioitu tutkimusten potilasjoukkojen erilaisuutta. Lisäksi lonkastuksimabi-tesiriinin ja Pola-BR-hoidon osalta Kaplan-Meier-kuvaajat on otettu alkuperäisistä artikkeleista eikä tutkimusten päivitettyjä aineistoja ole hyödynnetty.

Kirjallisuushaussa ei tullut esiin epäsuoraa vertailua **taulukossa 1** esitettyihin geeniterapioihin.

3.5 Turvallisuus

Lonkastuksimabi-tesiriinin turvallisuusprofiilin arviointi perustuu valmistuneisiin faasin II (LOTIS-2) ja faasin I (ADCT-402-101) tutkimuksiin (data cut-off 1.3.2021). ADCT-402-101-

tutkimukseen osallistui 183 potilasta ja LOTIS-2-tutkimukseen 145 potilasta (yhteensä 328 potilasta). Tutkimusten potilaista 284 sairasti diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL). Turvallisuusprofiilin pääasiallinen analyysi perustuu 215 DLBCL:ää sairastavaan potilaaseen (turvallisuuspopulaatio: LOTIS-2: 145/145 potilasta ja ADCT-402-101: 70/183 potilasta), joita hoidettiin valmisteyhteenvedon mukaisella hoitoannoksella 150 mikrog/kg. Näiden potilaiden hoidon keston mediaani oli 45,0 päivää (vaihteluväli 1–569 päivää) ja saatujen hoitosyklien mediaani 3,0 (keskiarvo 4,2 sykliä, vaihteluväli 1–26 sykliä). Turvallisuuspopulaatiosta 21 (9,8 %) potilasta jatkoi hoitoa vähintään kuusi kuukautta ja neljä (1,9 %) potilasta vähintään 12 kuukautta. Yhteenveto tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 9**. (13)

Taulukko 9. Yhteenveto ADCT-402-101- ja LOTIS-2-tutkimusten aikana turvallisuuspopulaatioissa ilmenneistä haittatapahtumista. (13)

	ADCT-402-101 (n = 70) n (% potilaista)	LOTIS-2 (n = 145) n (% potilaista)	Yhteensä (n = 215) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	69 (98,6)	143 (98,6)	212 (98,6)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–5)	53 (75,7)	107 (73,8)	160 (74,4)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	30 (42,9)	57 (39,3)	87 (40,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	8 (11,4)	36 (24,8)	44 (20,5)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	11 (15,7)	8 (5,5)	19 (8,8)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	58 (82,9)	118 (81,4)	176 (81,9)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–5)	35 (50,0)	75 (51,7)	110 (51,2)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	8 (11,4)	22 (15,2)	30 (14,0)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	7 (10,0)	27 (18,6)	34 (15,8)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)

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

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

Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilailla (98,6 %) ilmeni vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma hoidon aikana. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni suurimmalla osalla potilaista (74,4 %). Lonkastuksimabi-tesiriini-lääkehoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittoja ilmeni suurimmalla osalla (81,9 %) ja vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia noin puolella potilaista (51,2 %). Haittatapahtumien yleisyydessä oli eroja tutkimusten turvallisuuspopulaatioiden välillä. Hoidon lopettamiseen johtaneita

haittatapahtumia raportoitiin enemmän LOTIS-2-tutkimuksessa kuin ADCT-402-101-tutkimuksessa (hoidon aikana ilmenneet 24,8 % vs. 11,4 % ja hoitoon liittyvät 18,6 % vs. 10,0 %). LOTIS-2-tutkimuksessa kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana vähemmän kuin ADCT-402-101-tutkimuksessa (5,5 % vs. 15,7 %). (13)

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat elinjärjestelmäluokituksen mukaan olivat yleisoireet ja antopaikan reaktiot (65,1 %), ruuansulatuselimistön häiriöt (55,8 %), kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet (54,4 %), veren ja imunestejärjestelmän häiriöt (52,6 %), aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt (51,6 %) sekä ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt (49,3 %). (13)

Yleisimmät turvallisuuspopulaatiolla hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 % kokonaispopulaatiosta, olivat gammaglutamyylitransferaasi-arvon (GT) kohoaminen (35,8 %), neutropenia (34,9 %), väsymys (30,2 %), anemia (28,8 %), trombosytopenia (28,4 %) ja pahoinvointi (26,5 %). Lonkastuksimabi-tesiriiniin liittyvät yleisimmät haitat olivat GT-arvon kohoaminen (28,8 %), neutropenia (26,0 %), väsymys (20,9 %), ihottuma (19,5 %), pahoinvointi (16,7 %), perifeerinen turvotus (16,7 %) ja trombosytopenia (16,3 %). Turvallisuuspopulaation haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **liitetaulukossa 7a**. (13)

3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Hoidon aikana ilmenneitä vakavia haittatapahtumia (SAE) raportoitiin alle puolella turvallisuuspopulaation potilaista (40,5 %) ja lonkastuksimabi-tesiriiniin liittyviä noin joka seitsemännellä (14,0 %). Yleisimpiä vakavia haittatapahtumia olivat kuumeinen neutropenia (3,3 %), hyperkalsemia (2,8 %), kuume (2,3 %), vatsakipu (1,9 %), hengenahdistus (1,9 %) ja keuhkopussin nestekertymä (1,9 %). Vakavat haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **liitetaulukossa 7b**. (13)

3.5.2 Hoidon lopettamiseen ja annosmuutoksiin johtaneet haittatapahtumat

Hoidon aikana viidesosa (20,5 %) turvallisuuspopulaatiosta lopetti hoidon haittatapahtuman vuoksi ja lonkastuksimabi-tesiriiniin käyttöön liittyen noin kuudesosa (15,8 %). Yleisimmät hoidon keskeytymiseen johtaneet haittatapahtumat olivat GT-arvon kohoaminen (8,8 %), perifeerinen turvotus (2,8 %) ja trombosytopenia (1,9 %). (13)

Hoidon aikana noin puolelle potilaista (47,4 %) ilmaantui haittatapahtuma, jonka seurauksena tehtiin muutos lonkastuksimabi-tesiriinin hoitoannokseen tai valmisteen antamista viivästyttiin. Hoitoon liittyen vastaava tapahtui vajaalle puolelle potilaista (39,1 %). (13)

Hoidon aikana ilmenneet yleisimmät haittatapahtumat, joiden vuoksi valmisteen annostelua viivästyttiin, olivat GT-arvon kohoaminen (17,7 %), neutropenia (11,2 %) ja trombosytopenia (7,9 %). GT-arvon kohoaminen (3,3 %) oli yleisin haittatapahtuma, joka johti lonkastuksimabi-tesiriinin hoitoannoksen pienentämiseen. (13)

3.5.3 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Tutkimusten aikana turvallisuuspopulaation potilaista kuoli 145 potilasta (67,4 %). Näistä 112 tapausta (52,1 %) aiheutui sairauden etenemisestä ja 33 tapausta (15,3 %) muista syistä. Viimeisen lonkastuksimabi-tesiriini-annoksen jälkeen alle 30 päivän sisällä kuoli 16 potilasta

(7,4 %). Näistä yhdeksän tapausta (4,2 %) aiheutui sairauden etenemisestä ja seitsemän tapausta muista syistä (3,3 %). (13)

Turvallisuuspopulaatiosta 19 (8,8 %) potilasta koki kuolemaan johtaneen haittatapahtuman hoidon aikana. Hoidon aikana yleisin kuolemaan johtanut haittatapahtumaryhmä oli infektiot (2,3 %). Lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoon liittyen raportoitiin yksi (0,5 %) kuolemaan johtanut haittatapahtuma, joka aiheutui keuhkoinfektiosta. Kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien syyt on eritelty tarkemmin **liitetaulukossa 7c**. (13)

3.5.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Myyntiluvan haltija nosti esiin seuraavat haittatapahtumat erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittatapahtumiksi (AESI), joita ilmeni hoidon aikana turvallisuuspopulaatiossa:

- Ihoreaktiot ja kynsihäiriöt (46,5 %)
- Maksan toimintaan liittyvien arvojen muutokset (45,6 %)
- Turvotus ja nestekertymä (36,3 %:lla turvallisuuspopulaatiosta)
 - Perifeerinen turvotus (haitta-asteet 1–4: 23,3 %; haitta-aste 3: 1,4 %)
 - Keuhkopussin nestekertymä (haitta-asteet 1–4: 13,5 %; haitta-aste 3: 0,4 %)
- Väsymys (30,2 %)
- Kipu (11,6 %)

Lisäksi tarkkailtiin sydäntapahtumia ja valotoksisuutta (pyrrolobentsodiatsepiini-dimeerin valoreaktiivisuus). (13)

Kirjallisuuteen pohjautuen turvotuksen ja nestekertymän, maksan toiminnan muutosten sekä ihoreaktioiden ja kynsihäiriöiden tunnistettiin mahdollisesti liittyvän lonkastuksimabiin liitettyyn pyrrolobentsodiatsepiini-dimeeriin. Turvotus tai nestekertymä-haittatapahtuman kokeneista potilaista 38,5 %:lla oli sydänsairaus. (13)

3.5.5 Immunogeenisyys

LOTIS-2 ja ADCT-402-101 kokonaispopulaatiossa (n = 328) seitsemällä potilaalla havaittiin lääkevasta-aineita. Kuudella potilaalla immunogeeninen vaste oli havaittu ennen altistusta lonkastuksimabi-tesiriinille ja yhdellä potilaalla vaste havaittiin annostelun jälkeen.

3.5.6 Myyntiluvan haltijan edustajan toteuttama turvallisuusprofiilin vertailu

Myyntiluvan haltijan edustaja esitti epäsuoran vertailun yhteydessä turvallisuusvertailun lonkastuksimabi-tesiriinin ja Pola-BR-hoidon välillä, minkä tulokset on esitetty **liitetaulukoissa 5b ja 5c**. Turvallisuusvertailu pohjautui lonkastuksimabi-tesiriinin osalta LOTIS-2 tutkimukseen (n = 145) ja Pola-BR-hoidon osalta GO29365-tutkimukseen (n = 152). Pola-BR-hoitoa saaneita potilaita ei ollut rajattu kolmannen hoitolinjan potilaisiin ja heidän aiemmin saatujen hoitolinjojen mediaanimäärä oli 2. Pola-BR-potilaista suurempi osa oli aiempiin hoitoihin reagoimattomia ja heillä oli korkeampi ECOG status verrattuna lonkastuksimabi-tesiriini-potilaisiin. (22)

Turvallisuusvertailussa myyntiluvan haltijan edustaja vertaili Pola-BR-hoidon aikana ilmenneitä neljää yleisintä haitta-asteen 3–4 haittatapahtumaa ja vakavaa haittatapahtumaa sekä näiden kokonaismääriä lonkastuksimabi-tesiriinin vastaaviin haittatapahtumiin. Vertailun perusteella lonkastuksimabi-tesiriinin turvallisuusprofiili on suotuisampi tutkittujen

haittatapahtumien osalta verrattuna Pola-BR-hoitoon. Lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon aikana ilmeni tilastollisesti merkitsevästi vähemmän haitta-asteen 3–4 haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia. GT-arvojen nousu oli myyntiluvan haltijan edustajan mukaan lonkastuksimabi-tesiriinille ominainen haittatapahtuma, joten sitä ei käsitelty. (22)

Turvallisuusprofiilien vertailuun liittyy epävarmuutta. Epäsuorassa vertailussa verrattiin kahden eri tutkimuksen populaatioita. Pola-BR-tutkimuksen haittatapahtumaprofiilista ei pystytty erottamaan potilaita, jotka olivat saaneet jo kaksi edeltävää hoitolinjaa sairautensa hoitoon. Suurempi osuus Pola-BR-populaatiosta oli reagoimattomia ensimmäiselle hoitolinjalleen ja viimeisimmälle hoidolleen. Tähän eroavaisuuteen on voinut vaikuttaa tutkimusten poikkeava hoitoon reagoimattomuuden määritelmä. Vertailussa käytetyt haittatapahtumien ilmaantuvuustiedot vastaavat lonkastuksimabi-tesiriinin osalta aiempia analyysijankohtia, mutta eivät viimeisimpiä tietoja. Muutokset tuoreempiin analyysijankoihin ovat kuitenkin vähäisiä. (22)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon tehosta diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 8**. Tietokannasta tunnistettiin kaksi meneillään olevaa tutkimusta lonkastuksimabi-tesiriinin tehosta diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

LOTIS-5 on ainoa meneillään oleva faasin 3 tutkimus arvioinnin mukaisessa käyttöaiheessa osana yhdistelmähoitoa rituksimabin kanssa. Tutkimuksesta on odotettavissa tuloksia kuitenkin vasta loppuvuodesta 2025. Lonkastuksimabi-tesiriinin myyntilupa on ehdollinen ja odottaa LOTIS-5-tutkimuksen valmistumista ja raportointia.

3.7 Pohdinta

Lonkastuksimabi-tesiriinille on myönnetty myyntilupa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoitoon aikuispotilailla, joita on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Myyntilupa on myönnetty ehdollisena, koska rekisteröintitutkimus oli yksihaarainen eikä tehosta ole vielä riittävä näyttö. EMA:n ihmislääkekomitea (CHMP) on vaatinut myyntiluvan haltijaa toimittamaan lopulliset tulokset faasin II (ADCT-402-201, LOTIS-2, Q4/2023) ja faasin III tutkimuksista (ADCT-402-311, Q4/2025) lisänäyttönä lonkastuksimabi-tesiriinin kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta.

Nykyinen lonkastuksimabi-tesiriiniä koskeva näyttö kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta perustuu LOTIS-2 ja ADCT-402-101-tutkimuksiin, jotka ovat faasin II ja I avoimia yksihaaraisia monikeskustutkimuksia. ADCT-402-101-tutkimuksessa kartoitettiin lonkastuksimabi-tesiriinin turvallisuusprofiilia tutkimalla sitä ensimmäistä kertaa ihmisessä. LOTIS-2-tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli objektiivisesti arvioitu kokonaisvasteosuus (ORR) ja lisäksi kliinistä hyötyä tutkittiin toissijaisesti useilla muuttujilla (DOR, CRR, RFS, PFS, OS). Ensisijaisen lopputulosmuuttujan (ORR) herkkyyttä tarkasteltiin vertailemalla sitä yksittäisen tutkijan arvioon.

Päätutkimuksessa (LOTIS-2) riippumattoman arviointikomitean arvion mukaan vasteen sai 48 % potilaista, joista noin puolet sai täydellisen ja puolet osittaisen vasteen.

Riippumattoman arviointikomitean ja tutkijan arvioimat kokonaisvasteosuudet (48 % vs. 50 %) olivat hyvin lähellä toisiaan. Tutkimuksen potilaista 1516 %:lla vaste ei ollut arvioitavissa. Vasteen saaneilla DOR-mediaani oli 13,4 kuukautta. Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli 41 päivää. Supportiivisessa ADCT-402-101-tutkimuksessa kokonaisvasteen osuus oli 42 % ja DOR-mediaani 4,5 kuukautta. Hoidon optimaalisesta kestosta ei kuitenkaan ole tietoa.

LOTIS-2-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten myyntiluvan haltijan edustaja arvioi tehoa ankkuroimattoman epäsuoran vertailun keinoin lonkastuksimabi-tesiriinin sekä polatutsumabin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoidon välillä. Lonkastuksimabi-tesiriinillä oli vertailuhoitoon nähden hieman pidempi kokonaiselossaoloaika (OS-mediaani: 9,9 kk vs. 9,5 kk) ja lyhyempi aika taudin etenemistä edeltävälle elossaoloajalle (PFS-mediaani: 4,9 kk vs. 6,1 kk). Erot OS-mediaanin (HR 0,96; 95 % LV 0,69–1,34) ja PFS-mediaanin (HR 1,24; 95 % LV 0,90–1,72) suhteen eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman epäsuoran vertailun lisäksi Fimea huomioi kirjallisuudesta löytyviä epäsuoria vertailuja, joissa lonkastuksimabi-tesiriiniä on vertailtu immunokemoterapiaan, Pola-BR-, selineksori-, tafasitamabi+lenalidomidi- ja glofitamabi-hoitoon. Näissä vertailuissa raportoitiin tilastollisesti merkitsevä ero ainoastaan lonkastuksimabi-tesiriinin OS-mediaanissa suhteessa immunokemoterapiaan, OS-mediaanin ollessa pidempi kaltaistetussa vertailussa: 10,8 kk vs. 6,4 kk (HR 0,67; 95 % LV 0,48–0,92) (24), ja tafasitamabi+lenalidomidi hoitoon, OS-mediaanin ollessa lyhyempi: 10,2 kk vs. 26,5 kk (HR 2,35; 95 % LV 1,55–3,56) (25).

Tuloksia tulkittaessa on huomattava, että kyse oli epäsuorista vertailusta, joiden luotettavuus on lähtökohtaisesti suoraa vertailua huomattavasti heikompi. Esitetyissä epäsuorissa vertailuissa on haasteena erityisesti potilasjoukkojen erilaisuus.

Myyntiluvan haltijan edustaja tutki elämänlaatua LOTIS-2-tutkimuksessa hyödyntämällä kokonaiselämänlaadun mittaria EQ VAS sekä FACT-Lym mittarin lymfoomaspesifistä osaluuetta (LymS), jotka molemmat perustuivat potilaiden itsensä raportoimiin tuloksiin. Molemmilla mittareilla havaittiin trendi elämänlaadun kohentumisesta ajan kuluessa. Saatuja tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta. Lisäksi useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni ja eniten hoitosyklejä saaneet potilaat usein kestävätkä hoitoa parhaiten ja saavat siitä vastetta. Sen sijaan elämänlaatu vaikuttaa molemmilla mittareilla jopa heikentyneen lähtötasosta suhteessa mittauksiin hoidon päättyessä, joskaan ei merkittävästi. Näin ollen elämänlaadusta ei voida vetää lopullisia johtopäätöksiä.

LOTIS-2-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida aukottomasti sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin joku toinen. Laskettujen luottamusvälien perusteella näyttäisi olevan viitteitä siitä, että ne potilaat, jotka viimeisimmässä hoitolinjassaan reagoivat hoitoon, mutta heidän sairautensa uusiutui, hyötyisivät enemmän lonkastuksimabi-tesiriinistä verrattuna niihin, jotka olivat viimeisimpään hoitolinjaan reagoimattomia. WHO:n luokittelun mukaisen histologisen alaryhmäanalyysin perusteella HGBl-tautimuotoa sairastavat vaikuttaisivat saavan lähes yhtä usein vasteen kuin DLBCL-NOS-potilaat, mutta PMBCL-tautimuotoa sairastavat harvemmin. Vertailuryhmien puute sekä pienet alaryhmäkoot eivät kuitenkaan mahdollista

yksiselitteisten päätelmien tekemistä, joten alaryhmäanalyysien tulkintaan liittyy merkittävää epävarmuutta.

Lähes kaikilla (98,6 %) LOTIS-2 ja ADCT-402-101 tutkimuksiin osallistuneilla potilailla havaittiin lonkastuksimabi-tesiriini hoidon aikana jonkinasteinen haittatapahtuma ja vajaalla puolella (40,5 %) vakava haittatapahtuma. Tutkimusten potilaita on hoidettu useassa hoitolinjassa ennen altistusta lonkastuksimabi-tesiriinille, joten osa raportoiduista haittatapahtumista liittyy perussairauteen tai aiempiin hoitoihin. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana 19 tapausta (8,8 %), joista yksi (0,5 %) liittyi lonkastuksimabi-tesiriiniin. Infektiot hoidon aikana olivat suurin kuolemaan johtanut haittatapahtumaryhmä, ja ne voivat liittyä lonkastuksimabi-tesiriinin haittatapahtumana ilmenevään luuydinsuppressioon. Lonkastuksimabi-tesiriinin molekyyliarakenteeseen on konjugoitu pyrrolobentsodiatsepiini, joka kirjallisuuden mukaan voi olla yhteydessä valmisteen haittatapahtumiin, kuten turvotuksiin ja nestekertymiin, maksan toiminnan muutoksiin ja ihoreaktioihin sekä kynsien häiriöihin.

Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan vakavien haittatapahtumien määrä vaikuttaa suurelta. Toisaalta tutkimusten potilaita on hoidettu useassa hoitolinjassa ennen altistusta lonkastuksimabi-tesiriinille, joten osa raportoiduista haittatapahtumista liittyy perussairauteen tai aiempiin hoitoihin. Maksatoksisuus vaikuttaa olevan yksi tyypillinen haittavaikutus, joka pitää ottaa huomioon, kun suunnitellaan lonkastuksimabi-tesiriinihoitoa. Muuten haitat, kuten luuydintoksisuus, ovat tyypillisiä aiemmin hoidetuille lymfoomapotilaille. Kuolemaan johtaneita vakavia haittatapahtumia todettiin vähän.

Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan lonkastuksimabi-tesiriini on yksi vaihtoehto aiemmin hoidetuille, suurisoluista B-solulymfoomaa tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfoomaa sairastaville potilaille. Merkittävää tehoeroa ei esimerkiksi Pola-BR-hoitoon näytä olevan epäsuoran vertailun perusteella, ja valmisteen turvallisuusprofiili vaikuttaa olevan hallittavissa. Jatkossa arvioidun hoidon asemointiin tulee vaikuttamaan myös se, että aksikabtageenisiloleuseeli on hiljattain hyväksytty aiempaa varhaisempaan hoitolinjaan DLBCL-potilaille, joilla tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai jotka eivät reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan.

LOTIS-5 on ainoa meneillään oleva faasin 3 tutkimus tämän arvioinnin mukaisessa käyttöaiheessa osana yhdistelmähoitoa rituksimabin kanssa. Tutkimuksesta on odotettavissa tuloksia kuitenkin vasta loppuvuodesta 2025. Lonkastuksimabi-tesiriinin myyntilupa on ehdollinen ja odottaa LOTIS-5-tutkimuksen valmistumista ja raportointia.

4 Kustannusten minimointianalyysi

Analyysi perustuu myyntiluvan haltijan edustajan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysimalliin, jossa lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon kustannuksia verrataan polatutsumabi-vedotiinin sekä bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmän (Pola-BR) kustannuksiin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joita on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Kustannusten minimointianalyysin valintaa lähestymistavaksi perusteltiin epäsuoralla vertailulla, jonka tulokset on avattu **luvussa 3.4.1**. Kuvaus myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman kustannusten minimointianalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan edustajan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean laskelmia lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon kustannuksista myyntiluvan haltijan edustajan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan edustajan lähestymistapa analyysiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 10**.

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoito aikuispotilailla, joita on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Potilaiden ominaispiirteet (LOTIS-2-tutkimukseen perustuen): <ul style="list-style-type: none"> Keskimääräinen paino: 77,1 kg Keskimääräinen kehon pinta-ala: 1,86 m²
Arvioitava lääkehoito	Lonkastuksimabi-tesiriini
Vertailuhoito	Polatutsumabi-vedotiini + bendamustiini + rituksimabi (Pola-BR)
Lopputulokset	Potilaskohtainen kustannus
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusten minimointianalyysi
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Aikahorisontti	Hoidon mediaanikesto

4.1.1 Mallin rakenne

Kustannusten minimointianalyysissä oletetaan, että arvioitava hoito ja vertailuhoito ovat yhtä vaikuttavia ja haittatapahtumiltaan samankaltaisia eikä kumpikaan hoito aiheuta toisesta poikkeavia vaikutuksia. Tällöin on perusteltua tarkastella vain syntyneitä kustannuksia.

Myyntiluvan haltijan edustaja toteutti analyysin kustannuslaskelmana, jossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset sekä hoitosyklien määrä yhtä potilasta kohden. Analyysin potilaan painon ja kehon pinta-alan keskiarvo (**taulukko 10**) perustuivat LOTIS-2-tutkimukseen, jonka potilaiden ominaispiirteet on eritelty tarkemmin **liitteessä 3**. Lääkevalmisteiden kustannuslaskelmassa käytettiin tarvittavien lääkepakkausten laskennallista keskiarvoa per sykli, joka laskettiin hyödyntäen momenttimenetelmää (Method of moments). Myyntiluvan haltijan edustajan laskelma on esitetty **liitteessä 9**. Tutkimuksen potilaiden keskimääräistä painoa ja kehon pinta-alaa käytettiin määrittämään normaalijakauman mukainen potilasjakauma. Tämän jakauman perusteella laskettiin muodostuva lääkekustannus. Laskentatapa huomioi yksittäisen potilaan kohdalla lääkehukan, eli avatusta pakkauksesta ei jaeta lääkettä useammalle potilaalle. Laskelmissa käytettiin edullisinta pakkausten yhdistelmää. Suun kautta otettavien lääkkeiden pakkaukset oletettiin jaettaviksi. Mikäli valmisteesta oli saatavilla geneerinen vaihtoehto tai biosimilaari, käytettiin edullisempia valmisteita. (22)

Analyysissä käytetyt hoitovaihtoehdot on eritelty yksityiskohtaisesti **taulukossa 11**. Myyntiluvan haltijan edustajan toimittama malli ei käsittele jatkohoidosta, sairaudesta eikä haittojen hoitamisesta aiheutuvia hoitokustannuksia.

4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan edustaja viittaa toimitetussa raportissa aiemmin Fimealle toimitettuun ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun, jossa verrattiin LOTIS-2 ja GO29365-tutkimusten kokonaiselossaoloaikaa (OS) ja elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) sekä turvallisuutta. Epäsuora vertailu on käsitelty aiemmin **luvussa 3.4**. Myyntiluvan haltijan edustajan tulkinnan mukaan epäsuora vertailu osoittaa vertailtavien hoitojen kliinisen vaikuttavuuden olevan keskenään samankaltainen kolmannessa tai myöhemmässä hoitolinjassa lonkastuksimabi-tesiriinin indikaation mukaisesti käytettynä. (22)

Lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoa mallinnettiin annettavan kolme 21 päivän sykliä LOTIS-2-tutkimuksessa annettujen hoitosyklien mediaanimäärään perustuen (13). Vertailuhoitona käytetyn polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoitoa mallinnettiin annettavan viisi 21 päivän sykliä GO29365-tutkimukseen perustuen. (23,27)

4.1.3 Resurssien käyttö ja kustannukset

Lääkkeiden annokset perustuvat valmisteyhtenvetöjen mukaisiin suositusannoksiin sekä LOTIS-2-tutkimuksen mukaiseen esimerkkipotilaaseen, jonka paino oli 77,1 kg ja kehon pinta-ala 1,9 m². (13,28)

Lääkekustannuksena on käytetty sairaalassa infuusiona annosteltaville valmisteille verotonta tukkumyyntihintaa. Lonkastuksimabi-tesiriinin yhteydessä annettavat deksametasoni-tabletit on laskettu myös verotonta tukkumyyntihintaa käyttäen. Kustannukset on arvioitu terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Laskelmassa on käytetty myyntiluvan haltijan edustajan esittämiä pakkauskokoja tai pakkausten yhdistelmiä. (22)

Myyntiluvan haltijan edustaja käytti analyysissään yhden lonkastuksimabi-tesiriini-paketin verottomana tukkuhintaan 15 750,00 € (10 mg paketti). Yhdestä 10 mg paketista saadaan valmisteyhteenvedon syklien 1 ja 2 mukainen annos korkeintaan 66,7 kg painavalle potilaalle. Mallinnuksessa lääkkeiden kustannustiedot laskettiin 1.3.2023 tietojen mukaan. Mahdollisia alennuksia ei huomioitu. Analyysissä käytettyjen lääkevalmisteiden hinnat on eritelty **taulukossa 11.** (22)

Sairaalassa infuusiona annettaville valmisteille laskettiin annostelukustannukset sillä oletuksella, että annostelusyklar ensimmäinen päivä on vaativampi, jolloin kustannukset vastaavat lyhytaikaisen vuodeosaston hoitopäivän kustannusta sairaalassa (400,96 €, vuodesta 2017 vuoden 2022 hintatasoon muunnettuna). Vastaavasti oletettiin, että syklien seuraavina päivinä tapahtuvat annostelut ovat rutiininomaisempia ja kustannukset vastaavat hematologin vastaanottokäyntiä (280,00 €). Mallissa lonkastuksimabi-tesiriinin ja Pola-BR:n arvioitiin vaativan syklar ensimmäisenä päivänä lyhytaikaista vuodeosaston hoitopäivää vastaavan euromäärän annostelukustannuksina. Pola-BR-hoidon suhteen syklar toiselle päivälle arvioitiin tarve hematologin vastaanottokäyntiä vastaavalle euromäärälle annostelukustannuksina bendamustiini-infuusion vuoksi. (22)

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä ja kustannuslaskelmassa käytetyt hoitovaihtoehdot ja niiden kustannukset. (22)

Lääkeaine	Pakkauksen hinta (€) ^a	Vahvuus (mg) ^b	Annos ^c	Syklit (kpl) ^c	Pakkauksia / sykli ^d	Lääkekustannukset per hoitosykli (€)
Arvioitava hoito						
Lonkastuksimabi-tesiriini	15 750,00	10	Syklit 1 ja 2: 150 µg/kg	3	Syklit 1 ja 2: 1,71	Syklit 1 ja 2: 26 915,45
			Syklit 3+: 75 µg/kg		Sykli 3+: 1,00	Sykli 3+: 15 750,00
Deksametasoni	96,75	4	4 mg kahdesti päivässä kolmen päivän ajan	3	0,06	5,81
Vertailuhoito						
Polatutsumabi-vedotiini	2 014,29	30	1,8 mg/kg	5	2,58	5 193,92
Polatutsumabi-vedotiini	9 400,00	140	1,8 mg/kg	5	0,51	4 789,18
Bendamustiini	156,00	100	90 mg/m ² kahdesti syklar aikana	5	4,13	644,14
Rituksimabi	986,87	500	375 mg/m ²	5	1,99	1 961,93

^a Hinnat perustuvat Kelan ylläpitämään lääketietokantaan (1.3.2023) ja lonkastuksimabi-tesiriinin osalta myyntiluvan haltijan edustajan tiedoksiintoon. Veroton tukkumyyntihinta on laskettu voimassa olevan Lääketaksa-asetuksen 713/2013 mukaisesti.

^b Yksi pakkaus lukuun ottamatta deksametasonia, jonka oletettiin mallissa olevan 100 kappaleen pakkaus.

^c Annos ja hoitosyklar (mediaani) määrä perustuu arvioitavan hoidon osalta LOTIS-2-tutkimukseen ja vertailuhoidon osalta GO29365-tutkimukseen ja polatutsumabin valmisteyhteenvedoon.

^d Syklissä tarvittavien pakkausten määrän keskiarvo perustuu myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaan kustannusten minimointianalyysin laskentamettiin, joka on avattu tarkemmin **luvussa 4.1.1 ja liitteessä 9.**

4.2 Myyntiluvan haltijan edustajan esittämät tulokset

4.2.1 Analyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan edustajan analyysin tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 12**.

Taulukko 12. Yhteenveto kustannusten minimointianalyysin potilaskohtaisista tuloksista.

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Lääkekustannus	69 744	62 946	6 798
Annostelukustannus	1 203	3 405	-2 202
Kokonaiskustannus	70 947	66 351	4 596

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

Myyntiluvan haltijan edustajan mallissa käytetyillä oletuksilla lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 69 700 € potilasta kohden. Hoidosta aiheutuu noin 4 600 € korkeammat kokonaiskustannukset ja 6 800 € korkeammat lääkekustannukset potilasta kohden verrattuna Pola-BR-hoitoon.

4.2.2 Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelumalli

Myyntiluvan haltijan edustaja ehdotti kustannusten minimointianalyysiin hinnoittelumallia,

Mallinnuksessa käytettiin hintaa lukuun ottamatta samoja parametreja kuin edeltävässä analyysissä. Ehdotetun hinnoittelumallin mukaiset tulokset esitetään **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Yhteenveto myyntiluvan haltijan edustajan ehdottaman hinnoittelumallin potilaskohtaisista tuloksista.

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Lääkekustannus	██████████	62 946	██████████
Annostelukustannus	1 203	3 405	-2 202
Kokonaiskustannus	██████████	66 351	██████████

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

Ehdotetussa hinnoittelumallissa lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin ██████████ potilasta kohden. Kokonaiskustannus on noin ██████████ ja lääkekustannusten osalta noin ██████████ verrattuna Pola-BR-hoitoon.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan edustajan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Kustannusten minimointianalyysi on menetelmän perusteltavissa tilanteissa, joissa valmistajien kliininen vaikuttavuus ja haittaprofiilit ovat samanlaisia, eikä niiden välillä ole tilastollisia tai kliinisesti merkittäviä eroja. Myyntiluvan haltijan edustaja perusteli menetelmän valintaa lonkastuksimabi-tesiriinin ja polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin

(Pola-BR) yhdistelmähoidon samankaltaisilla hoitotuloksilla toteuttamassaan epäsuorassa vertailuissa. Tähän olettamukseen liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta pienestä potilaspopulaatiosta ja epäsuorassa vertailussa käytetyistä menetelmistä johtuen.

Epäsuorassa vertailussa ei havaittu tilastollisia eroja kokonaiselossaoloajan (OS) (9,9 kk vs. 9,5 kk; riskitiheysuhde (HR) 0,96; 95 % luottamusväli (LV) 0,69–1,34) eikä taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) (4,9 kk vs. 6,1 kk; HR 1,24; 95 % LV 0,90–1,72) suhteen. Tästä huolimatta OS- ja PFS- mediaanien erojen mahdollista kliinistä merkitystä esimerkiksi kertyvään elämänlaatuun ei voida esitettyjen perustelujen mukaan kokonaan sulkea pois. Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaa epäsuoraa vertailua on käsitelty **luvuissa 3.4.1 ja 3.4.3**.

Myyntiluvan haltijan edustaja käytti momenttimenetelmää selvittääkseen syklin aikana tarvittavien lääkepakkausten keskiarvon. Fimea huomioi menetelmän ongelmaksi sen aiheuttaman epävarmuuden pienillä potilaspopulaatioilla. Fimean näkemyksen mukaan potilaiden keskimääräisen painon ja kehon pinta-alan perusteella laskettu tarvittavien lääkepakkausten määrä antaa tarkemman estimaatin yksittäisen potilaan lääkekustannuksista.

Myyntiluvan haltijan edustajan toteuttamassa analyysissä oli käytetty LOTIS-2 tutkimuksessa annettujen lonkastuksimabi-tesiriini hoitosykliden mediaania (kolme sykliä). Pola-BR-hoidon suhteen käytettiin GO29365-tutkimuksessa toteutunutta hoitosykliden mediaania (viisi sykliä). Tämä kuitenkin poikkeaa polatutsumabin valmisteyhteenvedon suosittelemasta hoitosykliden määrästä (kuusi sykliä).

Fimean mukaan hoidon keston määrittämiseen olisi ollut hyvä käyttää hoitosykliden keskiarvoja. LOTIS-2-tutkimuksessa lonkastuksimabi-tesiriini hoitosykliden keskiarvo oli 4,6 (vaihteluväli 1–26), joka poikkeaa huomattavasti myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetystä mediaanista (kolme sykliä). Pola-BR-hoidon osalta hoidon syklien keskiarvotietoja ei kuitenkaan ollut käytettävissä.

Ehdotetun hinnoittelumallin lisäksi myyntiluvan haltijan edustaja ei toteuttanut herkkyys- tai skenaarioanalyysyjä.

4.4 Fimean analyysi

Fimea toteutti oman analyysin lonkastuksimabi-tesiriinin sekä polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoidon välillä. Fimean analyysi tehtiin myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman Excel-mallin avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 14**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan edustajan analyysin menetelmät ja oletukset ovat samanlaiset.

Taulukko 14. Fimean analyysin ja myyntiluvan haltijan edustajan analyysin taustaoletusten erot. (22)

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan analyysi ^a	Fimean analyysi
Tarvittavien pakettien laskentamenetelmä	Momenttimenetelmä "Method of moments", normaalijakauman mukainen painotus	LOTIS-2 tutkimuksen keskiarvojen mukainen potilas (77,1 kg ja 1,86 m ²)
Lääkehoitoon tarvittavat paketit per sykli		
Lonkastuksimabi-tesiriini 10 mg	1,71	Syklit 1 ja 2: 2,0 Syklit 3+: 1,0
Polatutsumabi 30 mg	2,58	0,0
Polatutsumabi 140 mg	0,51	1,0
Bendamustiini 100 mg	4,13	4,0
Rituksimabi 500 mg	1,99	2,0

^a Menetelmät avattu tarkemmin **luvussa 4.1.1.**

4.4.1 Fimean analyysin tulokset

Fimean analyysin tulokset on esitetty **taulukossa 15** ja Fimean analyysiin sovelletun myyntiluvan haltijan edustajan ehdottaman hinnoittelumallin tulokset **taulukossa 16.**

Taulukko 15. Yhteenveto Fimean analyysin tuloksista.

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Lääkekustannus	78 767	59 989	18 779
Annostelukustannus	1 203	3 405	-2 202
Kokonaiskustannus	79 970	63 393	16 577

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

Fimean analyysissä käytetyillä oletuksilla lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta aiheutuu noin 78 800 € lääkekustannukset ja Pola-BR-hoidosta noin 60 000 € potilasta kohden. Lonkastuksimabi-tesiriinin kokonaiskustannukset ovat noin 16 600 € korkeammat ja lääkekustannukset noin 18 800 € korkeammat potilasta kohden verrattuna Pola-BR hoitoon. Myyntiluvan haltijan edustajan analyysiin verrattuna Fimean analyysissä lonkastuksimabi-tesiriinin lääke- ja kokonaiskustannukset ovat noin 9 000 € suuremmat ja Pola-BR-hoidon noin 3 000 € pienemmät.

Taulukko 16. Yhteenveto Fimean analyysin tuloksista käyttäen myyntiluvan haltijan edustajan ehdottamaa hinnoittelumallia.

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Lääkekustannus	██████	59 989	██████
Annostelukustannus	1 203	3 405	-2 202
Kokonaiskustannus	██████	63 393	██████

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

Fimean analyysissä käytetyillä oletuksilla ja myyntiluvan haltijan edustajan hinnoittelumallilla lonkastuksimabi-tesiriinin käytöstä aiheutuu noin [REDACTED] lääkekustannukset potilasta kohden. [REDACTED]

4.4.2 Fimean skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltijan edustaja ei toimittanut herkkyys- tai skenaarioanalyysijä malliinsa. Fimea toteutti skenaarioanalyysijä liittyen hoitojen keston, sillä ei ole asetettu ehdotonta ylärajaa sille, kuinka monta sykliä lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoa voidaan annostella. Analyysissä testattiin lonkastuksimabi-tesiriinille LOTIS-2-tutkimuksessa annettujen syklien keskiarvon mukaista määrää, vertailuhoidolle polatutumabin valmisteyhteenvedon käyttöindikaation mukaista syklien määrää ja verrattiin näiden kahden analyysin tuloksia. Lisäksi testattiin myyntiluvan haltijan ehdottamaa hinnoittelumallia tilanteessa, jossa lonkastuksimabi-tesiriinin annostelusyklarit määrä vastaa LOTIS-2-tutkimuksen keskiarvoa. Analyysissä käytettiin LOTIS-2-tutkimuksen potilaiden keskimääräistä painoa ja kehon pinta-alaa laskettaessa tarvittavia lääkepakkausten määriä. Lisäksi tarkasteltiin tilannetta, jossa potilaan paino (80,4 kg) ja kehon pinta-ala (1,95 m²) pohjautuivat kansalliseen FinTerveys 2017 -tutkimukseen, sillä potilaan ominaisuudet vaikuttavat tarvittavien lääkepakkausten määrään. Muutoin analyysien oletukset pidettiin samana. Analyysien tulokset on kuvailtu **taulukossa 17**. Fimea teki lisäksi analyysijä myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman momenttimenetelmän pohjalta. Niiden tulokset on esitelty **liitteessä 10**.

Taulukko 17. Fimean skenaarioanalyysien potilaskohtaiset tulokset myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaan malliin pohjautuen käyttäen LOTIS-2-tutkimuksen potilaiden keskimääräistä painoa ja kehon pinta-alaa tarvittavia lääkepakkausten määriä laskettaessa.

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Analyysi 1: Lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6^a			
Lääkekustannus	103 977	59 989	43 988
Annostelukustannus	1 844	3 405	-1 560
Kokonaiskustannus	105 821	63 393	42 428
Analyysi 2: Pola-BR-hoidon syklien määrä 6,0^b			
Lääkekustannus	78 767	71 986	6 781
Annostelukustannus	1 203	4 086	-2 883
Kokonaiskustannus	79 970	76 072	3 898
Analyysi 3: Lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6 ja Pola-BR-hoidon 6,0^{a b}			
Lääkekustannus	103 977	71 986	31 990
Annostelukustannus	1 844	4 086	-2 241
Kokonaiskustannus	105 821	76 072	29 749
Analyysi 4: Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelu ja lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6^a			
Lääkekustannus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Annostelukustannus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Kokonaiskustannus	██████	██████	██████
Analyysi 5: Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelu ja lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6 ja Pola-BR-hoidon 6,0^{a b}			
Lääkekustannus	██████	██████	██████
Annostelukustannus	██████	██████	██████
Kokonaiskustannus	██████	██████	██████
Analyysi 6: Potilaan paino 80,4 kg ja kehon pinta-ala 1,95 m^{2 c}			
Lääkekustannus	78 767	63 346	15 421
Annostelukustannus	1 203	3 405	-2 202
Kokonaiskustannus	79 970	66 751	13 220
Analyysi 7: Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelu ja potilaan paino 80,4 kg ja kehon pinta-ala 1,95 m^{2 c}			
Lääkekustannus	██████	██████	██████
Annostelukustannus	██████	██████	██████
Kokonaiskustannus	██████	██████	██████
Analyysi 8: Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelu ja potilaan paino 80,4 kg ja kehon pinta-ala 1,95 m² sekä lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6 ja Pola-BR-hoidon 6,0^{a b c}			
Lääkekustannus	██████	██████	██████
Annostelukustannus	██████	██████	██████
Kokonaiskustannus	██████	██████	██████

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiiniin, bendamustiiniin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

^a LOTIS-2-tutkimuksen mukainen lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon syklien keskiarvomäärä. (13)

^b Polatutsumabin valmisteyhteenvedossa suositeltu syklien määrä arvioinnin mukaisen käyttöindikaation hoidossa. (27)

^c FinTerveys 2017 -tutkimus. Potilaan ominaisuudet laskettu siten, että vähintään 30-vuotiaiden keskimääräinen kehon paino ja pinta-ala painotettiin non-Hodkinin lymfoomien ilmaantuvuuden sukupuolijakaumalla. (29)

Analyysissä 1 lonkastuksimabi-tesiriini oletetaan annettavan LOTIS-2-tutkimuksen annettujen syklien keskiarvon mukaisesti, jolloin lääkekustannukset ovat noin 104 000 €. Lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat siinä tapauksessa noin 44 000 € Pola-BR-hoitoa kalliimmat.

Analyysissä 2 Pola-BR-hoito oletetaan annettavan valmisteyhteenvedon käyttöindikaation mukaisesti kuudessa syklissä ja lonkastuksimabi-tesiriinin annostelumäärä pysyy LOTIS-2-tutkimuksen mediaanissa (kolme sykliä). Pola-BR-hoidon lääkekustannukset ovat tällöin noin 72 000 €. Tässä tilanteessa lonkastuksimabi-tesiriini on lääkekustannuksiltaan noin 6 800 € kalliimpaa.

Analyysissä 3 lonkastuksimabi-tesiriinin annettujen syklien oletetaan olevan 4,6 ja pola-BR-hoidon 6. Tässä tapauksessa lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 32 000 € kalliimmat.

Analyysit 4 ja 5 huomioivat myyntiluvan haltijan edustajan ehdottaman hinnoittelumallin.

Analyysissä 4 oletetaan, että lonkastuksimabi-tesiriiniä annetaan 4,6 sykliä, ██████

██████████ Analyysissä 5 lonkastuksimabi-tesiriiniä annetaan 4,6 sykliä ja Pola-BR-hoitoa 6,0 sykliä. ██████████

Analyyseissa 6–8 pohjaoletuksena on, että potilas painaa 80,4 kg ja on kehon pinta-alaltaan 1,95 m². Tällöin lonkastuksimabi-tesiriini hoitoon tarvittava pakettimäärä pysyy ennallaan, mutta Pola-BR-hoidon tarvittavien pakettien määrä nousee. Analyysissä 6 lonkastuksimabi-tesiriinistä aiheutuu noin 14 400 € korkeammat lääkekustannukset. Analyysissä 7 edeltävään skenaarioon yhdistetään myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelumalli. Tällöin lonkastuksimabi-tesiriini-hoito ██████████ Analyysissä 8 lisätään analyysiin 7 oletus, että lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon syklien määrä on 4,6 ja Pola-BR-hoidon 6,0. Tällöin lonkastuksimabi-tesiriini-hoito ██████████

4.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä verrattiin lonkastuksimabi-tesiriinin sekä polatutumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoidon kustannuksia keskenään. Kustannusten minimointianalyysi perustuu oletukseen valmisteiden samankaltaisesta kliinisestä vaikuttavuudesta sekä haittaprofiileista. Näin ollen tehon ja turvallisuuden samankaltaisuuden perustelemineen on oleellinen osa kustannusten minimointianalyysiä. Samankaltaisuus perustuu epäsuoraan vertailuun, jonka epävarmuus siirtyy myös kustannusten minimointianalyysiin.

Myyntiluvan haltijan edustaja perusteli valmisteiden vaikuttavuuden samankaltaisuutta toimittamallaan epäsuoralla vertailulla, jota on käsitelty aiemmin **luvussa 3.4.1**.

Vaikuttavuuden samankaltaisuus käsiteltävässä käyttöindikaatiossa pohjasi lonkastuksimabi-tesiriinin osalta LOTIS-2-tutkimukseen ja Pola-BR-hoidon osalta GO29365-tutkimukseen niin että valmisteiden OS- ja PFS-tulosmuuttujia verrattiin keskenään. Oletukseen valmisteiden vaikuttavuuden samankaltaisuudesta liittyy merkittävää epävarmuutta, sillä se perustuu yksihaaraisiin tutkimuksiin ja epäsuora vertailu oli ankkuroimaton.

Haittatapahtumien osalta myyntiluvan haltijan edustaja käytti konservatiivista lähestymistapaa samankaltaisesta haittaprofiilista, sillä lonkastuksimabi-tesiriinillä vaikuttaisi epäsuoran vertailun perusteella olevan Pola-BR-hoitoon verrattuna olevan vähemmän vakavia haittoja (39 % vs. 57 % potilaista) ja haitta-asteen 3–4 haittatapahtumia (72 % vs. 81 %) (22). Tällöin analyysi mahdollisesti suosii enemmän haittoja aiheuttavaa Pola-BR-hoitoa. Tulosten arvioinnissa on kuitenkin huomioitava, että vertailuhoidon vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnissa käytettiin eri populaatioita: Pola-BR-hoidon osalta PFS- ja OS-tulosten vertailussa kohdejoukko oli rajattu kolmannen hoitolinjan mukaan (102 potilasta), kun taas turvallisuutta arvioitiin tutkimuksen koko potilasjoukossa (152 potilasta). Tämä lisää kustannusten minimointianalyysin tulosten epävarmuutta, sillä menetelmässä oletetaan hoitojen erojen syntyvän ainoastaan kustannuksista.

Mallissa kaikkien lääkekustannusten suhteen käytettiin verotonta tukkumyyntihintaa. Ennen lonkastuksimabi-tesiriinin antamista potilaan tulee saada deksametasonia esilääkityksenä. Deksametasoni voidaan antaa sairaalassa tai potilas voi ostaa kyseisen valmisteiden apteekista reseptillä. Huomioiden deksametasonin alhaisen hinnan verrattuna arvioinnin muihin valmisteisiin, verottoman tukkuhinnan käyttäminen sen osalta ei vaikuta tuloksiin merkittävästi.

Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyillä oletuksilla lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon lääkekustannukset ovat noin 69 700 € potilasta kohden ja Pola-BR-hoidon kustannukset 62 900 €. Lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 6 800 € vertailuhoitoa kalliimmat. Myyntiluvan haltijan edustaja ehdotti hinnoittelumallia [REDACTED]

Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytettiin momenttimenetelmää potilaan tarvitsemien lääkepakkausten määrän ja kustannusten arvioimiseen. Fimea teki omia analyyskejä myyntiluvan haltijan toimittamaan malliin pohjautuen. Fimean analyysissä muutettiin potilaan tarvitsemien lääkepakkausten määrä vastaamaan LOTIS-2-tutkimuksen potilaan keskimääräistä painoa ja kehon pinta-alaa. Perustelut muutokselle on esitetty **luvussa 4.3**. Fimean toteuttamassa analyysissä lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 78 800 € potilasta kohden ja Pola-BR-hoidon noin 60 000 €. Lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 18 800 € vertailuhoitoa suuremmat. Fimean arviossa lääke- ja kokonaiskustannukset ovat lonkastuksimabi-tesiriinin osalta noin 9 000 € suuremmat ja Pola-BR-hoidon osalta noin 3 000 € pienemmät kuin myyntiluvan haltijan edustajan arviossa.

Fimean analyysissä käytetyillä oletuksilla ja myyntiluvan haltijan edustajan hinnoittelumallilla lonkastuksimabi-tesiriinin käytöstä aiheutuu noin [REDACTED] lääkekustannukset potilasta kohden. Ehdotetulla hinnoittelumallilla laskettuna hoito lonkastuksimabi-tesiriinillä [REDACTED] verrattuna Pola-BR-hoitoon.

Kustannusten minimointianalyysissä oletettiin lonkastuksimabi-tesiriiniä annettavan potilaalle LOTIS-2-tutkimuksessa annettujen hoitosyklien mediaanimäärä. Potilaalle annettavien lonkastuksimabi-tesiriini hoitosyklien määrälle ei ole asetettu ehdotonta ylärajaa. Tämä lisää analyysissä käytetyn syklimäärän epävarmuutta, sillä LOTIS-2-tutkimuksessa annettujen syklien keskiarvo oli 4,6 ja vaihteluväli 1–26 sykliä. Lääkehoidossa tarvittavien lääkepakkausten määrä on herkkä potilaan painon ja kehon pinta-alan vaihtelulle, mikä osaltaan lisää arvion epävarmuutta. Fimea teki skenaarioanalyyskejä eri pituisilla käyttösykleillä ja potilaiden ominaisuuksilla. Analyysissä lonkastuksimabi-tesiriini pääsääntöisesti osoittautui vertailuhoitoa kalliimmaksi lääke- ja kokonaiskustannuksiltaan. Huomioimalla skenaarioissa myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelumalli lonkastuksimabi-tesiriini-hoito pääsääntöisesti [REDACTED].

Kustannusten minimointianalyysin kustannusestimaatteihin liittyy edellä mainituista syistä epävarmuutta. Lisäksi Fimean tiedossa ei ole vertailuhoidon valmisteille mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia.

Yleisesti ottaen kustannusten minimointianalyysi on hyvin epävarma menetelmän oletuksiin nähden. Menetelmä olettaa vertailtavien potilaspopulaatioiden sekä valmisteiden tehon ja turvallisuuden olevan samankaltaisia, mikä harvoin pitää täysin paikkansa. Analyysiä voidaan kuitenkin hyödyntää potilaskohtaisten kustannusten arvioinnissa, vaikka inkrementaaliset hyödyt jäävät epävarmoiksi.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltijan edustaja toimitti Fimealle arvion lonkastuksimabi-tesiriinin budjettivaikutuksesta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joita on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa. Budjettivaikutuslaskelma perustuu samoihin menetelmiin kuin kustannusten minimointianalyysi.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Kustannusten arvioinnissa on käytetty samoja menetelmiä kuin myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä, jota on kuvattu tarkemmin **luvussa 4**. Esimerkkipotilaan piirteet on esitetty **taulukossa 10**. Lääkekustannuksina käytettiin sairaalassa annettaville lääkkeille verotonta tukkumyyntihintaa. Arvioitavaan hoitoon liittyvälle deksametasonille käytettiin myös sairaalalääkkeenomaisesti verotonta tukkumyyntihintaa, sillä sen ajateltiin olevan lonkastuksimabi-tesiriiniin liittyvä sairaalassa annettava esilääkitys. Laskelmassa käytettiin myyntiluvan haltijan edustajan esittämiä pakkauskokoja tai pakkausten yhdistelmiä. Laskelmassa oletettiin, että ylitse jäävää lääkemäärää ei hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Arvioitu hoidon kesto perustuu kustannusten minimointianalyysin kaltaisesti LOTIS-2-tutkimuksesta saatuun lonkastuksimabi-tesiriinihoidon keston (keskiarvo 4,6 hoitosykliä ja mediaani 3,0 hoitosykliä) (13).

Myyntiluvan haltijan edustajan budjettivaikutuslaskelmassa on tarkasteltu viiden vuoden aikahorisonttia. Budjettivaikutuslaskelmassa ei huomioitu annostelukustannuksia. Arvioinnissa mukana olleiden hoitojen lääkekustannukset on esitetty tarkemmin **luvussa 4.1.3** sekä **taulukossa 11**.

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan edustajan arvio lonkastuksimabi-hoidon potilasmäärästä perustui rekisteridataan sekä suomalaisten asiantuntijoiden näkemykseen. Suomen syöpärekisterin (2) mukaan Suomessa diagnosoitiin vuonna 2020 yhteensä 656 uutta diffuusia suurisoluisia B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavaa. Myyntiluvan haltijan edustajan asiantuntijan mukaan noin 7 % potilaista päätyy kolmannen linjan hoitoon (insidenssi * 70 % * 30 % (toiseen linjaan) * 33 % (kolmanteen linjaan)). Suomessa tämä tarkoittaisi, että noin 45 potilasta vuositasolla päätyisi kolmannen linjan hoitoon. Näistä 45 potilaasta arviolta noin 20 %:lla (yhdeksällä potilaalla) on HGBL.

Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan kolmannessa hoitolinjassa noin 20 % 45 potilaasta voisi saada arvioinnin kohteena olevaa hoitoa tai vertailuhoitoa. Näin ollen vuosittainen potilasmääräarvio on yhdeksän potilasta, jotka jakautuisivat hoitojen välille **taulukon 18** mukaisesti.

Fimean klinisen asiantuntijan mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa oikeansuuntaiselta, mutta ei ota huomioon aksikabtageenisiloleuseelin mahdollista käyttöä aiempaa

varhaisemmassa hoitolinjassa, erityisesti potilailla, joilla tauti uusiutuu 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä.

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan edustajan arvio potilasmäärän (n = 9) jakautumisesta eri hoitojen välille vuosina 2023–2027. (22)

Hoito, potilasmäärä	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	0	0	0	0	0
Pola-BR	9	9	9	9	9
Uusi tilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	1	4	4	4	4
Pola-BR	8	5	5	5	5

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

5.3.1 Myyntiluvan haltijan edustajan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Myyntiluvan haltijan edustajan arvioimat vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset on esitetty aiemmin **taulukossa 12**. Kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 77,1 kg ja kehon pinta-ala 1,9 m² ja tarvittavien lääkepakkausten määrä on laskettu käyttäen momenttimenetelmää (**luku 4.1.1**). Lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon potilaskohtainen lääkekustannus on myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan noin 69 700 € ja Pola-BR-hoidon noin 62 900 €, jolloin näiden erotus on noin 6 800 €. Tarkempi erottelu lääkekustannuksista on esitetty aiemmin **taulukossa 11**.

5.3.2 Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Fimea teki oman arvionsa potilaskohtaisista kustannuksista myyntiluvan haltijan edustajan malliin perustuen (**taulukko 15**). Laskelmiin tehtyjen muutosten perustelut on kerrottu **luvussa 4.3**. Laskelmissa käytettiin LOTIS-2-tutkimuksen potilaan keskiarvotietoja (paino 77,1 kg ja kehon pinta-ala 1,9 m²). Fimean analyysissä käytetyillä oletuksilla lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta aiheutuu noin 16 600 € korkeammat kokonaiskustannukset ja noin 18 800 € korkeammat lääkekustannukset potilasta kohden verrattuna Pola-BR-hoitoon.

5.4 Budjettivaikutukset

5.4.1 Myyntiluvan haltijan edustajan arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan edustajan arvio lonkastuksimabi-tesiriinin budjettivaikutuksesta vuosina 2023–2027 perustui potilasmäärään ja eri hoitojen osuuksiin (**taulukko 18**) sekä hoitokohtaisiin lääkekustannuksiin (**taulukko 12**). Analyysin (**taulukko 19**) mukaan lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta aiheutuisi vuonna 2023 noin 6 800 €:n budjettivaikutus. Vuosina 2024–2027 vuosittainen budjettivaikutus olisi noin 27 200 €.

Taulukko 19. Myyntiluvan haltijan edustajan arvioimat budjettivaikutukset vuosille 2023–2027.

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	0	0	0	0	0
Pola-BR	566 512	566 512	566 512	566 512	566 512
Yhteensä	566 512	566 512	566 512	566 512	566 512
Uusi tilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	69 744	278 975	278 975	278 975	278 975
Pola-BR	503 566	314 729	314 729	314 729	314 729
Yhteensä	573 310	593 704	593 704	593 704	593 704
Budjettivaikutus	6 798	27 192	27 192	27 192	27 192
Kumulatiivinen budjettivaikutus	6 798	33 989	61 181	88 373	115 564

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

5.4.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimea arvioi lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannusten budjettivaikutusta soveltaen myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaa Excel-mallia ja potilasmääräarviota **taulukossa 14** esitetyin muutoksin. Fimean analyysin (**taulukko 20**) mukaan lonkastuksimabi-tesiriinihoidosta aiheutuisi vuonna 2023 noin 18 800 € budjettivaikutus. Vuosina 2024–2027 vuosittainen budjettivaikutus olisi noin 75 200 €.

Taulukko 20. Fimean arvioimat budjettivaikutukset vuosille 2023–2027.

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	0	0	0	0	0
Pola-BR	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Yhteensä	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Uusi tilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	78 788	315 153	315 153	315 153	315 153
Pola-BR	479 910	299 944	299 944	299 944	299 944
Yhteensä	558 698	615 096	615 096	615 096	615 096
Budjettivaikutus	18 799	75 198	75 198	75 198	75 198
Kumulatiivinen budjettivaikutus	18 799	93 997	169 195	244 393	319 591

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito.

5.4.3 Fimean skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltijan edustaja ei toimittanut herkkyys- tai skenaarioanalyysijä malliinsa. Fimea toteutti skenaarioanalyysijä, sillä hoitojen kestoaikoihin liittyy epävarmuutta. Budjettivaikutuksen analyysit on esitelty **liitteessä 11**. Analyyseissä lonkastuksimabi-

tesiriinin aiheuttama vuoden 2023 arvioitu budjettivaikutus olisi noin [REDACTED]
vuosien 2024–2027 vuosittainen budjettivaikutus noin [REDACTED]

5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa budjettivaikutusmallissa kuvataan lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoon liittyvät lääkekustannukset. Myyntiluvan haltijan edustaja arvioi vuosittaisen potilasmäärän olevan noin yhdeksän potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio on uskottava. Kahdessa tai useammassa hoitolinjassa hoidettuja uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta DLBCL:ää tai HGBL:ää sairastavien potilaiden soveltuvuus arvioitavaan hoitoon on tyypillisesti rajallinen.

Myyntiluvan haltijan edustaja on esittänyt oman arvionsa nykyhoitojen käyttösuuksista vuosien 2023–2027 aikana (**taulukko 18**). Arvioidusta yhdeksästä potilaasta kaikki saavat potentiaalisesti polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin (Pola-BR) yhdistelmähoitoa.

Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä lonkastuksimabi-tesiriini-hoidon kesto oli määritetty tutkimuksessa toteutuneen hoidon keston mediaanin (kolme hoitosykliä) perusteella, kun taas Pola-BR-hoidon kestoksi oletettiin GO29365-tutkimuksesta saatu mediaani (viisi hoitosykliä). Myyntiluvan haltijan edustaja käytti näitä arvoja vuosittaisten potilaskustannusten arviointiin. Analyysissä (**taulukko 19**) lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta aiheutuisi ensimmäisenä vuonna noin 69 700 €:n lääkekustannus ja 6 800 €:n budjettivaikutus. Lonkastuksimabi-tesiriinin vuosittainen lääkekustannus seuraavina vuosina olisi noin 279 000 € ja vuosittainen budjettivaikutus noin 27 200 €.

Fimea teki oman analyysinsä myyntiluvan haltijan edustajan mallin pohjalta muuttaen joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 14** ja niiden perustelut **lukuun 4.3**. Fimean analyysissä (**taulukko 20**) lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta aiheutuisi ensimmäisenä vuonna noin 78 800 € lääkekustannus ja noin 18 800 € budjettivaikutus. Seuraavina vuosina lääkekustannus olisi noin 315 000 € ja vuosittainen budjettivaikutus noin 75 200 €. Fimea toteutti lisäksi skenaarioanalyysijä, sillä hoitojen kestoaikoihin liittyy epävarmuutta (**liite 11**).

Fimean toteuttaman arvion vuosittaiset budjettivaikutukset olisivat noin 12 000 € suuremmat ensimmäisenä vuonna ja noin 48 000 € suuremmat seuraavina vuosina verrattuna myyntiluvan haltijan edustajan esittämään arvioon. Erot arvioissa muodostuvat hoidossa tarvittavien lääkepakettien määrän laskemiseen käytettyjen menetelmien erosta, jota on käsitelty aiemmin **luvussa 4.3** ja **taulukossa 14**. Arviossa ei huomioitu annostelukustannuksia.

Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden listahinnoin eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia tai ehdotettuja alennuksia.

6 Johtopäätökset

- Lonkastuksimabi-tesiriinin kliinistä tehoa ja turvallisuutta kahdessa tai useammassa hoitolinjassa hoidetussa uusiutuneessa tai hoitoon reagoimattomassa suurisoluisessa B-solulymfoomassa tai korkean maligniteettiasteen B-solulymfoomassa tutkittiin ADCT-402-201 (LOTIS-2) ja ADCT-402-101-tutkimuksissa. Välianalyysissä LOTIS-2-tutkimuksen ensisijainen tulomuuttuja kokonaisvasteosuus (ORR) riippumattoman arviointikomitean arvioimana oli 48 %. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan mediaani (PFS-mediaani) oli 4,9 kuukautta.
- LOTIS-2-tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää, joten myyntiluvan haltijan edustaja vertasi lonkastuksimabi-tesiriiniä epäsuorasti polatutsumabin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon (Pola-BR) GO29365-tutkimuksen perusteella. Lonkastuksimabi-tesiriinillä todettiin vertailuhoitoon nähden hieman pidempi kokonaiselossaoloaika (OS-mediaani: 9,9 kk vs. 9,5 kk) ja lyhyempi aika taudin etenemistä edeltävälle elossaoloajalle (PFS-mediaani: 4,9 kk vs. 6,1 kk). Erot OS- ja PFS-mediaanin suhteen eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.
- Myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman epäsuoran vertailun lisäksi Fimea huomioi kirjallisuudesta löytyviä epäsuoria vertailuja, joissa lonkastuksimabi-tesiriiniä on vertailtu immunokemoterapiaan, Pola-BR-, selineksori-, tafasitamabi+lenalidomidi- ja glofitamabi-hoitoihin. Näissä vertailuissa tilastollisesti merkitsevä ero raportointiin ainoastaan lonkastuksimabi-tesiriinin OS-mediaanissa suhteessa immunokemoterapiaan (pidempi OS-mediaani kaltaistetussa vertailussa, 10,8 kk vs. 6,4 kk), ja tafasitamabi+lenalidomidi-hoitoon (lyhyempi OS-mediaani, 10,2 kk vs. 26,5 kk). Epäsuoran vertailun luotettavuus on kuitenkin lähtökohtaisesti suoraa vertailevaa tutkimusta alhaisempi.
- LOTIS-2-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.
- LOTIS-2-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EQ VAS – ja FACT-Lym lymfoomaspesifisen osa-alueen (LymS) mittareiden avulla. Lähtötilanteen ja hoidon päättymisen välillä ei havaittu merkittäviä eroja elämänlaadussa. Saatuja tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta ja useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on hyvin pieni.
- Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilailla esiintyi hoidon aikana haittatapahtuma (98,6 %). Yleisimmät haittatapahtumat olivat GT-arvojen kohoaminen (35,8 %), neutropenia (34,9 %) ja väsymys (30,2 %). Vakavia haittatapahtumia (SAE) ilmeni alle puolella potilaista (40,7 %). Yleisin vakava haittatapahtuma oli kuumeinen neutropenia (3,3 %).
- Myyntiluvan haltijan edustajan tekemän kustannusten minimointianalyysin mukaan lonkastuksimabi-tesiriinin lääkekustannukset ovat noin 69 700 € potilasta kohden. Hoidosta aiheutuu noin 4 600 € korkeammat kokonaiskustannukset ja 6 800 € korkeammat lääkekustannukset potilasta kohden verrattuna Pola-BR-hoitoon, tukkuhinnoin laskettuna.
- Fimea toteutti oman kustannusten minimointianalyysin myyntiluvan haltijan edustajan malliin pohjautuen. Analyysissä muutettiin hoidon kustannusten laskenta perustumaan suoraan LOTIS-2-tutkimuksen mukaiseen keskiarvopotilaaseen. Fimean analyysin perusteella lonkastuksimabi-tesiriini-hoidosta aiheutuu potilasta

kohden noin 78 800 € lääkekustannukset. Fimean analyysissä lonkastuksimabitesiriinin kokonaiskustannukset ovat noin 16 600 € korkeammat ja lääkekustannukset noin 18 800 € korkeammat potilasta kohden verrattuna Pola-BR hoitoon, tukkuhinnoin laskettuna.

- Fimean arvion mukaan kustannusten minimointianalyysiin liittyy merkittävää epävarmuutta, koska ei voida täysin varmistua siitä, että vertailtavien hoitojen potilaspopulaatiot, vaikuttavuus tai haittaprofiilit olisivat täysin samankaltaiset.
- Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan edustajan arvio siitä, että lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoa voisi saada yhdeksän potilasta vuosittain on oikean suuntainen.
- Myyntiluvan haltijan edustajan arvioima budjettivaikutus yhdeksälle potilaalle olisi noin 6 800 € ensimmäisenä vuonna ja noin 27 200 € seuraavina vuosina.
- Fimea toteutti oman arvionsa budjettivaikutuksesta vastaavin muutoksin kuin kustannusten minimointianalyysissä. Fimean arvion mukaan lonkastuksimabitesiriinin budjettivaikutus ensimmäisenä vuonna olisi noin 18 800 € ja 75 200 € seuraavina vuosina. Budjettivaikutus on laskettu myyntiluvan haltijan edustajan esittämälle yhdeksälle potentiaaliselle potilaalle.
- Myyntiluvan haltijan edustaja on ehdottanut salassa pidettävää hinnoittelumallia. Hinnoittelumallilla kustannusten minimointianalyysin ja budjettivaikutusarvioinnin tulokset poikkeaisivat listahinnoin lasketuista tuloksista.

Lähteet

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2780–95. DOI:10.1200/JCO.1998.16.8.2780
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus - Syöpärekisteri. Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (C83.3). [Viitattu 13.9.2022]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. *Blood.* 2022;140(9):943–54. DOI:10.1182/BLOOD.2020008374
4. Alderuccio JP, Ai WZ, Radford J, ym. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory high-grade B-cell lymphoma: a subgroup analysis from the LOTIS-2 study. *Blood Adv.* 2022;6(16):4736–9. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2022007782
5. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, ym. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800. DOI:10.1182/BLOOD-2017-03-769620
6. Leppä S, Meriranta L, Pasanen A, ym. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim.* 2019 [Viitattu 13.9.2022];135(12):1185–92. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14979>
7. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, ym. Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(10):1066. DOI:10.1200/JCO.2013.51.5866
8. Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim.* 2018 [Viitattu 13.9.2022];134(16):1592–9. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14476>
9. Leppä S, Aromaa-Häyhä A, Hernberg M, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus. Suomen lymfoomaryhmä; 2019 [Viitattu 13.9.2022]. https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/401/d6fac3c/lymfoo_f6a4a67_Diffuusin_suurisoluisen_B_solulymfooman_hoito.pdf
10. Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus. Suomen lymfoomaryhmä; 2023 [Viitattu 22.2.2023]. https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/580/7e865a2/001b_upload_a5bd6ab_aggressiivisten_b_solulymfoomien_hoitosuositu.pdf
11. Tilly H, Gomes Da Silva M, Vitolo U, ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015; DOI:10.1093/annonc/mdv304
12. Terveystieteiden tutkimuskeskus (Palko). Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisoluisen B-

- solulymfooman hoidossa. 2020 [Viitattu 22.2.2023].
<https://palveluvalikoima.fi/polatutsumabi-vedotiini>
13. Zynlonta. lonkastuksimabi-tesiriini. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 26.1.2023. 2023 [Viitattu 31.1.2023].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf
 14. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, ym. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):790–800. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00139-X
 15. Spira A, Zhou X, Chen L, ym. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(3):158–68. DOI:10.1016/j.clml.2021.09.001
 16. Caimi P, Ai WZ, Alderuccio JP, ym. Duration of response to loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by demographic and clinical characteristics: Subgroup analyses from LOTIS 2. Teoksessa: 2021 ASCO Annual Meeting I, June 4-8 Abstract number 7546. Wolters Kluwer; 2021 [Viitattu 22.2.2023].
<https://www.adctmedical.com/wp-content/uploads/2021/06/Duration-of-Response-to-Lonca-RR-DLBCL-by-Demographic-Subgroup-Analysis-from-LOTIS-2.pdf>
 17. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, ym. Long-Term Responses with Loncastuximab Tesirine: Updated Results From LOTIS-2, the Pivotal Phase 2 Study In Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol.* 1 6 2023;41(S2):209–12. DOI:https://doi.org/10.1002/hon.3163_137
 18. Kahl BS, Hamadani M, Radford J, ym. A Phase I Study of ADCT-402 (Loncastuximab Tesirine), a Novel Pyrrolobenzodiazepine-Based Antibody-Drug Conjugate, in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(23):6986–94. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0711
 19. Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C, ym. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2021;137(19):2634–45. DOI:10.1182/BLOOD.2020007512
 20. Zynlonta (lonkastuksimabi-tesiriini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005685/0000. European medicines agency EMA. 2022 [Viitattu 11.1.2023].
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220157775/anx_157775_fi.pdf
 21. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2). *ClinicalTrials.gov.* [Viitattu 15.2.2023]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03589469>
 22. Myyntiluvan haltijan edustaja. Vastaus tietopyyntöön. 2023.
 23. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, ym. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6(2):533–43. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2021005794

24. Hamadani M, Chen L, Song Y, ym. Matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Loncastuximab Tesirine Versus Treatment in the Chemoimmunotherapy Era for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(8):e738–44. DOI:10.1016/j.clml.2022.04.006
25. Messori A, Caccese E. Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: comparison of overall survival outcomes observed with four novel agents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(13):4666–70. DOI:10.26355/eurev_202207_29190
26. Messori A, Rivano M, Mengato D, ym. Treatments for Relapsed-Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Preliminary Evaluation of the Place in Therapy of Glofitamab, a Bispecific Monoclonal Antibody. *Cureus.* 2022;14(12). DOI:10.7759/CUREUS.33169
27. Polivy (polatutsumabi-vedotiini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004870 - N/0022. European medicines agency EMA. 2023 [Viitattu 16.5.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf
28. Hess B, Townsend W, Ai W, ym. Efficacy and Safety Exposure–Response Analysis of Loncastuximab Tesirine in Patients with B cell non-Hodgkin Lymphoma. *AAPS J.* 2021;24(1):11. DOI:10.1208/s12248-021-00660-3
29. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos. 2018; <https://www.julkari.fi/handle/10024/136223>

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät lonkastuksimabi-tesiriini-hoitoon diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 22.5.2023.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi kesken. Arvioitu julkaisupäivä 22.11.2023.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Kanada (CADTH)	Ei tietoa
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken.
Ranska (HAS)	Ei tietoa
Ruotsi (NT-rådet)	Arviointi suunnitteilla.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa
Tanska (Medicinrådet)	Ei tietoa

Liite 2. LOTIS-2-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (13).**Main Inclusion Criteria:**

Each patient had to meet the following criteria to be eligible for the study:

1. Male or female patient aged ≥ 18 years.
2. Pathologic diagnosis of DLBCL, as defined by the 2016 World Health Organization (WHO) classification, to include: DLBCL not otherwise specified (NOS); primary mediastinal large B-cell lymphoma; and high-grade B-cell lymphoma, with MYC and B-cell lymphoma 2 apoptosis regulator (BCL2) and/or B-cell lymphoma 6 transcription repressor (BCL6) rearrangements.
3. Relapsed or refractory disease following two or more multi-agent systemic treatment regimens.
4. Measurable disease as defined by the 2014 Lugano classification and availability of formalin-fixed paraffin-embedded tumour tissue block (or minimum 10 freshly cut unstained slides if block was not available). If several samples, the most recent was preferred.
5. ECOG performance status 0 to 2.
6. Adequate organ function as pre-defined by screening tests.

Exclusion Criteria:

Patients who met any of the following criteria were not eligible for participation in the study:

1. Previous treatment with loncastuximab tesirine.
2. Known history of hypersensitivity to or positive serum human ADA to a CD19 antibody.
3. Pathologic diagnosis of Burkitt's lymphoma, bulky disease, defined as any tumor ≥ 10 cm in longest dimension (added in Protocol Amendment 2).
4. Active second primary malignancy other than nonmelanoma skin cancers, nonmetastatic prostate cancer, in situ cervical cancer, ductal or lobular carcinoma in situ of the breast, or other malignancy that the Sponsor's medical monitor and Investigator agreed and document should not be exclusionary.
5. Autologous SCT or allogeneic SCT within 30 days or 60 days respectively prior to start of study drug (Cycle 1, Day 1).
6. Active graft-versus-host disease.
7. Posttransplant lymphoproliferative disorders.
8. Active autoimmune disease, including motor neuropathy considered of autoimmune origin and other central nervous system (CNS) autoimmune disease.
9. Known seropositive and requiring antiviral therapy for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus (HBV), or hepatitis C virus.
10. History of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.
11. Lymphoma with active CNS involvement at the time of screening, including leptomeningeal disease.
12. Clinically significant third space fluid accumulation (ie, ascites requiring drainage or pleural effusion that either required drainage or was associated with shortness of breath).
13. Significant medical comorbidities, such as uncontrolled hypertension (BP $\geq 160/100$ mmHg repeatedly), unstable angina, congestive heart failure (New York Heart Association class II > II), electrocardiographic evidence of acute ischemia, coronary

angioplasty, or myocardial infarction within 6 months prior to screening, uncontrolled atrial or ventricular cardiac arrhythmia, poorly controlled diabetes, or severe chronic pulmonary disease.

14. Major surgery, radiotherapy, chemotherapy, or other antineoplastic therapy within 14 days prior to start of study drug (Cycle 1, Day 1), except shorter if approved by the Sponsor.
15. Use of any other experimental medication within 14 days prior to start of study drug (Cycle 1, Day 1).
16. Planned live vaccine administration after starting study drug (Cycle 1, Day 1).
17. Failure to recover to Grade ≤ 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version [CTCAE] version 4.0) from acute nonhematologic toxicity (Grade ≤ 2 neuropathy or alopecia) due to previous therapy prior to screening.
18. Congenital long QT syndrome or a corrected QT (QTc) using Fridericia's correction (QTcF) interval of >480 ms at screening (unless secondary to pacemaker or bundle branch block).
19. Any other significant medical illness, abnormality, or condition that would have, in the Investigator's judgment, made the patient inappropriate for trial participation or put the patient at risk.

Liite 3. LOTIS-2-tutkimuksen hoitoaiepopulaation (ITT) ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (13).

	LOTIS-2 ADCT-402-201 (All-Treated Population) (n = 145)	ADCT-402-101 DLBCL (all dose levels) (Safety Analysis Set) (n = 139)
Demographic and baseline characteristics		
Sex, n (%)		
Female	60 (41,4)	59 (42,4)
Male	85 (58,6)	80 (57,6)
Race, n (%)		
White	130 (89,7)	126 (90,6)
Black or African American	5 (3,4)	7 (5,0)
Asian	3 (2,1)	3 (2,2)
American Indian or Alaskan Native	1 (0,7)	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (0,7)	0
Other	5 (3,4)	2 (1,4)
Missing	-	1 (0,7)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	13 (9,0)	6 (4,3)
Not Hispanic or Latino	132 (91,0)	133 (95,7)
Age (years)		
Mean (std)	62,7 (13,63)	61,4 (15,24)
Median (min-max)	66,0 (23-94)	63,0 (20-86)
Age group, n (%)		
<65 years	65 (44,8)	73 (52,5)
65 to <75 years	59 (40,7)	37 (26,6)
75 years	21 (14,5)	29 (20,9)
Body Mass Index, kg/m²		
Mean (std)	26,93 (5,728)	27,70 (6,956)
Median (min-max)	25,97 (17,2-50,5)	26,90 (16,5-50,1)
ECOG Performance Status, n (%)		
Grade 0	58 (40,0)	33 (23,7)
Grade 1	78 (53,8)	86 (61,9)
Grade 2	9 (6,2)	18 (12,9)
Grade 3	-	2 (1,4)
Country		
US	59 (40,7)	-
UK	31 (21,4)	-

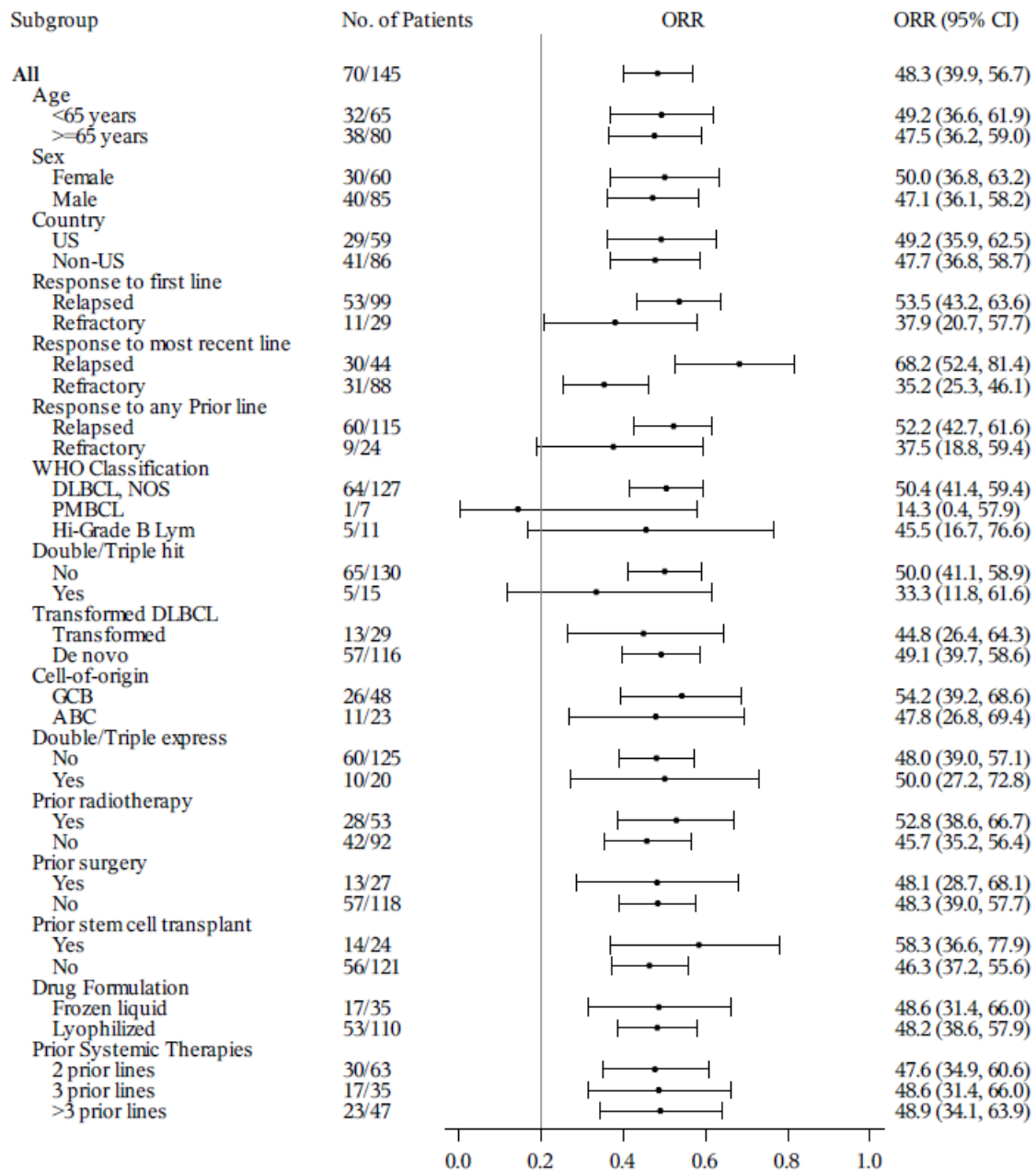
	LOTIS-2 ADCT-402-201 (All-Treated Population) (n = 145)	ADCT-402-101 DLBCL (all dose levels) (Safety Analysis Set) (n = 139)
Italy	53 (36,6)	-
Switzerland	2 (1,4)	-
Cancer history and Pre-treatment disease characteristics		
Primary category		
DLBCL	145 (100)	139 (100)
DLBCL NOS	127 (87,6)	134 (96,4)
High-grade B-cell Lymphoma	11 (7,6)	3 (2,2)
DLBCL, Primary Mediastinal	7 (4,8)	2 (1,4)
DLBCL Additional Subtype		
Cell of Origin		
Germinal centre B-cell subtype	48 (33,1)	-
Activated centre B-cell subtype	23 (15,9)	-
Transformed DLBCL		
Transformed Follicular	25 (17,2)	26 (18,7)
Transformed MZBCL	1 (0,7)	2 (1,4)
Transformed Lymphoplasmacytic	1 (0,7)	1 (0,7)
Transformed Nodular Lymphocyte predominant Hodgkin's Lymphoma	0	2 (1,4)
Richter's Transformation	2 (1,4)	6 (4,3)
Other	0	38 (27,3)
Bulky Disease		
Yes	8 (5,5)	19 (13,7)
No	137 (94,5)	120 (86,3)
DLBCL Double/Triple Expressor		
Double Expressor	18 (12,4)	8 (5,8)
Triple Expressor	2 (1,4)	2 (1,4)
DLBCL Double/Triple Hit		
Double Hit	12 (8,3)	20 (14,4)
Triple Hit	3 (2,1)	3 (2,2)
Disease Stage (Ann Arbor Criteria)		
Stage I	10 (6,9)	7 (5,0)
Stage II	23 (15,9)	20 (14,4)
Stage III	19 (13,1)	23 (16,5)
Stage IV	93 (64,1)	89 (64,0)
Prior Anti-cancer Procedure or Therapy		

	LOTIS-2 ADCT-402-201 (All-Treated Population) (n = 145)	ADCT-402-101 DLBCL (all dose levels) (Safety Analysis Set) (n = 139)
Lines of Prior Systemic Therapies, n (%)		
2 prior lines	63 (43,4)	-
3 prior lines	35 (24,1)	-
>3 prior lines	47 (32,4)	-
≤3 prior lines	-	84 (60,4)
4 to 6 prior lines	-	48 (34,5)
7 to 10 prior lines	-	7 (5,0)
Number of Lines of Prior Systemic Therapies		
Mean (std)	3,1 (1,27)	3,5 (1,66)
Median (min-max)	3,0 (2-7)	3,0 (1-10)
Prior Radiotherapies, n (%)		
Yes	53 (36,6)	52 (37,4)
No	92 (63,4)	87 (62,6)
Prior Stem Cell Transplant		
Yes	24 (16,6)	27 (19,4)
No	121 (83,4)	112 (80,6)
Type of Stem Cell Transplant		
Autologous	21 (14,5)	22 (15,8)
Allogeneic	2 (1,4)	2 (1,4)
Both	1 (0,7)	2 (1,4)
Unknown	0	1 (0,7)
First Line Prior Systemic Therapy Response Group, n (%)		
Relapse	99 (68,3)	90 (64,7)
Refractory	29 (20,0)	30 (21,6)
Other	17 (11,7)	19 (13,7)
Last Line Prior Systemic Therapy Response Group, n (%)		
Relapse	44 (30,3)	49 (35,3)
Refractory	88 (60,7)	83 (59,7)
Other	13 (9,0)	7 (5,0)
Prior CAR-T Therapy		
Yes	13 (9,0)	-
No	132 (91,0)	-

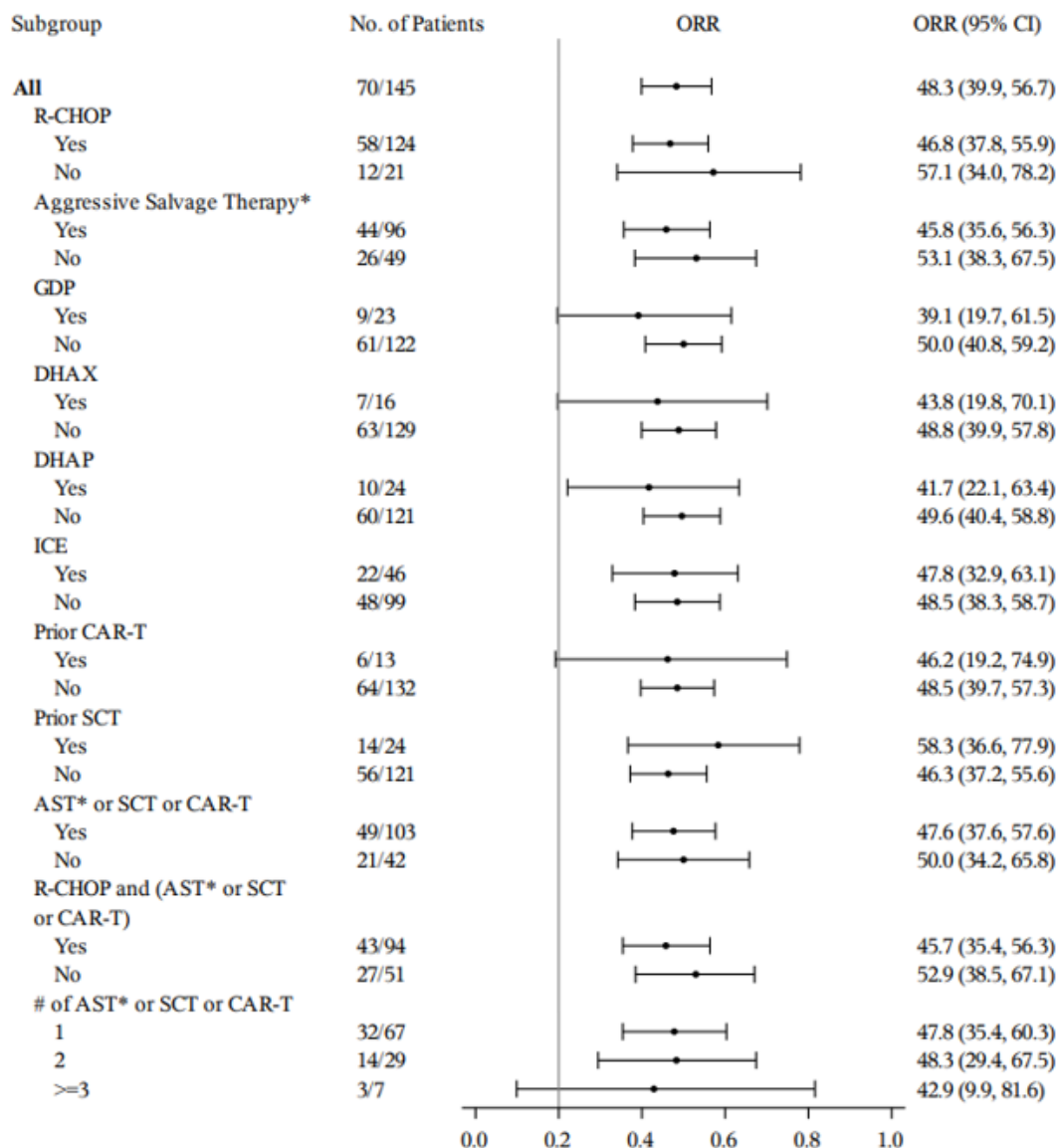
Liite 4. Alaryhmäanalyysien kokonaisvasteosuuksien (ORR) tulokset LOTIS-2-tutkimuksesta (data cut-off 1.3.2021) (13).

ADCT402-201 - Cut off date 01Mar2021

Figure 14.2.1.5.3
Forest Plot of Overall Response Rate by Subgroup
All-Treated Population



Ad Hoc: ADCT-402-201 Forest Plot of Overall Response Rate by Prior Cancer Therapy (All-Treated Population)



Liite 5. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämä epäsuora vertailu.

Liitetaulukko 5a. Potilaiden ominaispiirteet LOTIS-2- ja GO29365-tutkimuksissa. (22)

	Pooled Pola-BR (GO29365) (N = 152)	Loncastuximab tesirine (LOTIS-2) (N = 145)
Median age (Range)	69 (24–94)	66 (23–94)
Age ≥ 65 years	68 %	65 %
Male	55 %	59 %
ECOG 0	29 %	40 %
ECOG 1	57 %	54 %
ECOG 2	13 %	6 %
Median no. of prior therapies	2	3
≥ 2 prior lines	67 %	100 %
Prior SCT	18 %	15 %
Prior CAR-T	1 %	9 %
Primary refractory ^a	64 %	39 % ^b
Refractory to last prior therapy ^a	76 %	58 %

^a Definitions of refractory differed between studies. GO29365 define refractory no response or progression or relapse within 6 months. LOTIS-2 defined refractory as no response.

^b Relapsed within 6 months of primary therapy.

Liitetaulukko 5b. Haittatapahtumien (haitta-asteet 3–4) vertailu lonkastuksimabi-tesiriinin ja pola-BR-hoidon välillä epäsuorassa vertailussa. (22)

AE (grade 3–4)	Pola-BR (N = 152)	Loncastuximab tesirine (N = 145)	Loncastuximab tesirine vs Pola-BR OR (95% CI)
Neutropenia	32,5 %	25,5 %	0,72 (0,44–1,17)
Thrombocytopenia	20,5 %	17,9 %	0,85 (0,48–1,51)
Anaemia	12,6 %	10,3 %	0,81 (0,40–1,65)
Infections and infestations	21,9 %	6,9 %	0,27 (0,13–0,56)
Grade 3–4 AE	80,8 %	72,4 %	0,62 (0,44–0,87)

Liitetaulukko 5c. Vakavien haittatapahtumien vertailu lonkastuksimabi-tesiriinin ja pola-BR-hoidon välillä epäsuorassa vertailussa. (22)

Serious AEs	Pola-BR (N = 152)	Loncastuximab tesirine (N = 145)	Loncastuximab tesirine vs Pola- BR OR (95% CI)
Febrile neutropenia	9,9 %	2,8 %	0,26 (0,08–0,80)
Sepsis	9,9 %	0,7 %	0,06 (0,01–0,49)
Pneumonia	9,3 %	1,4 %	0,14 (0,03–0,62)
Pyrexia	8,6 %	2,8 %	0,30 (0,10–0,95)
Any serious AE	57,0 %	39,3 %	0,48 (0,32–0,72)

Liite 6. Kirjallisuudessa esitetyt epäsuorat vertailut

Liitetaulukko 6a. Potilaiden ominaispiirteet ennen ja jälkeen kaltaistuksen LOTIS-2- ja CORAL-tutkimuksissa (24).

	Ennen kaltaistusta		Kaltaistuksen jälkeen	
	Lonkastuksimabitesiriini (LOTIS-2) N = 80	Immunokemoterapia (CORAL Extension Studies) N = 278	Lonkastuksimabitesiriini (LOTIS-2) N = 80	Immunokemoterapia (CORAL Extension Studies) N = 278
Miehiä	53 (66,3 %)	175 (63,0 %)	63,0 %	63,0 %
IPI score 0–2	49 (61,3 %)	170 (61,0 %)	61,0 %	61,0 %
Aiempi kantasolusiirto	17 (21,3 %)	75 (27,0 %)	27,0 %	27,0 %
Mediaani ikä	57,0	55,1 (1. jatko-osa) 56,1 (2. jatko-osa)	-	-

Liite 7. Turvallisuuspopulaation häiritsevät tapahtumat

Liitetaulukko 7a. Turvallisuuspopulaation yleisimmät häiritsevät asteiden 1–5 ja häiritsevät asteiden 3–5 häiritsevät tapahtumat (ADCT-402-101 ja LOTIS-2-tutkimukset). (13, taulukot 33, 36 ja 38) (13, sivut 114-117)

Yleisimmät häiritsevät tapahtumat	ADCT-402-101 ja LOTIS-2 (n = 215) n (% potilaista)		
	Hoidon aikana ilmenneet häiritsevät tapahtumat		Hoitoon liittyvät häiritsevät tapahtumat
	Häiritsevä aste 1–5	Häiritsevä aste 3–5	Häiritsevä aste 1–5
Gamma-glutamyyliamino-transferaasi-arvojen nousu	77 (35,8)	37 (17,2)	62 (28,8)
Neutropenia	75 (34,9)	52 (24,2)	56 (26,0)
Väsymys	65 (30,2)	5 (2,3)	45 (20,9)
Anemia	62 (28,8)	25 (11,6)	29 (13,5)
Trombosytopenia	61 (28,4)	34 (15,8)	35 (16,3)
Pahoinvointi	57 (26,5)	-	36 (16,7)
Perifeerinen turvotus	50 (23,3)	3 (1,4)	36 (16,7)
Yskä	45 (20,9)	-	-
Ihottuma	43 (20,0)	8 (3,7)	42 (19,5)
Alkalinen fosfataasi kohonnut	41 (19,1)	3 (1,4)	32 (14,9)
Ripuli	38 (17,7)	-	-
Kuume	36 (16,7)	-	-
Hypokalemia	36 (16,7)	-	-
Ummetus	35 (16,3)	-	-
Alaniiniaminotransferaasi kohonnut	35 (16,3)	6 (2,8)	24 (11,2)
Hengenahdistus	34 (15,8)	-	-
Aspartaattiaminotransferaasi kohonnut	34 (15,8)	2 (0,9)	25 (11,6)
Oksentelu	33 (15,3)	-	-
Vähentynyt ruokahalu	31 (14,4)	-	-
Keuhkopussin nestekertymä	29 (13,5)	6 (2,8)	24 (11,2)
Hypomagnesemia	28 (13,0)	-	-
Vatsakipu	25 (11,6)	-	-
Kutina	25 (11,6)	-	-
Hypofosfatemia	24 (11,2)	-	-
Neutrofiiliarvojen lasku	ei raportoitu	7 (3,3)	-

Häiritsevät tapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava häiritsevät tapahtuma.

Liitetaulukko 7b. Turvallisuuspopulaation yleisimmät vakavat haittatapahtumat, joita esiintyi yli 1 %:lla kokonaispopulaatiosta. (13, taulukko 41 ja sivu 120)

Yleisimmät vakavat haittatapahtumat	ADCT-402-101 ja LOTIS-2 (n = 215) n (% potilaista)		
	Hoidon aikana ilmenneet vakavat haittatapahtumat		Hoitoon liittyvät vakavat haittatapahtumat
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–5 ^a	Haitta-aste 3–5 ^a
Kuumeinen neutropenia	7 (3,3)	7 (3,3)	6 (2,8)
Hyperkalsemia	6 (2,8)	6 (2,8)	1 (0,5)
Kuume	5 (2,3)	1 (0,5)	0 (0,0)
Vatsakipu	4 (1,9)	4 (1,4)	1 (0,5)
Sairausten eteneminen	4 (1,9)	4 (1,9)	0 (0,0)
Hengenahdistus	4 (1,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
Keuhkopussin nestekertymä	4 (1,9)	3 (1,4)	3 (1,4)
DLBCL	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Akuutti munuaisvaurio	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Verenmyrkytys	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Anemia	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
Keuhkoinfektio	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
Henkisen tilan muutos	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ei-sydänperäinen rintakipu	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)
Sydänpussin nestekertymä	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)

DLBCL: Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma; **SAE** (serious adverse event): Vakava haittatapahtuma: haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

^a Potilasmäärä laskettu prosenttien perusteella.

Liitetaulukko 7c. Hoidon aikana kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien syyt turvallisuuspopulaatiolla. (13, taulukko 44)

Haittatapahtuma	ADCT-402-101 (n = 70) n (% potilaista)	LOTIS-2 (n = 145) n (% potilaista)	Yhteensä (n = 215) n (% potilaista)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	11 (15,7)	8 (5,5)	19 (8,8)
Ruuansulatuskanavan verenvuoto	1 (1,4)	0	1(0,5)
Vatsaontelon ylipaineoireyhtymä	1 (1,4)	0	1 (0,5)
Ohutsuolen perforaatio	0	1(0,7)	1 (0,5)
Sairausten eteneminen	3 (4,3)	1 (0,7)	4 (1,9)
Verenmyrkytys	1 (1,4)	1 (0,7)	2 (0,9)
Keuhkoinfektio	1 (1,4)	0	1 (0,5)
Keuhkokuume	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Septinen shokki	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Kovakalvonalainen verenvuoto	1 (1,4)	0	1 (0,5)
DLBCL	2 (2,9)	1 (0,7)	3 (1,4)
Lymfooma	1 (1,4)	0	1 (0,5)
Akuutti munuaisvaurio	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Veriyskä	0	1 (0,7)	1 (0,5)

DLBCL: Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

Liite 8. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät lonkastuksimabi-tesiriini hoitoa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 21.04.2023. Hakutermit: High-grade B-cell Lymphoma OR DLBCL OR Diffuse Large B-cell Lymphoma | Loncastuximab tesirine OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 | Phase 2, 3, 4

Hakutuloksia löytyi 9 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 2 tutkimusta, ja 7 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 1): NCT03684694
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 2): NCT05600686, NCT05672251
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT03589469 (LOTIS-2)
- Tutkimus ei koskenut kyseistä indikaatiota (n = 3): NCT05144009 (LOTIS-9), NCT05222438, NCT05453396

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04384484 (LOTIS-5)	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluisista B-solulymfoomaa	<ul style="list-style-type: none"> • Lonkastuksimabi-tesiriini + rituksimabi • Rituksimabi + gemsitabiini + oksaliplatiini 	350	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	30.06.2025
NCT05658562	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluisista B-solulymfoomaa	<ul style="list-style-type: none"> • Lonkastuksimabi-tesiriini (MT-2111) 	49	Kokonaisvasteosuus (ORR)	12/2025

Liite 9. Myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman kustannustenminimointianalyysin ja kustannuslaskelman Excel-tiedossa käytetty laskelma, jolla arvioidaan hoidossa tarvittavien lääkeainepakkausten keskimääräinen määrä käyttäen momenttimenetelmää. (22)

Loncastuximab					
Weight	% of patients	Dose (mg), cycles 1 & 2	Vials, cycles 1 & 2	Dose (mg), cycle 3+	Vials, cycle 3+
66,7	28,8%	10	1	5	1
133,3	71,0%	20	2	10	1
200,0	0,1%	30	3	15	2
Average vial use			1,71		1,00
Polatuzumab					
Weight	% of patients	Dose (mg)	Vials (30 mg)	Vials (140mg)	
16,7	0,1%	30	1	0	
33,3	0,9%	60	2	0	
50,0	6,4%	90	3	0	
66,7	21,5%	120	4	0	
77,8	22,6%	140	0	1	
83,3	11,6%	150	5	0	
94,4	19,3%	170	1	1	
100,0	6,6%	180	6	0	
111,1	7,6%	200	2	1	
116,7	1,7%	210	7	0	
127,8	1,4%	230	3	1	
133,3	0,2%	240	8	0	
144,4	0,1%	260	4	1	
150,0	0,0%	270	9	0	
Average vial use			2,58	0,51	
Bendamustine					
BSA	% of patients	Dose (mg)	Vials (100 mg)		
1,1	0,1%	100	1		
2,2	93,4%	200	2		
3,3	6,5%	300	3		
Average vial use			2,06		
Rituximab					
BSA	% of patients	Dose (mg)	Vials (100 mg)		
1,3	1,2%	500	1		
2,7	98,7%	1000	2		
4,0	0,0%	1500	3		
Average vial use			1,99		

Liite 10. Fimean toteuttamat skenaarioanalyysien potilaskohtaiset tulokset pohjautuen myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaan malliin, jossa käytettiin momenttimenetelmää tarvittavien lääkepakkausten ja kustannusten arviointiin. (22)

	Lonkastuksimabi-tesiriini (€)	Pola-BR (€)	Inkrementaalinen arvo (€)
Analyysi 1: Lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6^a			
Lääkekustannus	94 977	62 946	32 031
Annostelukustannus	1 844	3 405	-1 560
Kokonaiskustannus	96 821	66 351	30 471
Analyysi 2: Pola-BR-hoidon syklien määrä 6,0^b			
Lääkekustannus	69 744	75 535	-5 791
Annostelukustannus	1 203	4 086	-2 883
Kokonaiskustannus	70 947	79 621	-8 674
Analyysi 3: Lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6 ja Pola-BR-hoidon 6,0^{a b}			
Lääkekustannus	94 986	75 535	19 451
Annostelukustannus	1 844	4 086	-2 241
Kokonaiskustannus	96 831	79 621	17 210
Analyysi 4: Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottama hinnoittelu ja lonkastuksimabi-tesiriinin syklien määrä 4,6^a			
Lääkekustannus	████	████	████
Annostelukustannus	████	████	████
Kokonaiskustannus	████	████	████

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito

^a LOTIS-2-tutkimuksen mukainen lonkastuksimabi-tesiriini syklien keskiarvomäärä. (13)

^b Polatutsumabin valmisteyhteenvedossa suositeltu syklien määrä arvioinnin mukaisen käyttöindikaation hoidossa. (27)

Liite 11. Fimean toteuttamat budjettivaikutusten skenaarioanalyysien tulokset pohjautuen myyntiluvan haltijan edustajan potilasmäärän arvioon ja heidän toimittamaan malliin käyttäen LOTIS-2-tutkimuksen potilaiden keskimääräistä painoa ja kehon pinta-alaa laskettaessa tarvittavien lääkepakkausten määriä. (22)

Liitetaulukko 11a. Analyysi 1: LOTIS-2-tutkimuksen mukainen lonkastusimabi-tesiriini syklien keskiarvomäärä 4,6 sykliä. (13)

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastusimabi-tesiriini	0	0	0	0	0
Pola-BR	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Yhteensä	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Uusi tilanne					
Lonkastusimabi-tesiriini	104 031	416 123	416 123	416 123	416 123
Pola-BR	479 910	299 944	299 944	299 944	299 944
Yhteensä	583 940	716 066	716 066	716 066	716 066
Budjettivaikutus (€)	44 042	176 168	176 168	176 168	176 168
Kumulatiivinen budjettivaikutus (€)	44 042	220 210	396 378	572 546	748 714

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito

Liitetaulukko 11b. Analyysi 2: Polatutsumabi-vedotiinin valmisteyhteenvedon mukainen syklien määrä 6,0 sykliä. (27)

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastusimabi-tesiriini	0	0	0	0	0
Pola-BR	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Yhteensä	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Uusi tilanne					
Lonkastusimabi-tesiriini	78 788	315 153	315 153	315 153	315 153
Pola-BR	575 892	359 932	359 932	359 932	359 932
Yhteensä	654 680	675 085	675 085	675 085	675 085
Budjettivaikutus (€)	6 802	27 207	27 207	27 207	27 207
Kumulatiivinen budjettivaikutus (€)	6 802	34 009	61 216	88 423	115 630

Pola-BR Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito

Liitetaulukko 11c. Analyysi 3: Analyysien 1 ja 2 yhdistäminen (lonkastuksimabi-tesiriini 4,6 sykliä ja polatutsumabi-vedotiinin 6,0 sykliä).

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	0	0	0	0	0
Pola-BR	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Yhteensä	539 898	539 898	539 898	539 898	539 898
Uusi tilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	104 031	416 123	416 123	416 123	416 123
Pola-BR	575 892	359 932	359 932	359 932	359 932
Yhteensä	679 922	776 055	776 055	776 055	776 055
Budjettivaikutus (€)	32 044	128 177	128 177	128 177	128 177
Kumulatiivinen budjettivaikutus (€)	32 044	160 221	288 398	416 575	544 752

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito

Liitetaulukko 11d. Analyysi 4: Myyntiluvan haltijan edustajan ehdottaman hinnoittelumallin vaikutus.

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	█	█	█	█	█
Pola-BR	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
Uusi tilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	██████	██████	██████	██████	██████
Pola-BR	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
Budjettivaikutus (€)	██████	██████	██████	██████	██████
Kumulatiivinen budjettivaikutus (€)	██████	██████	██████	██████	██████

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito

Liitetaulukko 11e. Analyysi 5: Analyysien 1 ja 4 yhdistäminen (lonkastuksimabi-tesiriini 4,6 sykliä + ehdotettu hinnoittelumalli).

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
Nykytilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	█	█	█	█	█
Pola-BR	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
Uusi tilanne					
Lonkastuksimabi-tesiriini	██████	██████	██████	██████	██████
Pola-BR	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
Budjettivaikutus (€)	██████	██████	██████	██████	██████
Kumulatiivinen budjettivaikutus (€)	██████	██████	██████	██████	██████

Pola-BR: Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

ISBN 978-952-7299-52-4

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