

Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
9/2024

Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2024

Julkaisuajankohta toukokuu/2024
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2024

CC BY 4.0

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 978-952-7299-67-8
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

Arviointiryhmä

Janika Nättinen

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

Pia Nousiainen

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

Kliininen asiantuntija

Kaisa Sunela

dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Yliääkäri, jaostopäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ollut mukana epkoritamabi-tutkimuksien aloitusvaiheessa (v. 2021-22) Tampereen yliopistollisessa sairaalassa ennen kuin tutkittavia saatiin rekrytoitua.

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	7
Abstract	10
Lyhenteet	12
1 Arvioinnin tavoite	15
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	16
2.1 Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma.....	16
2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa	16
2.3 Epkoritamabi.....	17
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	18
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	19
3.1 Epkoritamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	19
3.1.1 EPCORE NHL-1 -tutkimus	20
3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat	21
3.1.3 EPCORE NHL-3 -tutkimus	24
3.2 Epkoritamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	24
3.2.1 Vasteen saavuttaminen ja sen kesto.....	25
3.2.2 Etenemismvapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS)	26
3.2.3 Negatiivinen jäännöstauti.....	27
3.2.4 Elämänlaatu.....	28
3.2.5 Tuloksia tukeva näyttö	29
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	30
3.4 Epäsuora vertailu	30
3.4.1 Aksikabtageenisiloleuseeli (Axi-Cel)	30
3.4.2 Kemoimmunoterapia.....	31
3.4.3 Naiivi vertailu	32
3.4.4 Fimean arvio epäsuorien vertailuiden tuloksista.....	33
3.5 Turvallisuus.....	34
3.5.1 Vaikeat ja henkeä uhkaavat haittatapahtumat.....	36
3.5.2 Vakavat haittatapahtumat (SAE)	36
3.5.3 Hoidon lopettamiseen ja annosmuutoksiin johtaneet haittatapahtumat	36
3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	37
3.5.5 Erytisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	37
3.5.6 Immunogeenisyys.....	38
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	38
3.7 Pohdinta.....	38
4 Kustannusvaikuttavuus	41
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	41

4.1.1	Vertailuhoidot.....	42
4.1.2	Mallin rakenne	42
4.1.3	Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	43
4.1.4	Mallissa huomioidut haittatapahtumat	44
4.1.5	Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	45
4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset.....	45
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	46
4.2.1	Perusanalyysin tulokset	46
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	48
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 49	
4.4	Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi	50
4.4.1	Fimean perusanalyysin tulokset.....	51
4.5	Pohdinta.....	51
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	53
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	53
5.2	Potilasmääräarvio	53
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset.....	54
5.4	Budjettivaikutukset	54
5.4.1	Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta	54
5.4.2	Fimean arvio budjettivaikutuksesta	55
5.5	Pohdinta.....	56
6	Johtopäätökset	57
	Lähteet	58
	Liitteet	62

Tiivistelmä

Nättinen J, Nousiainen P. Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2024. 91 s. ISBN 978-952-7299-67-8.

Avainsanat: epkoritamabi, B-solulymfooma, suurisoluisen diffuusi B-solulymfooma

Tämä arviointi käsittelee epkoritamabin (kauppanimeltä Tepkinly) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa. Epkoritamabi on humanisoitu bispesifinen CD20- ja CD3-vasta-aine ja sitä on tutkittu tässä käyttöaiheessa pääasiassa yhdessä faasin I/II avoimessa, monikansallisessa yksihaaraisessa EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa. Ensijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointikomitean arvioima kokonaisvasteisuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DoR), täydellinen vaste (CR) ja sen kesto (DoCR), vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) sekä aika seuraavaan hoitoon (TTNT) ja turvallisuus. Lisäksi tutkimuksessa määritettiin jäännöstaudin aste.

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen DLBCL-kohortissa oli 139 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia. Kokonaisvasteen sai 86 (61,9 %) potilasta ja täydellisen vasteen 54 (38,8 %) potilasta. Molempien vasteiden keston mediaani oli 12,0 kuukautta (tiedonkeruun katkaisupiste 31.1.2022) ja mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli 1,4 kuukautta. Täydellisen vasteen saavuttamiseen kului keskimäärin (mediaani) 2,7 kuukautta. PFS-mediaani oli 4,4 kuukautta ja OS-mediaania ei saavutettu tiedonkeruun katkaisupisteeseen mennessä. Vasteen keston mediaani nousi myöhemmissä tiedonkeruun katkaisupisteissä noin 15,6 kuukauteen, ja muuten tulokset säilyivät samankaltaisina.

Elämänlaatua tutkittiin EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa FACT-Lym- ja EQ-5D-3L-mittareilla. Molemmilla mittareilla havaittiin kliinisesti merkittävä elämänlaadun kohentuminen hoidon alun ja syklin 9 välillä. Tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta tutkimuksen yksihaaraisuuden ja pienen vastausprosentin takia.

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen yksihaaraisen tutkimusasetelman takia myyntiluvan haltija vertasi epkoritamabia ankkuroimattomilla kaltaistetuilla epäsuorilla vertailuilla CAR-T- ja kemoimmunoterapiahoitoihin. CAR-T-hoidoista Axi-Cel (aksikabtageenisiloleuseeli) -hoito ja kemoimmunoterapiahoidoista R-GemOx (rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä) valikoituivat vertailuhoidoiksi. Epäsuoran vertailun tulosten perusteella epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon tehon välillä ei ollut osoitettavissa tilastollisesti merkitseviä eroja. Kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabin tulokset olivat täydellisen ja kokonaisvasteen sekä kokonaiselossaoloajan suhteen paremmat. Fimean näkemyksen mukaan epäsuorien vertailujen tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta hyvin pienien efektiivisten otoskokojen vuoksi.

Tiedonkeruun katkaisukohdassa (31.1.2022) 47 potilasta sai hoitoa, 92 potilasta oli lopettanut hoidon ja 63 potilasta oli poistunut tutkimuksesta. Turvallisuuspopulaatiossa kuoli 68/167 (40,7 %) potilasta, joista suurin osa (54/167) menehtyi taudin etenemisen seurauksena. Lähes kaikilla potilailla havaittiin hoidon aikana jonkinasteinen

haittatapahtuma. Epkoritamabi-hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni noin 83,8 %:lla potilaista ja vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni 28,4 %:lla potilaista. Yleisimmät haittatapahtumat hoidon aikana, joita esiintyi vähintään 20 %:lla potilaista, olivat sytokiinioireyhtymä, uupumus, kuume, pistoskohdan reaktiot, neutropenia ja pahoinvointi. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan haittatapahtumat ovat tyypillisiä bispesifisille vasta-aineille ja tuttuja jo näitä potilaita hoitaville syöpälääkäreille.

Epkoritamabin kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin. Malli pohjautui EPCORE NHL-1 -tutkimuksen viimeisimpiin saatavilla oleviin tutkimustuloksiin (tiedonkeruun katkaisukohta [REDACTED]), epäsuoriin vertailuihin ja julkaistuun kirjallisuuteen. Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä seurantaan ja haittatapahtumiin liittyvät kustannukset. Myyntiluvan haltijan mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus epkoritamabi-hoidolle oli noin [REDACTED] €, Axi-Cel-hoidolle [REDACTED] € ja kemoimmunoterapiahoidolle [REDACTED] €. Perusanalyysin mukaan epkoritamabi-hoito tuotti [REDACTED] lisäelinvuotta ja [REDACTED] laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY) enemmän Axi-Cel-hoitoon verrattuna. Kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabi-hoito tuotti [REDACTED] lisäelinvuotta ja [REDACTED] laatupainotettua lisäelinvuotta enemmän. Epkoritamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) Axi-Cel-hoitoon verrattuna oli dominoiva ja kemoimmunoterapiahoitoon verrattuna 53 000 €/QALY.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät epkoritamabi-hoidon OS- ja PFS-käyrien ekstrapolaatioon valittuihin jakaumiin, myyntiluvan haltijan oletukseen [REDACTED] kohdalla tapahtuvasta pitkäaikaisesta remissiosta sekä siihen, että monet mallin tiedoista perustuivat myyntiluvan haltijan toteuttamiin epäsuoriin vertailuihin. Fimean toteuttamassa perusanalyysissä käytettiin sekä OS- että PFS-käyrien ekstrapolaatiossa kliinisesti uskottavampaa [REDACTED] jakaumaa [REDACTED] jakauman sijaan ja poistettiin oletus pitkäaikaisesta remissiosta. Fimean perusanalyysissä epkoritamabi-hoidon ICER Axi-Cel-hoitoon verrattuna oli noin 140 000 €/QALY, Axi-Cel-hoidon ollessa kalliimpi ja vaikuttavampi epkoritamabi-hoitoon verrattuna. Kemoimmunoterapiaan verrattuna ICER-arvoksi tuli 75 000 €/QALY. Suuri ero myyntiluvan haltijan ja Fimean toteuttamien Axi-Cel-hoidon vertailujen ICER-arvoissa johtuu siitä, että Fimean toteuttamassa vertailussa epkoritamabi-hoidolla saavutettiin noin [REDACTED] laatupainotettua elinvuotta [REDACTED] kuin myyntiluvan haltijan analyysissä.

Fimea arvioi epkoritamabi-hoidon budjettivaikutusta hyödyntämällä julkisia tietolähteitä. Epkoritamabi-hoidon potilaskohtaisen lääkekustannuksen arvioitiin hoidon keskimääräisellä kestolla (6,9 sykliä) olevan noin 123 000 €. Fimean arviointiryhmän arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain 15–20 epkoritamabi-hoitoon soveltuvaa DLBCL-potilasta. Mikäli epkoritamabilla hoidettavia potilaita olisi vuosittain 18, vuosittaiset epkoritamabi-hoidon lääkekustannukset olisivat Fimean arvion mukaan noin 2,2 miljoonaa euroa ja vuosittainen budjettivaikutus noin 1,3 miljoonaa euroa.

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

Nättinen J, Nousiainen P. Eporitamab vid behandling av recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2024. 91 s. ISBN 978-952-7299-67-8.

Nyckelord: eporitamab, B-cellslymfom, storcelligt diffust B-cellslymfom

Denna utvärdering gäller de terapeutiska och ekonomiska effekterna av eporitamab (handelsnamn Tepkinly) för behandling av recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) hos vuxna patienter som tidigare fått minst två systemiska behandlingar. Eporitamab är en humaniserad bispecifik CD20- och CD3-antikropp och den har undersökts för denna indikation huvudsakligen i en öppen fas I/II, multinationell och enarmad EPCORE NHL-1-studie. Den primära resultatvariabeln var den totala responsfrekvensen (ORR) som den opartiska utvärderingskommittén utvärderade. Sekundära resultatvariabler var responsens varaktighet (DoR), komplett respons (CR) och dess varaktighet (DoCR), den tid som gått åt till att uppnå responsen (TTR), överlevnadstid innan sjukdomen framskridit (PFS) och total överlevnadstid (OS) samt tid till följande behandling (TTNT) och säkerhet. I undersökningen fastställdes dessutom graden av residualsjukdom.

I DLBCL-kohorten i EPCORE NHL-1-studien fanns 139 patienter som fick minst en dos eporitamab. Total respons erhöles av 86 (61,9 %) patienter och komplett respons av 54 (38,8 %) patienter. Medianen för båda responsernas varaktighet var 12,0 månader (slutdatum för datainsamlingen 31.1.2022) och mediantiden för att uppnå responsen var 1,4 månader. Det tog i genomsnitt (median) 2,7 månader att uppnå komplett respons. PFS-medianen var 4,4 månader och OS-medianen uppnåddes inte före slutdatumet för datainsamlingen. Responsens medianlängd ökade vid senare slutdatum för datainsamlingen till cirka 15,6 månader och i övrigt förblev resultaten likadana.

Livskvaliteten undersöktes i EPCORE NHL-1-studien med FACT-Lym- och EQ-5D-3L-mätare. Med båda indikatorerna observerades en kliniskt betydande förbättring av livskvaliteten mellan behandlingens början och cykel 9. Resultaten är dock förknippade med osäkerhet på grund av att studien var enarmad och den låga svarsprocenten.

På grund av EPCORE NHL-1-studiens enarmade forskningsupplägg jämförde innehavaren av försäljningstillståndet eporitamab med viktade indirekta jämförelser med CAR-T- och behandlingar av immunkemoterapi. Av CAR-T-behandlingarna valdes behandlingen Axi-Cel (axikabtagen ciloleucel) och av behandlingarna av immunkemoterapi valdes R-GemOx (kombination av rituximab, gemcitabin och oxaliplatin) ut som jämförelsebehandlingar. Utifrån resultaten av den indirekta jämförelsen kunde inga statistiskt signifikanta skillnader påvisas mellan effekten av eporitamab och Axi-Cel-behandlingen. Jämfört med immunkemoterapi var resultaten av eporitamab bättre med avseende på komplett och total respons och total överlevnadstid. Fimea anser att resultaten av de indirekta jämförelserna är förknippade med betydande osäkerhet på grund av mycket små effektiva urvalsstorlekar.

Vid slutdatumet för datainsamlingen (31.1.2022) fick 47 patienter behandling, 92 patienter hade avslutat behandlingen och 63 patienter hade lämnat studien. I säkerhetskohorten omkom 68/167 (40,7 %) patienter, av vilka största delen (54/167) avled till följd av

sjukdomens framskridande. Hos nästan alla patienter observerades en biverkning av någon grad under behandlingen. Hos cirka 83,8 % av patienterna förekom biverkningar i varierande omfattning i anknytning till behandlingen med epkoritamab och svåra eller livshotande biverkningar förekom hos 28,4 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna i säkerhetskohorterna under behandlingen, som förekom hos minst 20 % av patienterna, var cytokinfrisättningsyndrom, trötthet, pyrexia, reaktioner vid injektionsstället, neutropeni och illamående. Enligt Fimeas kliniska expert är biverkningar typiska för bispecifika antikroppar och bekanta för cancerläkarna som redan behandlar dessa patienter.

Bedömningen av kostnadseffektiviteten för epkoritamab grundade sig på en uppdelad livstidsmodell, som innehavaren av försäljningstillståndet tillhandahöll Fimea. Modellen grundade sig på de senaste tillgängliga forskningsresultaten från EPCORE NHL-1-studien (slutdatum för datainsamlingen [REDACTED]), indirekta jämförelser och publicerad litteratur. I kostnadseffektivitetsmodellen beaktades läkemedels- och doseringskostnaderna samt kostnaderna för uppföljning och biverkningar. Innehavaren av försäljningstillståndet hade en modellerad patientspecifik totalkostnad för behandlingen med epkoritamab som var cirka [REDACTED] €, för behandlingen med Axi-Cel [REDACTED] € och för behandlingen med immunkemoterapi [REDACTED] €. Enligt grundanalysen producerade behandlingen med epkoritamab [REDACTED] extra levnadsår och [REDACTED] kvalitetsjusterade extra levnadsår (QALY) fler jämfört med behandlingen med Axi-Cel. Jämfört med immunkemoterapi producerade behandlingen med epkoritamab [REDACTED] extra levnadsår och [REDACTED] kvalitetsjusterade extra levnadsår fler. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för behandling med epkoritamab jämfört med behandling med Axi-Cel var dominerande och jämfört med behandling med immunkemoterapi 53 000 €/QALY.

Fimeas utvärderingsgrupp anser att de viktigaste källorna till osäkerhet i innehavaren av försäljningstillståndets kostnadseffektivitetsmodell hänför sig till fördelningen som valts för extrapolering av OS- och PFS-kurvorna vid behandlingen med epkoritamab, innehavaren av försäljningstillståndets antagande om långvarig remission efter [REDACTED] samt att många av uppgifterna i modellen grundade sig på indirekta jämförelser som innehavaren av försäljningstillståndet genomförde. I Fimeas grundanalys användes en kliniskt mer trovärdig [REDACTED] fördelning istället för [REDACTED] fördelning vid extrapoleringen av både OS- och PFS-kurvorna, och antagandet om långvarig remission togs bort. Fimeas grundanalys av behandlingen med epkoritamab jämfört med behandlingen med ICER Axi-Cel var cirka 140 000 €/QALY, medan behandlingen med Axi-Cel var dyrare och mer effektiv jämfört med behandlingen med epkoritamab. Jämfört med immunkemoterapi blev ICER-värdet 75 000 €/QALY. Den stora skillnaden i ICER-värdena i de jämförelser av behandlingen med Axi-Cel som innehavaren av försäljningstillståndet och Fimea genomfört beror på att man i Fimeas jämförelse med behandlingen med epkoritamab uppnådde cirka [REDACTED] kvalitetsjusterade levnadsår [REDACTED] än i den analys som gjordes av innehavaren av försäljningstillståndet.

Fimea använde allmänt tillgänglig information för att bedöma budgeteffekten av behandling med epkoritamab. Den patientspecifika läkemedelskostnaden för behandlingen med epkoritamab bedömdes vara cirka 123 000 € under den genomsnittliga behandlingstiden (6,9 cykler). Enligt Fimeas utvärderingsgrupp kan det i Finland årligen finnas 15–20 DLBCL-patienter som lämpar sig för behandling med epkoritamab. Enligt Fimeas uppskattning, om det fanns 18 patienter som behandlades med epkoritamab varje år, skulle de årliga läkemedelskostnaderna för behandling med epkoritamab vara cirka 2,2 miljoner € och den årliga budgeteffekten cirka 1,3 miljoner €.

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

Nättinen J, Nousiainen P. Epcoritamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 9/2024. 91 p. ISBN 978-952-7299-67-8.

Keywords: epcoritamab, B-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma

This evaluation concerns the therapeutic and economic effects of epcoritamab (trade name Tepkinly) in the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy. Epcoritamab is a humanized bispecific CD20 and CD3 antibody and it has been studied in this indication primarily in one phase I/II, open-label, multicenter, single-arm EPCORE NHL-1 study. The primary outcome measure was overall response rate (ORR) assessed by an Independent Review Committee (IRC). Secondary outcome measures were duration of response (DoR), complete response (CR) rate, duration of complete response (DoCR), time to response (TTR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), time to next treatment (TTNT) and safety. In addition, the study determined the degree of residual disease.

The DLBCL cohort of the EPCORE NHL-1 study included 139 patients who received at least one dose of epcoritamab. In DLBCL cohort, 86 (61.9%) patients had an overall response, and 54 (38.8%) patients had a complete response. The median duration of both responses was 12.0 months (data collection cut-off point 31.1.2022) and the median time to response was 1.4 months. It took approximately (median) 2.7 months to achieve a complete response. Median PFS was 4.4 months and median OS was not reached by the data collection cut-off point. At later data collection cut-off points, the median duration of response increased to approximately 15.6 months, but otherwise the results remained similar.

Quality of life was investigated in the EPCORE NHL-1 study with the FACT-Lym and EQ-5D-3L measures. A clinically significant improvement in quality of life between the start of treatment and cycle 9 was observed with both measures. However, there is uncertainty associated with the results due to the single-arm study design and the low response rate.

Due to the single-arm study design of the EPCORE NHL-1 study, the marketing authorization holder (MAH) compared epcoritamab with non-anchored matched indirect comparisons (MAIC) with CAR-T and chemoimmunotherapy treatments. Of the CAR-T treatments, Axi-Cel (axicabtagen ciloleuce) treatment and of the chemoimmunotherapy treatments R-GemOx (combination of rituximab, gemcitabine and oxaliplatin) were selected as comparison treatments. Based on the results of the indirect comparison, there were no statistically significant differences between the efficacy of epcoritamab and Axi-Cel treatments. Compared to chemoimmunotherapy, the results of epcoritamab were better in terms of complete and overall response as well as overall survival. In Fimea's view, the results of indirect comparisons are subject to significant uncertainty due to very small effective sample sizes.

On the data collection cut-off date (31.1.2022), 47 patients received the treatment, 92 patients had stopped the treatment and 63 patients had left the study. In the safety cohort, 68/167 (40.7%) patients died, most of whom (54/167) died as a result of disease progression. Almost all patients experienced an adverse event of some degree during the treatment. Epcoritamab treatment related adverse events of any degree occurred in

approximately 83.8% of patients, and severe or life-threatening adverse events occurred in 28.4% of patients. The most common adverse events during treatment, occurring in at least 20% of the safety cohort patients, were cytokine release syndrome (CRS), fatigue, pyrexia, injection site reactions, neutropenia, and nausea. According to Fimea's clinical expert, the adverse events are typical for bispecific antibodies and are already familiar to oncologists treating these patients.

The assessment of cost effectiveness is based on the partitioned lifetime model provided to Fimea by MAH. This model is based on the most recent results of the EPCORE NHL-1 study (data collection cut-off date [REDACTED]), indirect comparisons and published literature. The cost-effectiveness model considered the drug and administration costs as well as the costs of disease management and adverse events. MAH's modelled total cost per patient for epcoritamab therapy was approximately EUR [REDACTED], and corresponding costs were EUR [REDACTED] for Axi-Cel therapy and EUR [REDACTED] for chemoimmunotherapy. According to the base case analysis results, epcoritamab therapy produced [REDACTED] additional life years and [REDACTED] additional quality-adjusted life years (QALY) more than Axi-Cel therapy. In comparison to the chemoimmunotherapy, epcoritamab therapy produced [REDACTED] additional life years and [REDACTED] additional QALY's. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of epcoritamab was dominant in comparison to Axi-Cel and EUR 53,000 per QALY in comparison to chemoimmunotherapy.

According to Fimea's assessment team, the key sources of uncertainty in MAH's cost-effectiveness model are related to the distributions chosen for the extrapolation of OS and PFS curves of epcoritamab therapy, MAH's assumption of long-term remission at [REDACTED] and that much of the model's information is based on the indirect comparisons produced by MAH. In Fimea's base case analysis, both OS and PFS curve extrapolations implemented more clinically plausible [REDACTED] distribution instead of [REDACTED] distribution and the assumption of the long-term remission was excluded. The results from Fimea's base case analysis show that ICER for epcoritamab therapy was approximately EUR 140,000 per QALY compared to Axi-Cel therapy, as Axi-Cel therapy was more expensive and more effective than epcoritamab therapy. In comparison to chemoimmunotherapy, the ICER for epcoritamab therapy was EUR 75,000 per QALY. The large difference in the ICER values of the Axi-Cel treatment comparisons carried out by the MAH and Fimea is due to that epcoritamab therapy achieved approximately [REDACTED] QALY's [REDACTED] in Fimea's comparison.

Fimea used publicly available information to assess the budget impact of epcoritamab therapy. The drug cost per patient of epcoritamab therapy with the average duration of the treatment (6,9 cycles) was estimated to be approximately EUR 123,000. Fimea's assessment team estimated that in Finland, approximately 15–20 patients would be good candidates for epcoritamab therapy annually. According to Fimea's estimate, if 18 patients were treated with epcoritamab every year, the annual drug costs of epcoritamab therapy would be approximately EUR 2.2 million, and the annual budget impact approximately EUR 1.3 million.

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

ABC	Aktivoitu B-solu (activated B-cell)
AESI	Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
aNHL	Aggressiivinen non-Hodgkin-lymfooma
ASCT	Autologinen kantasolusiirto (autologous stem cell transplant)
Axi-Cel	Aksikabtageenisiloleuseeli (axicabtagene ciloleucel), myyntinimeltä Yescarta®
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CAR-T	Kimeerisen antigeenireseptorin T-soluterapia (chimeric antigen receptor T-cell therapy)
CLIPPERS	Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRS	Sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome)
CTLS	Tuumorilyysioireyhtymä (clinical tumor lysis syndrome)
DLBCL	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (diffuse large cell B-cell lymphoma)
DoCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ VAS	Visuaalinen elämänlaatukysely, jana asteikolla 0–100 (EQ Visual Analogue Scale)
EQ-5D-3L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää viiteen kysymykseen kolme vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS -kysymyksen
ESS	Efekttiivinen otoskoko (effective sample size)
FACT-Lym	Lymfoomasairauksien elämänlaatumittari (Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma)
FL	Follikulaarinen lymfooma
GC	Itakeskussoluperäinen B-solu (germinal centre B-cell)

HGBCL	Korkea-asteinen B-solulymfooma (high-grade B-cell lymphoma)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HSCT	Hematopoeettinen kantasolusiirto (hematopoietic stem-cell transplantation)
ICANS	Neurotoksisuusoireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
iNHL	Indolentti non-Hodgkin-lymfooma
IRC	Riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee)
LBCL	Suurisoluinen B-solulymfooma (large cell B-cell lymphoma)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MCL	Manttelisolulymfooma (mantle cell lymphoma)
MID	Pienin tärkeä ero (minimally important difference)
MRD	Jäännöstauti (minimal residual disease)
NR	Ei saavutettu (not reached)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Etenemisvapaa elossaoloaika (progression-free survival)
PMBCL	Primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (primary mediastinal large B cell lymphoma)
Pola-BR	Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
R-GemOx	Rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä
RCT	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (randomized controlled trial)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SOC	Nykyhoitokäytäntö (standard of care)

TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
Tisa-Cel	Tisagenlecleuseeli (tisagenlecleucel), myyntinimeltä Kymriah®
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTNT	Aika seuraavaan hoitoon (time to next treatment)
TTR	Vasteen saavuttamiseen kulunut aika (time to response)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää epkoritamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet kahta tai useampaa systeemistä hoitoa.
Arvioitava lääkehoito	Epkoritamabi (Tepkinly)
Vertailuhoidot	CAR-T-hoito (Axi-Cel, Tisa-Cel) Kemoimmunoterapia (R-GemOx, Pola-BR) Lonkastuksimabi-tesiriini (Zynlonta) Glofitamabi (Columvi)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) Hoitovaste (ORR, CR, PR) Vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR) Vasteen kesto (DoR) Elämänlaatu/potilaan raportoimat tulokset Hoidon haittavaikutukset Lääkehoidon kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY) Budjettivaikutus

Axi-Cel: aksikaptageenisiloleuseeli, **CR:** täydellinen vaste (complete response), **ORR:** kokonaisvasteosuus (overall response rate), **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **PR:** osittainen vaste (partial response), **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL) on yleisin imukudossyöpä ja hoitamattomana se johtaa nopeasti kuolemaan (1). Vuonna 2021 siihen sairastui Suomessa 724 ihmistä, joista 407 (56 %) oli miehiä. Samana vuonna 300 DLBCL-potilasta kuoli sairauden seurauksena (2). DLBCL:ää todetaan nuoresta aikuisiästä alkaen ja sen ilmaantuvuus kasvaa iän myötä (1). Suomessa DLBCL:n ilmaantuvuus oli 13,07 per 100 000 henkilöä vuonna 2021 (2).

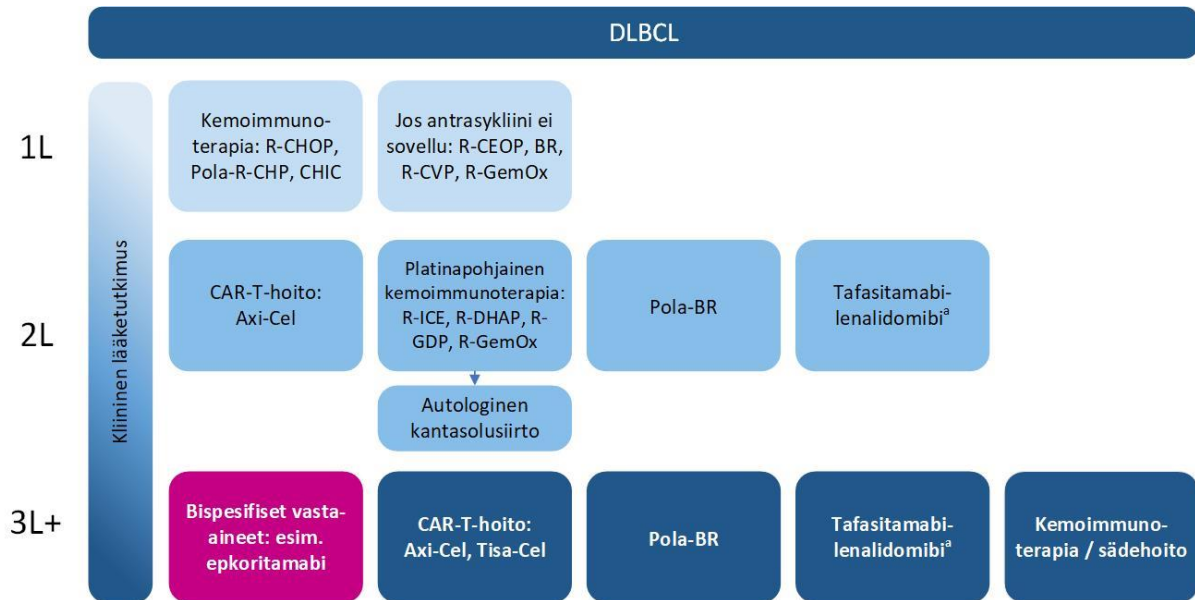
2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta tammikuussa 2024 (1). Lisäksi Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015, mutta se ei enää vastaa täysin nykyhoitokäytäntöä (3). Lymfoomaryhmän ja ESMO:n hoitosuositukset ovat kuitenkin samansuuntaisia ja yhteenveto DLBCL:n hoitovaihtoehdoista Suomessa on esitetty **kuviossa 1**. DLBCL:n ensilinjan hoidon tavoitteena on parantuminen ja noin puolet potilaista parantuukin nykyhoidoilla (1,4). Kaikissa hoitolinjoissa suositellaan hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa, mikäli mahdollista. Tutkimushoidon lisäksi ensilinjassa hoitona on kemoimmunoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoido) ja hoitoa mukautetaan DLBCL:n ennusteen (IPI-luokitus) sekä iän mukaan (1).

Noin puolella potilaista tauti uusiutuu tai ensilinjan hoito ei tuota vastetta (4). Uusiutuneessa tai hoitoon reagoimattomassa taudissa yhtenä vaihtoehtona ovat platinapohjainen kemoimmunoterapia ja autologinen kantasolusiirto hyväkuntoisille noin alle 70-vuotiaille potilaille, jotka vastaavat induktiohoitoon. Riittämättömässä hoitovasteessa suositellaan siirtymistä CAR-T-soluhoidoon, joista Suomessa saatavilla ovat aksikabtageenisiloleuseeli (Axi-Cel, myyntinimeltä Yescarta®) ja tisagenlekleuseeli (Tisa-Cel, myyntinimeltä Kymriah®). CAR-T-soluhoidoista Axi-Cel-hoitoa suositellaan myös suoraan toisessa hoitolinjassa hyväkuntoisille potilaille, mikäli tauti on uusiutunut vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä. Toinen vaihtoehto nopeassa relapsissa on lisokaptageenimaraleuseeli, mutta tätä hoitoa ei ole tällä hetkellä Suomessa saatavilla. (1)

Kolmannen tai myöhemmän linjan hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille on CAR-T-soluterapia (Axi-Cel tai Tisa-Cel). Mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa kemoimmunoterapiaa ja/tai tautialueiden sädehoitoa. Mikäli kantasolusiirto ei ole mahdollinen tai tauti on edennyt sen jälkeen, kansallisessa hoitosuosituksessa annetaan vaihtoehtoiksi lisäksi Pola-BR (polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito) sekä tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmä ja lonkastuksimabi-tesiriini. Näistä kuitenkin kaksi jälkimmäistä eivät käytännössä ole käytössä;

lenalidomidilta puuttuu Suomessa korvattavuus ja lonkastuksimabi-tesiriini ei kuulu Suomen palveluvalikoimaan (1,5). Pola-BR-hoitoa ei ole myöskään hyväksytty palveluvalikoimaan, mutta se on siitä huolimatta käytössä. Tässä arvioinnissa kolmannen linjan vertailuhoitoina ovat ensisijaisesti kemoimmunoterapia ja CAR-T-hoito, kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.



^a Lenalidomidilla ei ole Suomessa korvattavuutta.

Kuvio 1. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitovaihtoehdot eri hoitolinjoissa Suomessa (sinisissä laatikoissa) (1). Vaaleanpunaisessa laatikossa näkyvä epkoritamabia ei ole vielä mainittu hoitosuosituksessa.

2.3 Epkoritamabi

Epkoritamabi on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoitoon aikuispotilaille, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemisessä hoitolinjassa. Se on humanisoitu IgG1-bispesifinen vasta-aine, jonka vaikutusmekanismi perustuu sen sitoutumiseen samanaikaisesti sekä B-solujen (CD20-spesifiseen epitooppiin) ja T-solujen (CD3:een) pinnalle. Sitoutumalla sekä CD20:ä ilmentäviin syöpäsoluihin, että CD3:a ilmentäviin endogeenisiin T-soluihin, epkoritamabi saa aikaan spesifisten T-solujen aktivoitumisen sekä syöpäsolujen T-soluvälitteisen tuhoutumisen. Epkoritamabin Fc-alue on vaimennettu kohteesta riippumattomien immuunijärjestelmän efektorimekanismien estämiseksi. (6)

Epkoritamabi annetaan pistoksena ihon alle ja annostelun tulee tapahtua syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Hoito etenee 28 päivän sykleinä ja hoidon aloitus tapahtuu vaiheittain; ensimmäisen syklin aikana epkoritamabi-annosta kasvatetaan 0,16 mg aloitusannoksesta (1. päivä) ensin 0,8 mg väliannokseen (8. päivä), jonka jälkeen siirrytään epkoritamabin lopulliseen täyteen annokseen (48 mg) päivinä 15 ja 22. Viikoittainen annostelu (päivinä 1, 8, 15 ja 22) jatkuu sykleissä 2–3 täydellä annoksella. Sykleissä 4–9 annostelutiheys tiputetaan kahden viikon välein tapahtuvaan annosteluun, kunnes syklistä 10 eteenpäin annoksia annetaan enää vain neljän viikon välein.

Epkoritamabin antoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. (6)

Kaikille potilaille annetaan ensimmäisen syklin aikana esilääkityksenä kortikosteroideja, antihistamiinia ja parasetamolia 30–120 minuuttia ennen viikoittaista epkoritamabi-annosta sytokiinioireyhtymän (CRS, cytokine release syndrome) ehkäisemiseksi. Ensimmäisen syklin aikana kortikosteroideja annetaan lisäksi kolmena peräkkäisenä päivänä kunkin viikoittaisen epkoritamabin antokerran jälkeen. Lisäksi potilaat, joille kehittyy 2. tai 3. asteen CRS ensimmäisen syklin jälkeen, saavat ensimmäistä sykliä vastaavan kortikosteroidikuurin jatkohoidoissa. (6)

Epkoritamabi on saanut ehdollisen myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2023 (7). Myyntiluvan ehtona on toimittaa määräaikoihin mennessä EPCORE NHL-1 ja EPCORE DLBCL-1 -tutkimusten päivitettyt (vuosina 2023 ja 2024) sekä lopulliset tulokset (vuosina 2026 ja 2029) (4). EPCORE DLBCL-1 -tutkimus on meneillään oleva faasin III avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa epkoritamabia verrataan tutkijan valitsemaan kemoimmunoterapiaan potilailla, joista suurin osa on saanut vähintään kahta aiempaa hoitoa.

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 useissa maissa, mukaan lukien Englanti, Norja, Ruotsi, Saksa, Tanska, Skotlanti ja Kanada. Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Eporitamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Eporitamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (4) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Eporitamabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu faasin I/II EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa, joka jakautuu annos-vaste- ja annoslaajennusosiin. Annoslaajennusosan tulokset ovat eporitamabin kliinisen tehon kannalta keskeisiä ja ne käsitellään pivotaalitutkimuksena. Turvallisuuden osalta kuitenkin myös annos-vasteosan potilaat, jotka saivat hoitosuosituksen mukaista eporitamabi-hoitoa (täysi annos 48 mg), on otettu arviointiin mukaan. Lisäksi eporitamabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu japanilaisilla potilailla faasin I/II tutkimuksessa (EPCORE NHL-3). Yhteenveto EPCORE NHL-1 ja EPCORE NHL-3 -tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	EPCORE NHL-1 ^a	EPCORE NHL-3
Tutkimusasetelma	Faasin I/II, avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus	Faasin I/II, avoin, yhden maan, interventio- ja monikohorttitutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03625037 EudraCT number: 2017-001748-36 GCT3013-01	ClinicalTrials.gov: NCT04542824 GCT3013-04
Potilaat	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisolainen B-solulymfooma (LBCL)	Japanilaiset potilaat, joilla on uusiutunut, edennyt tai hoitoon reagoimaton B-soluperäinen non-Hodgkin-lymfooma (B-NHL)
Interventio	Eporitamabi-hoitoa sai aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL) kohortti (n = 157), jonka potilailla oli: <ul style="list-style-type: none"> • diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL), n = 139 • korkea-asteinen B-solulymfooma (HGBCL), n = 9 • asteen 3B follikulaarinen lymfooma (FL), n = 5 • primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL), n = 4 	Eporitamabi-hoitoa saivat potilaat, joilla oli: <ul style="list-style-type: none"> • diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL), n = 36 • follikulaarinen lymfooma (FL)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoitoa	Ei vertailuhoitoa ^b
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	<ul style="list-style-type: none"> • kokonaisvasteisuus (ORR) 	<ul style="list-style-type: none"> • kokonaisvasteisuus (ORR)

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (27.12.2023) hakutermillä 'epcoritamab'. Hakutuloksia löytyi 27 kpl, joista tunnistettiin 5 kpl artikkeleita, jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia. Näistä 3 kpl olivat kliinisiä tutkimuksia (8–10), 1 kpl oli prekliininen tutkimus (46) ja 1 kpl oli farmakokineettiseen ja -dynaamiseen mallinnukseen pohjautuva tutkimus (47).

	EPCORE NHL-1 ^a	EPCORE NHL-3
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	<ul style="list-style-type: none"> vasteen kesto (DoR) täydellinen vaste (CR) täydellisen vasteen kesto (DoCR) vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR) etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) kokonaiselossaoloaika (OS) aika ennen seuraavaa hoitomuotoa (TTNT) negatiivisen jäännöstaudin (MRD) aste turvallisuus 	<ul style="list-style-type: none"> vasteen kesto (DoR) täydellinen vaste (CR) täydellisen vasteen kesto (DoCR) vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR) elossaoloaika etenemisvapaa (PFS) kokonaiselossaoloaika (OS) negatiivisen jäännöstaudin (MRD) aste turvallisuus
Seuranta-ajan mediaani	Tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022, 30.6.2022 ja 18.11.2022, jolloin seuranta-aikaa (mediaani) kertynyt 11,0, 15,7 ja 20,0 kuukautta.	Tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022, jolloin seuranta-aikaa (mediaani) kertynyt 8,4 kuukautta.
Lähteet	(4,8)	(4,9)

^a Keskittyy tutkimuksen jälkimmäisen osan, eli annoslaajennusosan, tietoihin.

^b Tutkimuksen jatkovaiheissa potilaat saivat epkoritamabia monoterapiana tai yhdessä eri nykyhoitokäytännön (SOC, standard of care) hoitojen kanssa.

3.1.1 EPCORE NHL-1 -tutkimus

EPCORE NHL-1 -tutkimus on faasin I/II avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, joka toteutettiin kahdessa osassa ja useilla kohorteilla. Tutkimus jakautuu annos-vaste- ja annoslaajennusosiin. Tutkimuksessa kohortteina ovat mukana aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL) kohortti, indolentin NHL:n (iNHL) kohortti ja manttelisolulymfooman (MCL) kohortti. Näistä ensimmäinen, eli aNHL-kohortti, on tämän arviointiraportin kannalta oleellisin.

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Tutkimuksen sisäänottokriteereihin kuului, että osallistujilla tuli olla dokumentoitu CD20-positiivinen kypsien B-solujen syöpä (WHO:n 2016 tai 2008 -luokituksen mukaan) ja autologisen hematopoeettisen kantasolusiirron (HSCT) tuli olla joko potilaalle soveltumaton tai aiemmin tehtynä. Lisäksi potilaan lymfosyyttiarvojen tuli olla alle $5 \times 10^9/l$ ja potilaalla tuli olla vähintään yksi aiempi monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävä hoito. Tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat keskushermostoon levinnyt lymfooma, aiempi allogeeninen HSCT tai kiinteän elimen siirto, samanaikainen krooninen infektiosairaus, tiedossa oleva T-soluvälitteisen immunitetin heikkous, kreatiniinipuhdistuma alle 45 ml/min, alaniiniaminotransferaasi (ALAT) yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, sydämen ejektiofraktio alle 45 % tai tiedossa oleva kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonitauti. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitelty tarkemmin **liitteessä 2.** (4,8)

Interventio ja vertailuhoito

Interventiona EPCORE NHL-1 -tutkimuksen annoslaajennusosassa oli annos-vaste-osion pohjalta johdettu suositeltu faasin II annostus, joka vastaa valmisteyhteenvedossa ilmoitettua annostusta (6,10). Siinä epkoritamabia annosteltiin pistoksena ihon alle 28 päivän syklien aikana ensin viikoittain (syklit 1–3), sitten joka toinen viikko (syklit 4–9) ja lopulta vain joka neljäs viikko (syklistä 10 eteenpäin). Ensimmäisen syklin aikana epkoritamabi-annosta kasvatettiin 0,16 mg aloitusannoksesta (1. päivä) 0,8 mg väliannokseen (8. päivä), jonka

jälkeen siirryttiin epkoritamabin lopulliseen täyteen annokseen (48 mg). Ensimmäisen täyden annoksen jälkeen (sykli 1, päivä 15) tutkittavia seurattiin sairaalassa vähintään 24 tuntia. Lisäksi tutkittaville annettiin ensimmäisessä syklissä ja sen jälkeen tarpeen mukaan kortikosteroideja sytokiinioreyhtymän (CRS) ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa. (4,8)

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Epkoritamabi-hoitoa jatkettiin monoterapiana taudin etenemiseen asti tai kunnes potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Myös potilaan raskaaksi tuleminen, suostumuksen peruuttaminen, tai jos tutkimuksen suorittajataho uskoi, että keskeyttäminen oli potilaan edun mukaista, olivat perusteita hoidon keskeyttämiselle. (4)

Katkaisupisteessä (31.1.2022) epkoritamabi-hoidon mediaanikesto (vaihteluväli) oli 4,1 (0–18) kuukautta ja seuranta-ajan mediaani oli 11 (0,3–17,9) kuukautta. Potilaista 47:llä (33,8 %) hoito jatkui edelleen ja 92:lla (66,2 %) hoito oli keskeytynyt. (4, taulukko 13)

Lopputulospuuttajat

Tutkimuksen annoslaajennusosan ensisijainen lopputulospuuttaja oli Lugano 2014-kriteerien mukaan määritetty ja riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvioima kokonaisvasteosuus (ORR, overall response rate). ORR määritettiin niiden potilaiden mukaan, joiden saavuttama paras vaste oli täydellinen (CR) tai osittainen vaste (PR). (4)

Toissijaisia lopputulospuuttajia olivat samoihin määrittämiin perustuen vasteen kesto (DoR, duration of response), täydellinen vaste (CR, complete response), täydellisen vasteen kesto (DoCR), vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR, time to response), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, progression-free survival time), kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival), aika seuraavaan hoitoon (TTNT, time to next (anti-lymphoma) treatment) ja turvallisuus. ORR, CR, PFS, DoR, DoCR ja TTR määritettiin myös LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) -kriteeristön kautta (11). Lisäksi toissijaisena lopputulospuuttajana määritettiin jäännöstaudin (MRD, minimal residual disease) aste (negatiivisuus), joka mitattiin veressä kiertävästä kasvain-DNA:sta. (4)

TTR määriteltiin ajaksi hoidon alkamisesta (sykli 1, päivä 1) ensimmäiseen dokumentoituun vasteeseen (vähintään osittainen vaste) ja DoR määriteltiin siten ensimmäisestä dokumentoidusta (vähintään osittaisesta) vasteesta taudin etenemiseen tai kuolemaan. Vastaavasti DoCR määriteltiin ensimmäisestä dokumentoidusta täydellisestä vasteesta taudin etenemiseen tai kuolemaan. Muita aikaa mittaavia määreitä olivat PFS (hoidon alkamisesta ensimmäiseen taudin etenemiseen tai kuolemaan), TTNT (hoidon alkamisesta seuraavaan lymfoomahoitoon tai kuolemaan) ja OS (hoidon alkamisesta kuolemaan). (4)

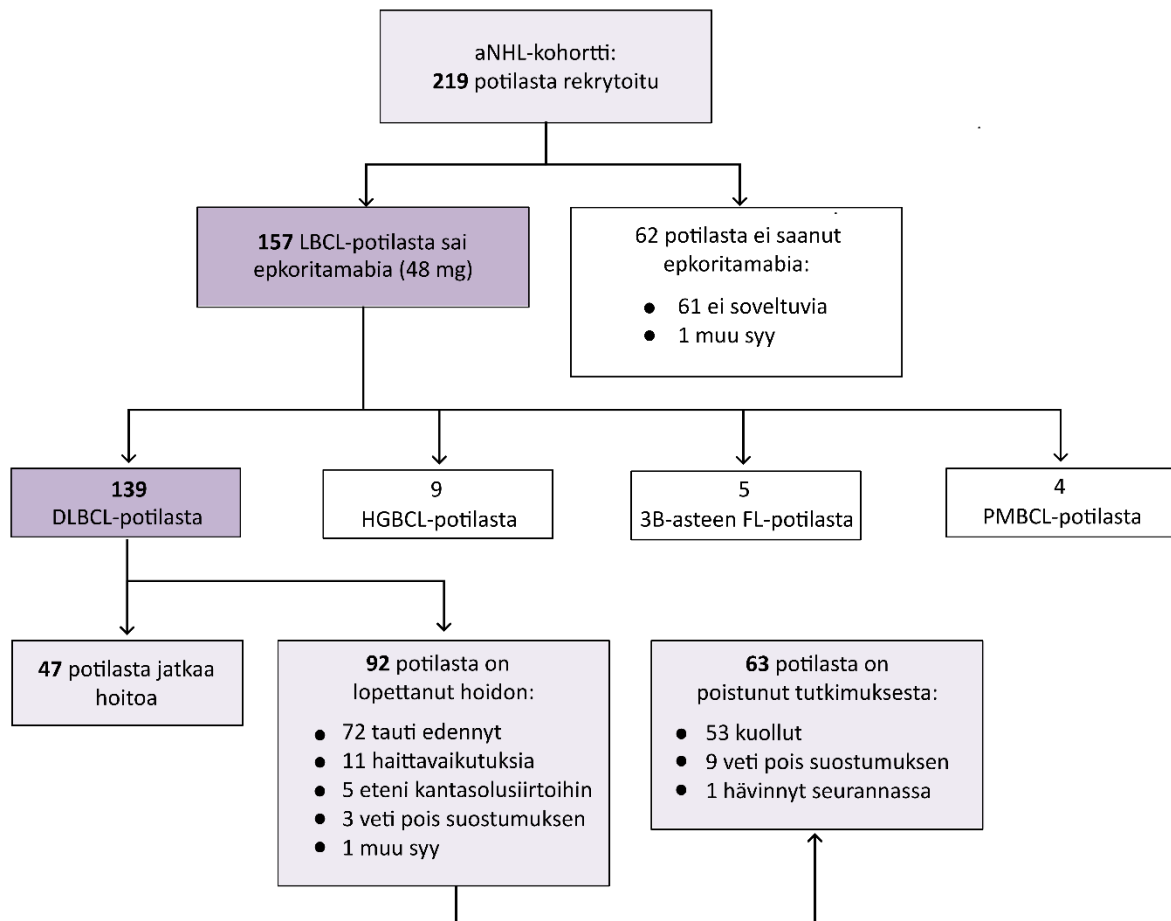
Lopputulospuuttajia mitattiin kuvantamiskäyntien (hoitoviikoilla 6, 12, 18, 24, 36, 48 ja siitä eteenpäin 24 viikon välein), fyysisten tutkimusten, syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaavan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -luokituksen ja muiden tarpeenmukaisten menetelmien avulla. (4,8)

3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

Annoslaajennusosiossa tutkimuksen aNHL-kohorttiin rekrytoitiin ensin 28 tutkittavaa, ja kun tutkittavilta oli kerätty ja analysoitu aineisto 12 viikon hoitajaksolta, rekrytointia jatkettiin siten, että aNHL-kohortti koostui lopulta yhteensä 157 potilaasta, joilla oli suurisoluinen B-

solulymfooma (LBCL). Epkoritamabin kannalta keskeisin oli DLBCL-potilaiden ryhmä (n = 139), jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen epkoritamabi-hoitoa. Lisäksi aNHL-kohorttiin kuului tutkittavia, joilla oli korkea-asteinen B-solulymfooma (HGBCL) (n = 9), asteen 3B follikulaarinen lymfooma (FL) (n = 5) ja primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL) (n = 4).

Tässä arviointiraportissa keskitytään erityisesti tehon arvioinnin osalta aNHL-kohortin 139 DLBCL-potilaan ryhmään, jonka keskeiset ominaispiirteet lähtötilanteessa ja potilasvirta on esitetty **kuviossa 2** ja **taulukossa 3**. Tämän ryhmän potilaat olivat mediaani-ikästään 66-vuotiaita ja suurempi osa osallistujista oli miehiä (61,2 %). DLBCL oli useimmilla potilailla edennyt (levinneisyysaste \geq III 74 % potilaista) ja DLBCL-potilaista 12:lla oli MYC-, BCL2- ja/tai BCL6-geenien uudelleenjärjestymiä. Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään kahta aikaisempaa systeemistä hoitoa, joihin kuuluivat CD20-vasta-ainehoito sekä kemoterapia. Potilaista 53 (38,1 %) oli saanut aiemmin CAR-T-hoitoa. Muita hoitoja oli annettu potilaille vaihdellen ennen epkoritamabi-hoitoa. Yksityiskohtaisempi kuvaus aNHL-kohortin potilaiden ominaispiirteistä ja aiemmista hoitolinjoista on esitetty **liitteissä 3 ja 4**. (4)



Kuvio 2. Potilasvirta EPCORE NHL-1 -tutkimuksen annoslaajennusosan aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL)-kohortissa (4, kuvio 9). Arviointiraportin kannalta merkittävimmät potilasryhmät ovat tummanvioleteissa laatikoissa (tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022).

Taulukko 3. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otettujen potilasryhmien keskeisistä ominaispiirteistä (4,8).

	EPCORE NHL-1, aNHL-kohortti	
	LBCL-potilaat (n = 157)	DLBCL-potilaat (n = 139)
Ikä, vuosia		
Mediaani (vaihteluväli)	64,0 (20–83)	66,0 (22–83)
Sukupuoli syntymässä, n (%)		
Nainen	63 (40,1 %)	54 (38,8 %)
Mies	94 (59,9 %)	85 (61,2 %)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
0	74 (47,1 %)	67 (48,2 %)
1	78 (49,7 %)	67 (48,2 %)
2	5 (3,2 %)	5 (3,6 %)
Taudin levinneisyysaste diagnoosihetkellä ^a, n (%)		
III	21 (13,3 %)	16 (11,5 %)
IV	97 (61,8 %)	86 (61,9 %)
IPI, n (%)		
0–2	55 (35,0 %)	55 (39,6 %)
≥ 3	82 (52,2 %)	82 (59,0 %)
Ei tiedossa	2 (1,3 %)	2 (1,4 %)
Aiempien lymfooman hoitolinjojen lukumäärä, n (%)		
Mediaani (vaihteluväli)	3,0 (2–11)	3,0 (2–11)
2	46 (29,3 %)	41 (29,5 %)
3	50 (31,8 %)	47 (33,8 %)
≥ 4	61 (38,9 %)	51 (36,7 %)
Lymfoomatyyppi tutkimuksen alkaessa, n (%)		
DLBCL	139 (88,5 %)	130 (100 %)
De novo	97 (61,8 %)	97 (69,8 %)
Indolentista lymfoomasta muuntunut	40 (25,5 %)	40 (28,8 %)
HGBCL	9 (5,7 %)	0
PMBCL	4 (2,5 %)	0
3B-asteen FL	5 (3,2 %)	0
DLBCL alatyypit, n (%)		
GC	65 (41,4 %)	65 (46,8 %)
ABC	56 (35,7 %)	56 (40,3 %)
Tuntematon	18 (11,5 %)	18 (12,9 %)
Tietoa ei saatavilla	18 (11,5 %)	0

ABC: aktivoitu B-solu, **aNHL:** aggressiivinen non-Hodgkin-lymfooma, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, **ECOG:** syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **FL:**

follikulaarinen lymfooma, **GC**: itukeskussoluperäinen B-solu (germinal centre B-cell), **HGBCL**: korkea-asteinen B-solulymfooma, **IPI**: International Prognostic Index, **LBCL**: suurisoluinen B-solulymfooma, **PMBCL**: primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma

^a Ann Arbor -asteikko

Potilaiden jatkohoidot

Epkoritamabi-hoidon jälkeisiä hoitoja oli saanut tiedonkeruun katkaisukohtaan mennessä 48/139 (34,5 %) DLBCL-potilaista. Useimmat seuraaviin hoitoihin siirtyneistä potilaista saivat systeemistä hoitoa: 21 (15,1 %) sai rituksimabia, 10 (7,2 %) lenalidomidia, 8 (5,8 %) polatutsumabi-vedotiinia, 7 (5,0 %) tutkimusvaiheen antineoplastista lääkettä, 7 (5,0 %) CAR-T-terapiaa ja 6 (4,3 %) kantasolusiirron. Sädehoitoa epkoritamabin jälkeen sai 14 (10,1 %) potilasta. (4, taulukko 18)

3.1.3 EPCORE NHL-3 -tutkimus

Epkoritamabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu lisäksi EPCORE NHL-3 -tutkimuksessa, joka on faasin I/II, avoin, yhdessä maassa tehty interventio- ja monikohorttitutkimus (9). Tutkimus jakautui EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tapaan annos-vaste- ja annoslaajennusosiin. Näistä erityisesti annoslaajennusosan hoitorutiini ja lopputulosmuuttujat sekä tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteeristö vastaavat EPCORE NHL-1 -tutkimusta. Eroina tutkimusten välillä on, että EPCORE NHL-3 -tutkimuksessa keskitytään epkoritamabi-hoidon tehon ja turvallisuuden arviointiin vain japanilaisessa potilaspopulaatiossa potilailla, joilla on diagnoosina joko DLBCL tai FL.

Tiedonkeruun katkaisukohtadassa 31.1.2022 yhteensä 36 DLBCL-potilasta oli rekrytoitu ja saanut vähintään yhden annoksen epkoritamabia. Tutkimuspopulaation sukupuolijakauma oli tasainen (19/36 [52,8 %] naisia) ja mediaani-ikä (68,5 vuotta, vaihteluväli: 44–89 vuotta) vastasi EPCORE NHL-1 -tutkimuksen lähtötasoa. Myös tässä tutkimuksessa oli suurimmalla osalla potilaista ECOG-toimintakykyluokka 0 (58,3 %) tai 1 (36,1 %) ja aiempien lymfooman hoitolinjojen lukumäärän mediaanina oli 3 (vaihteluväli: 2–8). (4)

3.2 Epkoritamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tuloksia annoslaajennusosion osalta raportoidaan **taulukossa 4**. Tiedonkeruun katkaisukohtaksi on asetettu 31.1.2022, 30.6.2022 ja 18.11.2022, joista on saatavilla aineistoja julkisista lähteistä (4). Viimeisimmän tiedonkeruun katkaisukohtan (■■■■■) osalta tuloksia on esitetty **liitteessä 5**.

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tuloksista eri tiedonkeruun katkaisupisteissä (4, taulukot 19,22-23). Lähteenä myös myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

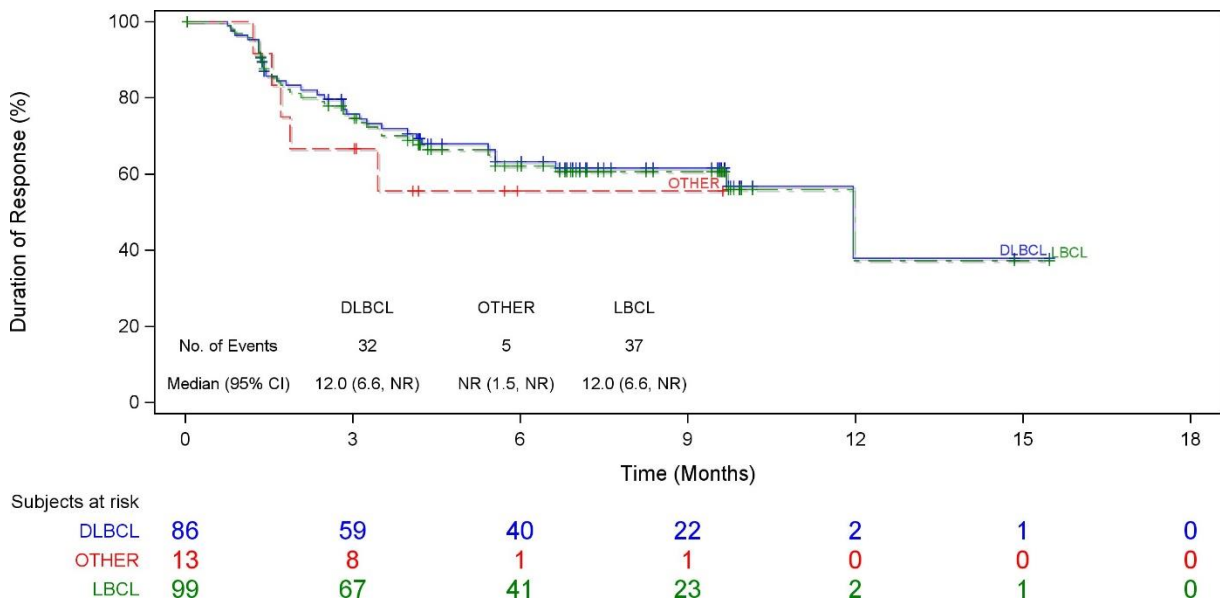
	EPCORE NHL-1, aNHL-kohortti, DLBCL-potilaat (n = 139)		
Tiedonkeruun katkaisukohta	31.1.2022	30.6.2022	18.11.2022
Mediaaniseuranta-aika, kuukausia	11,0	15,7	20,0
Vasteen saavuttaminen, n (%) [95 %:n LV]			
Kokonaisvasteosuus (ORR)	86 (61,9 %) [53,3–70,0]	86 (61,9 %) [53,3–70,0]	86 (61,9 %)
Täydellinen vaste (CR)	54 (38,8 %) [30,7–47,5]	54 (38,8 %) [30,7–47,5]	55 (39,6 %)
Paras saavutettu vaste, n (%)			
Täydellinen vaste (CR)	54 (38,8 %)	54 (38,8 %)	55 (39,6 %)
Osittainen vaste (PR)	32 (23,0 %)	32 (23,0 %)	31 (22,3 %)
Stabiili tauti	4 (2,9 %)	-	-
Progressiivinen tauti (PD)	33 (23,7 %)	-	-
Vaste ei arvioitavissa	16 (11,5 %)	-	-
Vasteen kesto, kuukausia, mediaani [95 %:n LV]			
Vasteen kesto (DoR)	12,0 [6,6–NR]	15,6 [9,7–NR]	15,5 [9,7–20,8]
Täydellisen vasteen kesto (DoCR)	12,0 [9,7–NR]	NR [14,3–NR]	-
Aika vasteen saavuttamiseen, kuukausia, mediaani [vaihteluväli]			
Aika vasteen saavuttamiseen (TTR)	1,4 [1,0–8,4]	1,4 [1,0–8,4]	1,4 [1,0–8,4]
Aika täydellisen vasteen saavuttamiseen (TTCR)	2,7 [1,2–11,1]	2,6 [1,2–10,2]	2,7 [1,2–16,3]
Etenemismatkaa elossaoloaika (PFS), kuukausia, mediaani [95 %:n LV]			
PFS-mediaani	4,4 [3,0–8,2]	4,4 [3,0–8,2]	-
Kokonaiselossaoloaika (OS), kuukausia, mediaani [95 %:n LV]			
OS-mediaani	NR [11,3–NR]	18,5 [11,7–NR]	19,4 [11,7–NR]

DLBCL: diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma, **LV:** luottamusväli, **NR:** ei saavutettu (not reached)

3.2.1 Vasteen saavuttaminen ja sen kesto

DLBCL-potilaiden kokonaisvasteosuus (ORR) säilyi kolmessa eri katkaisupisteessä samana; 86/139 (61,9 %) potilaista saavutti joko täydellisen tai osittaisen vasteen [95 %:n LV: 53,3–70,0] (**taulukko 4**). Myös täydellisen vasteen ja osittaisen vasteen saavuttaneiden määrät pysyivät eri välianalyseissä samankaltaisina. Täydellisen vasteen saavutti ensimmäisten välianalyysien aikana 54/139 (38,8 %) potilasta ja osittaisen vasteen 32/139 (23,0 %) potilasta. Viimeisessä välianalyysissä yksi osittaisen vasteen saaneista saavutti täydellisen vasteen. Kokonaisvasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTR) mediaani oli 1,4 kuukautta ja täydellisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTCR) mediaani oli välianalyseissä 2,6–2,7 kuukautta.

Vasteen keston mediaani oli sekä kokonaisvasteen (DoR) että täydellisen vasteen (DoCR) osalta ensimmäisessä väliallyysissä 12 kuukautta, josta se nousi DoR:n osalta noin 15,6 kuukauteen jälkimmäisissä väliallyysissä (**taulukko 4**). Kokonaisvasteen säilyttävien DLBCL-potilaiden arvioitu prosenttiosuus 3, 6 ja 9 kuukautta epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 75,8 %, 63,3 % ja 61,6 %, mikä on visualisoitu **kuviossa 3**. Vastaavat prosenttiosuudet täydellisen vasteen säilyttävien potilaiden osalta olivat huomattavasti korkeammat: 95,7 % (3 kk), 85,3 % (6 kk) ja 85,3 % (9 kk). Seuraavaan hoitolinjaan potilaat siirtyivät keskimäärin (mediaani) 8,2 kuukauden kuluttua [95 %:n LV: 6,0–13,9]. (4)



Kuvio 3. Hoitovasteen keston säilymisen (DoR) Kaplan-Meier-kuvaaja EPCORE NHL-1 - tutkimuksen eri alaryhmillä aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL)-kohortissa (4, kuvio 10). Tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022.

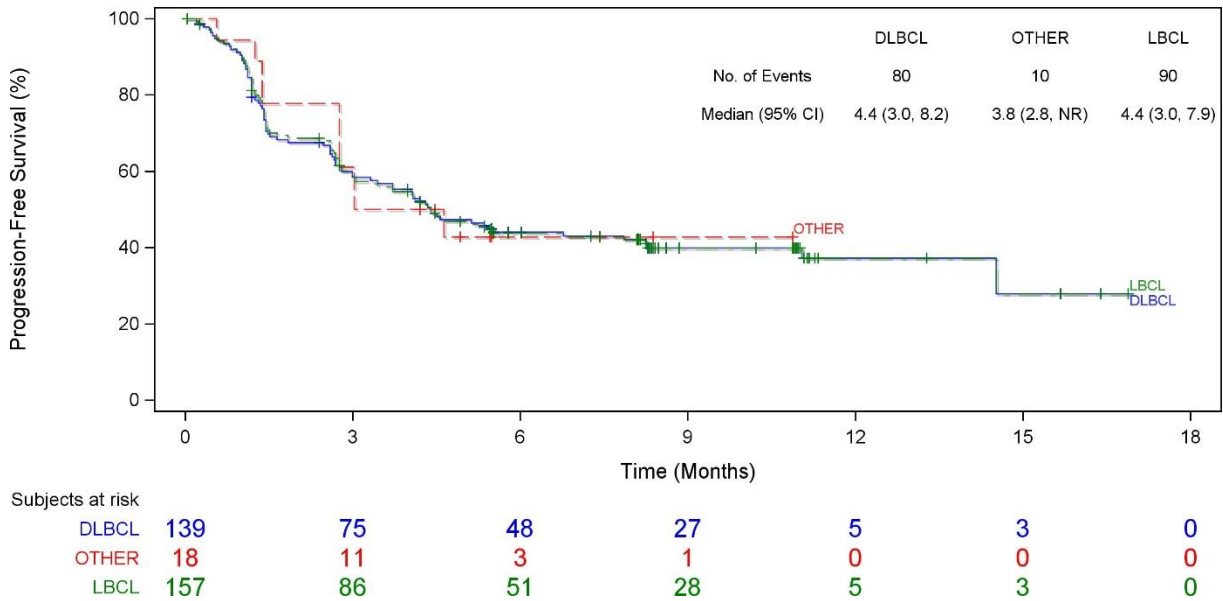
3.2.2 Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS)

DLBCL-potilaiden PFS-mediaani oli 4,4 kuukautta [95 %:n LV: 3,0–8,2] kahdessa ensimmäisessä väliallyysissä. DLBCL-potilaiden, joilla tauti ei ollut edennyt, arvioitu prosenttiosuus [95 %:n LV] 3, 6 ja 9 kuukautta epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 44,1 % [35,4–52,4 %], 39,9 % [31,2–48,4 %] ja 37,2 % [27,8–46,6 %] (**kuvio 4**).

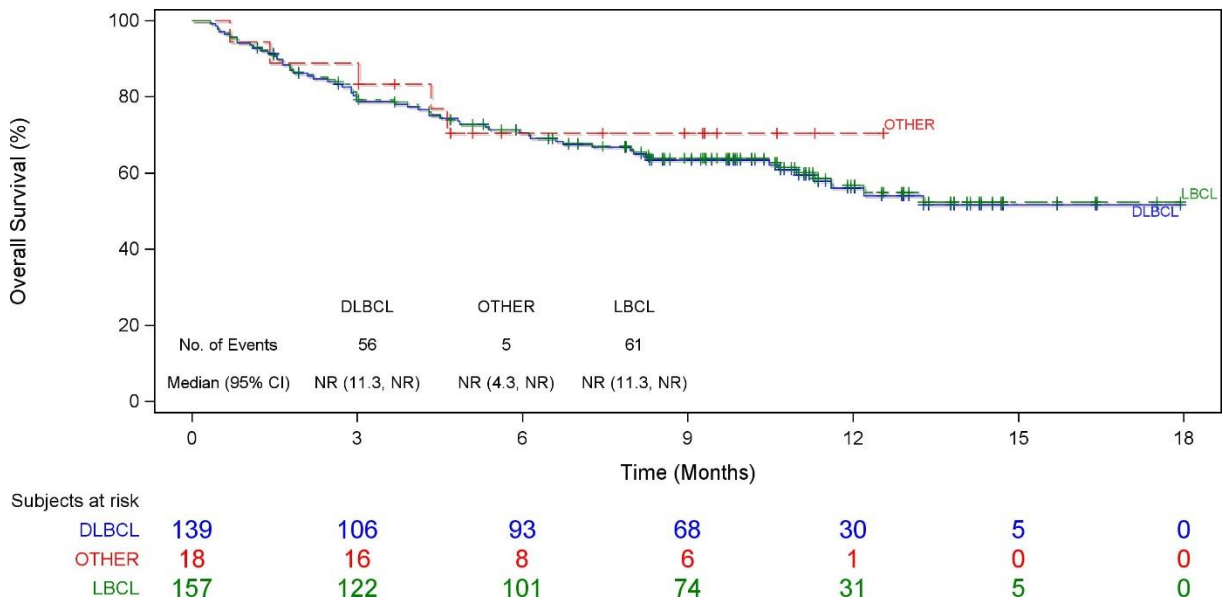
Tämän lisäksi ensimmäisen väliallyysin tulosten pohjalta elossa olevien DLBCL-potilaiden arvioitu prosenttiosuus [95 %:n LV] epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli:

- 70,6 % [62,2–77,5 %] 6 kuukauden jälkeen,
- 63,4 % [54,6–71,0 %] 9 kuukauden jälkeen,
- 56,1 % [46,1–64,9 %] 12 kuukauden jälkeen, ja
- 51,6 % [40,6–61,6 %] 15 kuukauden jälkeen.

Tämä on kuvattu myös **kuviossa 5**. DLBCL-potilaiden OS-mediaaniksi tuli viimeisimmässä väliallyysissä 19,4 kuukautta.



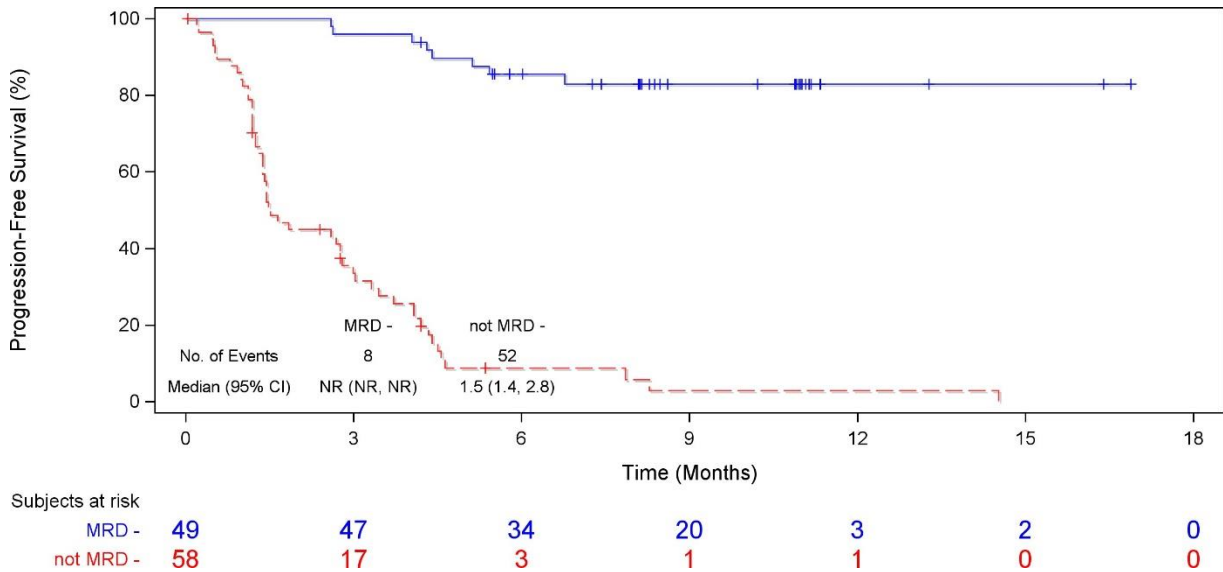
Kuvio 4. Etenemismapaan elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja EPCORE NHL-1 - tutkimuksen eri alaryhmille aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL)-kohortissa (4, kuvio 11). Tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022.



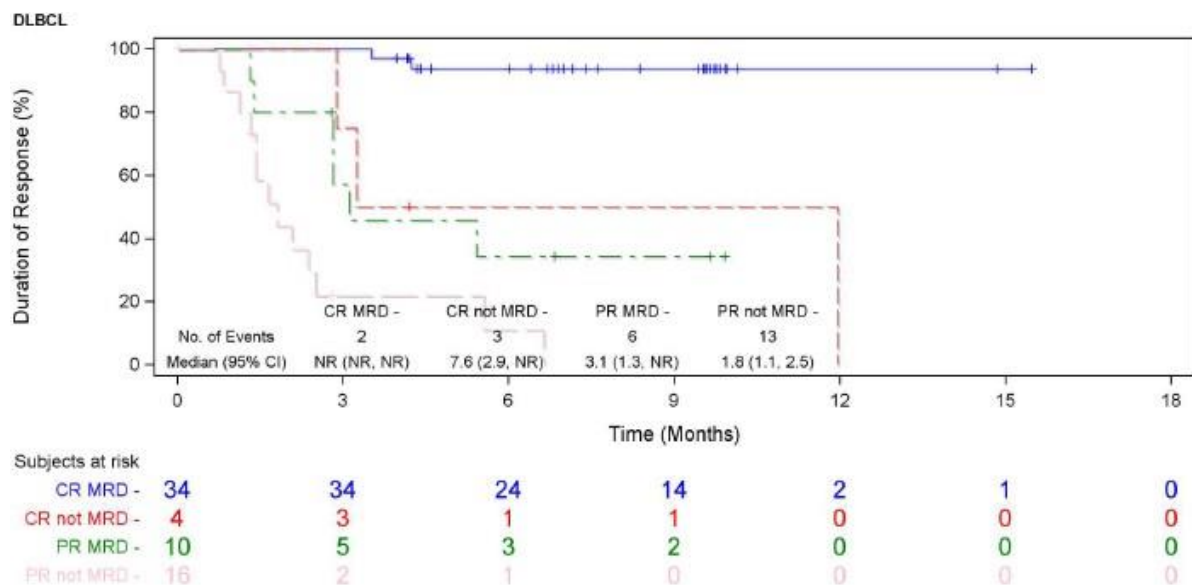
Kuvio 5. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja EPCORE NHL-1 -tutkimuksen eri alaryhmille aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL)-kohortissa (4, kuvio 12). Tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022.

3.2.3 Negatiivinen jäännöstauti

Jäännöstaudin (MRD) negatiivisuus saavutettiin 32/47 (68,1 %) [95 %:n LV: 52,9–80,9] niistä DLBCL-potilaista, joilta mittaustuloksia oli saatavilla. Kokonaisuudessaan verestä mitatulla kasvain-DNA:lla mitattuna negatiivisen MRD:n saavutti 45,8 % kaikista aNHL-kohortin potilaista. Negatiivisen jäännöstaudin saavuttaminen ennusti pidempää etenemismapaata elossaoloaika ja vasteen kestoa kuten ilmenee **kuvioista 6 ja 7**.



Kuvio 6. Etenemisvapaan elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja jäännöstaudin (MRD) saavuttamisen mukaan EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNLH)-kohortissa (4, kuvio 13).



Kuvio 7. Täydellisen vasteen (CR) ja osittaisen vasteen (PR) saavuttaneiden Kaplan-Meier-kuvaaja negatiivisen jäännöstaudin (MRD) saavuttamisen mukaan EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNLH)-kohortin diffuusista suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavilla potilailla (4, kuvio 14).

3.2.4 Elämänlaatu

EPCORE NHL-1 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elämänlaatua mitattiin syklien 1, 3, 5 ja 9 ensimmäisinä päivinä sekä hoidon loputtua kahdella mittarilla: lymfoomasairauksiin keskittyvällä FACT-Lym-mittarilla sekä yleisellä elämänlaadun EQ-5D-3L-mittarilla. Kaikissa mittareissa korkeammat pisteet kertovat vähäisemmistä oireista ja paremmasta elämänlaadusta liittyen sairauteen.

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aNHL-kohortin potilaiden tuloksia on raportoitu aiemmin julkaistussa tutkimuksessa (12) ja keskeisiä tuloksia on kaikkien kohortin potilaiden osalta raportoitu **taulukossa 5**. Tulosten mukaan LBCL-potilaiden sekä yleiset että lymfoomaan liittyvät oireet ja elämänlaatu paranivat epkoritamabi-hoidon aikana lähtötilanteesta sekä FACT-Lym- että EQ-5D-3L-mittareilla. Muutokset olivat lisäksi pienimmän tärkeän eron (MID, minimally important difference) rajojen sisällä tai parempia eli niiden yli, mikä viittaa kliinisesti merkittävään elämänlaadun paranemiseen. aNHL-kohortin alaryhmäkohtaiset visualisoinnit on esitetty lisäksi **liitteessä 6**, josta nähdään, että DLBCL-potilaiden osalta tulokset vastaavat koko aNHL-kohortin potilasjoukkoa. Tulosten tiedonkeruun katkaisukohta oli 31.1.2022.

Taulukko 5. FACT-Lym- ja EQ-5D-3L-mittarien tulokset EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aNHL-kohortissa (12). Tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022.

Mittari	MID ^a	Mittariyksikön keskiarvo (SD)			
		Lähtötaso	C9D1	Lopputaso ^b	Muutos ^c
FACT-Lym		N = 140	N = 45	N = 50	N = 41
FACT-Lym S	2,9–5,4	42,2 (10,0)	51,1 (6,4)	43,7 (9,8)	5,9 (7,6)
FACT-G TS	3,0–7,0	76,2 (16,9)	85,1 (15,1)	74,4 (16,9)	4,4 (15,2)
FACT-Lym TOI	5,5–11,0	79,5 (19,9)	94,0 (13,8)	80,4 (19,6)	8,4 (15,2)
FACT-Lym TS	6,5–11,2	118,4 (25,5)	136,2 (19,4)	118,1 (25,5)	10 (20,2)
EQ-5D-3L		N = 129	N = 50	N = 55	N = 48
EQ-5D-3L indeksiarvo	0,08	0,73 (0,28)	0,87 (0,17)	0,65 (0,34)	0,09 (0,20)
EQ VAS	7,0	62,4 (22,6)	81,4 (15,0)	63,0 (22,0)	16,6 (22,8)

C9D1: syklin 9 päivä 1, **EQ-5D-3L:** 3-tason EQ-5D-mittari, **EQ VAS:** visuaalinen elämänlaatumittari (EQ Visual Analog Scale), **FACT-Lym:** lymfoomasairauksien elämänlaatumittari (Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma), **G TS:** general total score, **Lym S:** lymfoomaspesifinen osa-alue (Lymphoma Subscale), **Lym TS:** Lymphoma Total Score, **MID:** pienin tärkeä ero (minimally important difference), **SD:** keskihajonta (standard deviation), **Lym TOI:** Lymphoma Trial Outcome Index.

^a Lähteet MID-arvoille: (13–15)

^b Lopputaso mitattiin potilailta, joiden tauti eteni ja/tai jotka lopettivat hoidon.

^c Muutos mitattu lähtötason ja C9D1-aikapisteen välillä.

3.2.5 Tuloksia tukeva näyttö

EPCORE NHL-3 -tutkimuksen tiedonkeruun katkaisukohdassa (31.1.2022) oli seuranta-ajan mediaani hoidon laajennusosan DLBCL-potilailla 8,4 kuukautta (vaihteluväli 1,5–12,0 kk). DLBCL-potilaiden ORR oli tuolloin 55,6 % [95 %:n LV: 38,1–72,1] ja täydellisen vasteen oli saavuttanut 44,4 % potilaista [95 %:n LV: 27,9–61,9]. Hoidon vasteen kestoa ei saavutettu, mutta kokonaisvasteen säilyttävien DLBCL-potilaiden arvioitu prosenttiosuus 6 ja 9 kuukautta epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 69,3 % ja 59,4 %, mikä on linjassa pivotaalitutkimuksen tulosten kanssa. Yhdeksän kuukauden kuluttua epkoritamabi-hoidon aloituksesta 59,8 % [95 %:n LV: 38,5–75,8] potilaista oli edelleen elossa. (4,9)

3.3 Alaryhmäanalyysit

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aNHL-kohortin potilaiden vasteen saavuttamista (ORR ja CR) tutkittiin ennalta määritellyissä alaryhmissä. Näitä alaryhmiä olivat:

- ikä
- sukupuoli
- etninen tausta
- asuinalue
- lähtötason ECOG-toimintakykyluokka
- lähtötason paino
- aiemmat hoitolinjat ja niiden vaste:
 - aiempien hoitolinjojen määrä
 - aika aiemmasta CD20-vasta-ainehoidosta sekä oliko potilaan sairaus CD20-vasta-ainehoidon reagoimaton vai uusiutunut sen jälkeen
 - aiempi CAR-T-hoito ja mikäli potilaan sairaus oli CAR-T-hoitoon reagoimaton
 - aiempi autologinen kantasolusiirto
 - aiemman lymfoomahoidon vastestatus (primaaristi refraktaari tai muu status)
- sairauden aste ja tyyppi
 - geenien uudelleenjärjestymät
 - Ann Arbor-luokitus
 - R-IPI-luokitus
 - DLBCL:n tautihistoria
 - DLBCL-solujen alkuperä (GC eli itukeskussoluperäinen B-solu vai ABC eli aktivoitu B-solu)
 - Lääkevasta-aineet (ADA, anti-drug antibody)

Alaryhmäanalyysien tuloksia välianalyysistä (tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022) on esitelty tarkemmin metsikkökuvioissa **liitteessä 7**. Laskettuihin luottamusväleihin perustuen ne potilaat, joiden sairaus oli viimeisimmän CD20-vasta-ainehoidon jälkeen uusiutunut, hyötyivät epkoritamabista enemmän kuin ne, jotka eivät olleet reagoineet viimeisimpään CD20-vasta-ainehoidon lainkaan, eli olivat refraktaareja. Myös CD20-vasta-ainehoidosta kuluneella ajalla oli vaikutusta vasteen saavuttamisessa. Alaryhmissä ei kuitenkaan ollut havaittavissa muita selkeitä potilasjoukkoja, jotka hyötyisivät epkoritamabi-hoidosta muita enemmän. (4)

3.4 Epäsuora vertailu

Epkoritamabi-hoidon tehoon ja turvallisuuteen liittyviä tuloksia on raportoitu ainoastaan yksihaaraisten tutkimusten pohjalta. Tästä syystä julkaistuja suoria vertailuja ei ole saatavilla **taulukossa 1** esitettyihin vertailuhoitoihin.

3.4.1 Aksikabtageenisiloleuseeli (Axi-Cel)

Myyntiluvan haltija toteutti epkoritamabi- ja Axi-Cel-hoitojen välisen vertailun ankkuroimattomana kaltaistettuna epäsuorana vertailuna (MAIC, matching-adjusted indirect comparison). Vertailuissa epkoritamabia koskevat tiedot perustuivat EPCORE NHL-1 -tutkimukseen (seuranta-ajan mediaani 20,0 kk, tiedonkeruun katkaisukohta 11/2022) (16) ja

Axi-Cel-hoitoa koskevat tiedot ZUMA-1-tutkimukseen (17) (seuranta-ajan mediaani 61,3 kk, vaihteluväli: 58,9–68,4 kk). EPCORE NHL-1 -tutkimuksesta vertailuun otettiin mukaan potilaat, jotka eivät olleet saaneet CAR-T-hoitoa, mutta jotka olivat siihen soveltuvia (n = 50). Nämä potilaat kaltaistettiin vastaamaan ZUMA-1-tutkimuksen potilaiden ikää, sukupuolijakaumaa, toimintakykyluokkaa (ECOG) sekä heidän tautinsa levinneisyyttä ja vastetta aiempiin hoitoihin. (16)

Vertailussa käytettyjen potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 8**. MAIC-painotukset saatiin propensiteetti-pisteitys-mallinnuksella ja ne arvioitiin efektiivisen otoskoon (ESS, effective sample size) avulla. Lopullisen vertailun ESS oli 21 potilasta EPCORE NHL-1 -tutkimuksesta ja 101 potilasta ZUMA-1-tutkimuksesta. Vertailtujen kohorttien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kokonais- tai täydellisen vasteen osuuksissa. Myös OS- ja PFS-tulokset eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi (**taulukko 6**). (16)

Taulukko 6. Eporitamabi- ja Axi-Cel-hoidon epäsuoran vertailun tulokset (16).

	Ei-kaltaistettu (n = 50)	Kaltaistettu (N = 21)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
HR [95 %:n LV] (p-arvo)	0,929 [0,560–1,542] (P = 0,78)	0,760 [0,354–1,634] (P = 0,48)
Etenemismvapaa elossaoloaika (PFS)		
HR [95 %:n LV] (p-arvo)	0,933 [0,613–1,420] (P = 0,75)	0,931 [0,491–1,768] (P = 0,83)
Kokonaisvasteosuus (ORR), %		
Eporitamabi	72,0	72,8
Axi-Cel	74,3	74,3
Erotus, % (p-arvo)	–2,3 (P = 0,77)	–1,5 (P = 0,88)
Täydellinen vaste (CR), %		
Eporitamabi	52,0	47,0
Axi-Cel	54,5	54,5
Erotus, % (p-arvo)	–2,5 (P = 0,78)	–7,4 (P = 0,54)

HR: riskitiheysuhde (hazard ratio), LV: luottamusväli

Myyntiluvan haltija mainitsi epäsuorien vertailujensa yhteydessä myös toisen CAR-T-hoidon, Tisa-Cel-hoidon, ja siihen liittyvän JULIET-tutkimuksen, mutta ei esittänyt näiden pohjalta epäsuoria vertailuja. Siten Tisa-Cel-hoitoa verrataan eporitamabiin vain naiivissa vertailussa, joka esitetään **luvussa 3.4.3**.

3.4.2 Kemoimmunoterapia

Myyntiluvan haltija toteutti myös eporitamabi- ja kemoimmunoterapiahoitojen välisen vertailun ankkuroimattomana kaltaistettuna epäsuorana vertailuna (MAIC). Vertailuissa eporitamabia koskevat tiedot perustuvat EPCORE NHL-1 -tutkimukseen (tiedonkeruun katkaisukohta [REDACTED]) ja kemoimmunoterapiaa koskevat tiedot retrospektiiviseen SCHOLAR-1-tutkimukseen (18) (seuranta-ajan mediaani 5,4 kk). SCHOLAR-1-tutkimuksessa potilaat

saivat pääasiassa ICE (ifosfamidi, karboplatiini ja etoposidi), DHAP (deksametasoni, sytarabiini ja sisplatiini) ja GDP (gemsitabiini, deksametasoni ja sisplatiini) -hoitoyhdistelmiä. Vertailuun otettiin EPCORE NHL-1 -tutkimuksesta mukaan ne potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet [REDACTED]. Nämä potilaat kaltaistettiin vastaamaan SCHOLAR-1-tutkimuksen potilaiden ikää, sukupuolijakaumaa, toimintakykyluokkaa (ECOG) sekä heidän tautinsa levinneisyyttä ja vastetta aiempiin hoitoihin.

MAIC-painotukset saatiin propensiteetti-pisteitys-mallinnuksella ja ne arvioitiin efektiivisen otoskoon (ESS) avulla. Lopullisen vertailun ESS oli [REDACTED] potilasta EPCORE NHL-1 -tutkimuksesta ja [REDACTED] potilasta SCHOLAR-1-tutkimuksesta. Vertailun tulosten perusteella epkoritamabi oli tilastollisesti merkittävästi kemoimmunoterapiaa parempi OS:n, ORR:n ja CR:n suhteen sekä kaltaistetussa että ei-kaltaistetussa vertailussa (**taulukko 7**).

Taulukko 7. Epkoritamabi- ja kemoimmunoterapiahoidon epäsuoran vertailun tulokset (lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).

	Ei-kaltaistettu ([REDACTED])	Kaltaistettu ([REDACTED])
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
HR [95 %:n LV] (p-arvo)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kokonaisvasteosuus (ORR), %		
Epkoritamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
Kemoimmunoterapia	[REDACTED]	[REDACTED]
Erotus, % (p-arvo)	[REDACTED]	[REDACTED]
Täydellinen vaste (CR), %		
Epkoritamabi	[REDACTED]	[REDACTED]
Kemoimmunoterapia	[REDACTED]	[REDACTED]
Erotus, % (p-arvo)	[REDACTED]	[REDACTED]

HR: riskitiheysuhde (hazard ratio), LV: luottamusväli

3.4.3 Naiivi vertailu

Fimean arviointiryhmä teki naiivit vertailut tärkeimpiin vertailuhoitoihin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n kolmannessa hoitolinjassa (**taulukko 8**). Naiivissa vertailussa hoitojen kokonaisvasteosuudet vaihtelivat 26–78 % välillä. Suurin ORR oli Axi-Cel-hoidolla ja pienin kemoimmunoterapialla. Vertailussa täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus vaihteli välillä 3–47 %. Hoidoista epkoritamabi, glofitamabi, Pola-BR, Axi-Cel ja Tisa-Cel saivat hyvin samansuuruiset tulokset täydellisen vasteen osalta.

Taulukko 8. Naiivit vertailut uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman kolmannen linjan hoidossa.

Hoito	Tutkimus	Elinaika, kk [95 %:n LV]		Vaste, n (%) [95 %:n LV]		Vasteen kesto, kk [95 %:n LV]	
		OS	PFS	ORR	CR	DoR	DoCR
Epkoritamabi (n = 139)	EPCORE NHL-1 ^a	19,4 [11,7–NR]	4,4 [3,0–8,2] ^b	86 (61,9)	55 (39,6)	15,5 [9,7–20,8]	NR [14,3–NR]
Glofitamabi (n = 154)	NP30179 (19)	12,0 [8,0–16,1]	4,9 [3,4–8,1]	80 (51,6) [43,5–59,7]	62 (40,0) [32,2–48,2]	16,8 [10,4–NE]	NR [16,8–NE]
Kemoimmuno- terapia (n = 636)	SCHOLAR-1 (18)	6,3 [5,9–7,0]		(26) [21–23]	(7) [3–15]		
Pola-BR (n = 40)	GO29365 (20)	12,4 [9,0–NE]	9,5 [6,2–13,9]	25 (62,5)	16 (40,0)	10,9 [5,7–NE]	
Axi-Cel (n = 81)	ZUMA-1 (21)			63 (78)	38 (47)		
Tisa-Cel (n = 93)	JULIET (22)			48 (52) [41–62]	37 (40)	NR [10–NR]	
Lonkastuksi- mabi-tesiriini (n = 145)	LOTIS-2 (23)	9,5 [6,9–11,5]	4,9 [2,9–8,3]	70 (48,3) [39,9–56,7]	36 (24,8)	13,4 [6,9–NE]	
Lonkastuksi- mabi-tesiriini (n = 137)	ADCT-402- 101 (24)	7,5 [6,0–9,8]	2,8 [1,9–3,8]	58 (42,3) [33,9–51,1]	32 (23,4)		

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **CR:** täydellinen vaste, **DoCR:** täydellisen vasteen kesto, **DoR:** vasteen kesto, **LV:** luottamusväli, **NE:** ei arvioitavissa (not estimable), **NR:** ei saavutettu (not reached), **ORR:** kokonaisvasteosuus, **OS:** kokonaiselossaoloaika, **PFS:** etenemismatkaa elossaoloaika, **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

^a EPCORE NHL-1 tutkimus (tiedonkeruun katkaisukohta 11/2022)

^b PFS:n tiedonkeruun katkaisukohta 6/2022

3.4.4 Fimean arvio epäsuorien vertailuiden tuloksista

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuorat vertailut Axi-Cel- ja kemoimmunoterapiahoitoihin. Vertailut toteutettiin molempien vertailuhoitojen osalta ankkuroimattomina kaltaistettuina epäsuorina vertailuina. Ankkuroimattomissa vertailuissa joudutaan tekemään vahvoja oletuksia, jotka käytännössä harvoin toteutuvat. Harhan mahdollisuus näissä vertailuissa on siten suuri verrattuna suoriin tai yhteisen vertailuhoidon sisältäviin vertailuihin (25). Tutkimukset vertailuihin valittiin kirjallisuushaulla, jota myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimealle arviointiin. Epäsuorissa vertailuissa käytetyt kovariaatit valittiin EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa observoitujen prognostisten muuttujien lisäksi kirjallisuuskatsauksen ja kliinisen asiantuntijan näkemyksen perusteella.

Axi-Cel-hoitoon verrattuna epkoritamabi-hoidon epäsuoran vertailun tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä täydellisen tai kokonaisvasteen, OS:n tai PFS:n osalta. Lisäksi vertailussa epkoritamabin ESS oli huomattavan pieni (n = 21) verrattuna EPCORE NHL-1 - tutkimuksen DLBCL-kohorttiin (n = 139). Pieni otoskoko johtaa siihen, ettei vertailu edusta

kattavasti EPCORE NHL-1 -tutkimuksen potilaita. Fimean arviointiryhmän mukaan matalan efektiivisen otoskoon takia vertailun tuloksia voi pitää korkeintaan suuntaa antavina.

Kemoimmunoterapiaa koskevat tiedot epäsuoraan vertailuun saatiin retrospektiivisestä SCHOLAR-1-tutkimuksesta, jossa hoitoina olivat DHAP-, GDP- ja ICE-hoitoyhdistelmät. Vertailun perustuminen hoitokäytännöiltään osin vanhentuneeseen retrospektiiviseen tutkimukseen lisää tulosten epävarmuutta verrattuna siihen, että tulokset perustuisivat satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen (RCT, randomized controlled trial). Vertailun mukaan epkoritamabi-hoidolla saavutetut vasteosuudet sekä OS-tulokset olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat verrattuna kemoimmunoterapiaan. Kuitenkin ESS oli myös tässä vertailussa pieni; vain noin ■ % alkuperäisen kohortin koosta sisältyi vertailuun. Fimean arviointiryhmä pitää epäsuoran vertailun tuloksia siten vain suuntaa antavina.

Fimean arviointiryhmän tekemien naiivien vertailujen perusteella kokonaisvasteosuudet olivat melko samankaltaisia bispesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-hoitojen välillä ja kokonaisvasteosuudet vaihtelivat 52–78 % välillä sen ollessa suurin Axi-Cel-hoidolla. Kemoimmunoterapian kokonaisvasteosuus oli huomattavasti muita esitettyjä hoitoja pienempi (26 %). Epäsuorat vertailut eivät kuitenkaan huomioi potilasjoukkojen erilaisuutta.

Kliinisen asiantuntijan mukaan CAR-T-hoito on relevantti vertailukohta kahden hoitolinjan jälkeen DLBCL:ssa. Kemoimmunoterapiahoitoihin keskittyvä SCHOLAR-1-tutkimus on hoitokäytännöiltään jo vanhentunut, eikä vastaa nykyistä hoitolinjaa potilailla, jotka ovat saaneet jo kahta systeemistä hoitoa. SCHOLAR-1-tutkimuksessa 28 % potilaista oli primaaristi refraktaareja eli saanut vain yhden hoitolinjan, joten sen populaatio ei vastaa arvioinnin indikaatiota. Esimerkiksi Pola-BR-hoito olisi ollut soveltuvampi vertailuhoito kemoimmunoterapian osalta potilaille, joille ■ ei sovellu.

3.5 Turvallisuus

Epkoritamabin turvallisuuden arviointi perustuu EPCORE NHL-1 -tutkimuksen annos-vaste- ja annoslaajennusosien LBCL-potilaisiin, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia hoitosuosituksen mukaisesti (täysi annos 48 mg). Turvallisuuspopulaatio koostuu yhteensä 167 aNHL-kohortin potilaasta, joista DLBCL-potilaita oli 148 (4). Esitetyt turvallisuustulokset perustuvat tiedonkeruun katkaisupisteeseen 31.1.2022, ja tulokset eivät merkittävästi muuttuneet päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisupiste 30.6.2022) (4).

LBCL-potilaiden hoidon keston mediaani oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 0–20 kk) ja saatujen hoitosykliden mediaani 5,0 (vaihteluväli 1–22 sykliä) (4). Turvallisuuspopulaation potilaista:

- 99 (59,3 %) aloitti hoidon 4. syklin (noin kolme kuukautta hoitoa),
- 69 (41,3 %) aloitti hoidon 7. syklin (noin kuusi kuukautta hoitoa),
- 59 (31,5 %) aloitti hoidon 10. syklin (noin yhdeksän kuukautta hoitoa), ja
- 30 (18,0 %) aloitti hoidon 13. syklin (noin vuosi hoitoa).

Potilaista 53/167 (31,7 %) jatkoi edelleen epkoritamabi-hoitoa. Yhteenveto tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 9**.

Taulukko 9. Yhteenveto EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (4).

	EPCORE NHL-1 ^a	
	LBCL (n = 167)	DLBCL (n = 148)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE), n (%)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	166 (99,4 %)	147 (99,3 %)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	105 (62,9 %)	94 (63,5 %)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	97 (58,1 %)	87 (58,8 %)
Hoidon viivästytykseen johtanut haittatapahtuma	60 (35,9 %)	51 (34,5 %)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	13 (7,8 %)	12 (8,1 %)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	12 (7,2 %)	11 (7,4 %)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE), n (%)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	140 (83,8 %)	124 (83,8 %)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	47 (28,1 %)	42 (28,4 %)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	61 (36,5 %)	54 (36,5 %)
Hoidon viivästytykseen johtanut haittatapahtuma	29 (17,4 %)	23 (15,5 %)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	3 (1,8 %)	3 (2,0 %)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)

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

TEAE: Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event), **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event), **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), 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 Mukana ovat annos-vaste- ja annoslaajennusosien aNHL-kohortin potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia hoitosuosituksen mukaisesti (täysi annos 48 mg).

Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilailla (99,4 %) ilmeni vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma hoidon aikana ja näistä suurimman osan määritettiin liittyvän hoitoon (83,8 % potilaista). Suurin osa haittatapahtumista ilmeni ensimmäisen kahdeksan viikon aikana hoidon aloituksesta ja suurin osa minkä tahansa asteisista (78,3 %), vaikeista tai henkeä uhkaavista (64,4 %) ja vakavista (80,1 %) haittatapahtumista ratkesi tai saatiin hoidettua seuranta-aikana (4).

Yleisimmät turvallisuuspopulaatiolla hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 % kokonaispopulaatiosta, olivat

- sytokiinioireyhtymä (CRS) (50,3 %),
- uupumus (24,6 %),
- kuume (22,8 %),
- pistoskohdan reaktiot (22,2 %),
- neutropenia (22,2 %),
- pahoinvointi (20,4 %),
- ripuli (19,8 %),
- anemia (18,0 %),

- vatsakivut (13,8 %),
- trombosytopenia (13,2 %),
- päänsärky (12,6 %),
- ummetus (12,0 %),
- oksentelu (12,0 %),
- ruokahalun lasku (11,4 %),
- raajojen turvotus (11,4 %),
- selkäkivut (10,8 %), ja
- unettomuus (10,8 %)

Näistä haittatapahtumista yleisimpiä hoitoon liittyviä olivat sytokiinioireyhtymä (50,3 %), pistoskohdan reaktiot (22,2 %), neutropenia (18,0 %), uupumus (15,0 %) ja kuume (11,4 %). Yleisimmät turvallisuuspopulaation LBCL-potilaiden haittatapahtumat on esitetty sekä hoidon aikana ilmenneiden että hoitoon liittyvien haittatapahtumien osalta **liitteessä 9**. (4)

3.5.1 Vaikeat ja henkeä uhkaavat haittatapahtumat

Vaikeita ja henkeä uhkaavia (aste 3–4) haittatapahtumia ilmeni noin kahdella kolmesta turvallisuuspopulaation potilaasta (62,9 %) ja 28,1 %:lla potilaista näiden arvioitiin liittyvän epkoritamabi-hoitoon. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet asteen 3–4 haittatapahtumat olivat neutropenia (26 [15,6 %]), anemia (17 [10,2 %]), sekä neutrofiilien määrän lasku ja trombosytopenia (10 [6,0 %] molemmilla) (4). Vaikeat ja henkeä uhkaavat haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **liitteessä 10**.

3.5.2 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Vähintään yksi vakava haittatapahtuma ilmeni yli puolella (97/167 [58,1 %]) potilaista ja 61/167 (36,5 %) potilaalla sen määriteltiin olevan epkoritamabi-hoitoon liittyvä. Suurin osa vakavista haittatapahtumista sijoittui epkoritamabi-hoidon alkuun, ensimmäisen kahdeksan viikon ajalle. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet vakavat haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (31,1 %), keuhkopussinontelon nestekertymä (4,8 %) sekä febrili neutropenia, neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), keuhkokuume, kuume ja verenmyrkytys (kaikki 2,4 %). Näistä sytokiinioireyhtymä- ja ICANS-tapausten luokiteltiin johtuvan epkoritamabi-hoidosta. (4)

3.5.3 Hoidon lopettamiseen ja annosmuutoksiin johtaneet haittatapahtumat

Tutkimuksessa ei sallittu hoidon annosmuutoksia. Hoidon viivästymiseen johtavia haittatapahtumia ilmeni 60/167 (35,9 %) potilaista, joista 29/167 (17,4 %) sen arvioitiin johtuvan epkoritamabi-hoidosta. Yleisimmät hoidon viivästymiseen johtaneet haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, neutropenia, kuume, akuutti munuaisvaurio, keuhkopussinontelon nestekertymä ja trombosytopenia. (4)

Haittatapahtuma johti hoidon lopetukseen yhteensä 13/167 (7,8 %) potilaalla, joista 3/167 (1,8 %) potilaalla sen arvioitiin johtuvan epkoritamabi-hoidosta. Yleisimpiä hoidon lopetukseen johtavia haittatapahtumia olivat Covid-19, siihen liittyvä keuhkokuume sekä myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), joita kaikkia ilmeni kahdella (1,2 %) potilaalla. Epkoritamabi-hoitoon liittyvät, hoidon lopetukseen johtaneet haittatapahtumat kolmella

potilaalla olivat sytokiinioireyhtymä, ICANS ja CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids). (4)

3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Tutkimuksessa kuoli tiedonkeruun katkaisukohtaan mennessä 68/167 (40,7 %) turvallisuuspopulaation potilasta. Suurin osa kuolemista (54/167 [32,3 %] potilasta) johtui sairauden etenemisestä. (4)

Yhteensä turvallisuuspopulaatiossa ilmeni 12/167 (7,2 %) kuolemaan johtanutta haittatapahtumaa. Näistä kolme tapahtui annos-vaste-osan ja yhdeksän annoslaajennusosan aikana. Annoslaajennusosan kuolemista kahdeksan tapahtui ensimmäisen kahden syklin aikana hoidon aloituksesta. Yhden kuolemantapahtumien (ICANS) arvioitiin liittyvän epkoritamabi-hoitoon. Kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien syyt on eritelty tarkemmin **liitteessä 10**. (4)

3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittatapahtumiksi (AESI, adverse event of special interest), joita ilmeni hoidon aikana turvallisuuspopulaatiossa, nostettiin CRS eli sytokiinioireyhtymä, ICANS eli neurotoksisuusoireyhtymä ja CTLS eli tuumorilyysioireyhtymä (clinical tumor lysis syndrome).

Sytokiinioireyhtymä ilmeni 84/167 (50,3 %) potilaalla, joista neljällä potilaalla (2,4 %) CRS oli vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3–4). Suurin osa CRS-tapahtumista sijoittui hoidon ensimmäiseen sykliin, ja erityisesti ensimmäisen täyden annoksen (sykli 1 päivä 15) jälkeisiin päiviin (43,6 % potilaalla). Toisesta syklistä eteenpäin vain neljällä (2,8 %) potilaalla ilmeni CRS-tapahtuma. CRS-tapahtumia ilmeni yhteensä 123 tapausta ja niistä 121 (98,4 %) oli ratkennut tiedonkeruun katkaisukohtaan mennessä. Mediaaniaika CRS:n alkamiseen epkoritamabi-annoksen antamisesta oli 2 päivää (vaihteluväli: 1–11 vuorokautta) ja CRS-tapahtumien mediaanikesto oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–27 vuorokautta). (4)

ICANS ilmeni 10/167 (6,0 %) potilaalla, joista yhdeksällä potilaalla se määritettiin vakavuusasteeseen 1–2 ja yksi potilas menehtyi ICANS-tapahtuman seurauksena. Seitsemällä potilaalla ICANS ilmeni ainakin osittain samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Mediaaniaika ICANS:n alkamiseen epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 16,5 vuorokautta (vaihteluväli: 8–141 vuorokautta) ja ICANS-oireyhtymän mediaanikesto oli 5 vuorokautta (vaihteluväli: 1–9 vuorokautta). ICANS-tapahtumat olivat ratkennut tiedonkeruun katkaisukohtaan mennessä 90,0 %:lla potilaista. (4)

CTLS ilmeni 2/167 (1,2 %) potilaalla, joista molemmilla se määritettiin johtuvan epkoritamabi-hoidosta ja olevan vähintään vaikea tai henkeä uhkaava. Molempien potilaiden tapauksessa CTLS-tapahtuma ilmeni sairauden etenemisen yhteydessä. (4)

Myyntiluvan haltija nosti lisäksi esiin vakavat infektiot, joita esiintyi 25 %:lla epkoritamabi-hoitoa saaneista. Yleisin vakava infektio oli Covid-19-infektio (6,6 %) ja siihen liittynyt keuhkokuume (4,2 %).

3.5.6 Immunogeenisyys

Turvallisuuspopulaatioissa 4/158 (2,5 %) potilaalla havaittiin lääkevasta-aineita ennen epkoritamabi-hoidon aloitusta. Lisäksi vastaavasti neljällä (2,5 %) potilaalla havaittiin kehittyneen lääkevasta-aineita epkoritamabille hoidon aloituksen jälkeen. (4)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia epkoritamabi-hoidon tehosta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 11**. Tietokannasta tunnistettiin seitsemän meneillään olevaa epkoritamabin tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tutkimusta, joissa oli mukana DLBCL-potilaita. Näissä tutkimuksissa keskitytään tarkastelemaan epkoritamabi-hoitoa joko yhdistelmähoitona muiden hoitojen kanssa (viisi tutkimusta), aiempaan hoitolinjana (yksi tutkimus) tai vertailemaan sen tehoa kemoterapiahoitoin (yksi tutkimus).

3.7 Pohdinta

Näyttö epkoritamabin tehosta ja turvallisuudesta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman, vähintään kahdessa systeemisessä hoitolinjassa hoidetun DLBCL:n hoidossa perustuu pääosin faasin I/II, yksihaaraiseen EPCORE NHL-1 -tutkimukseen. EPCORE NHL-1 -tutkimuksen alussa toteutetussa annos-vaste-osassa määriteltiin ensin epkoritamabi-hoidon suositeltu annos, johon saman tutkimuksen annoslaajennusosa perustuu. Epkoritamabin tehon tarkastelu pohjautuu tutkimuksen annoslaajennusosaan, jossa on epkoritamabin käyttöaiheen takia keskitytty pääsääntöisesti vain tutkimuksen aNHL-kohortin DLBCL-potilaisiin (n = 139). Epkoritamabin myyntilupa on ehdollinen ja odottaa EPCORE NHL-1 ja EPCORE DLBCL-1 -tutkimusten päivitettyjen ja lopullisten tulosten analyysiä ja raportointia.

Tutkimuksen annoslaajennusosan ensisijainen lopputulosmuuttuja oli Lugano 2014-kriteerien mukaan määritetty ja riippumattoman arviointikomitean arvioima kokonaisvasteisuus (ORR), minkä lisäksi kliinistä hyötyä tutkittiin toissijaisesti useilla muuttujilla (CR, DoR, DoCR, TTR, PFS, OS, MRD). Lisänäyttöä epkoritamabin tehosta on saatavilla japanilaisilla potilailla toteutetusta tutkimuksesta EPCORE NHL-3, jonka tutkimusasetelma ja lopputulosmuuttajat vastasivat suurelta osin pivotaalitutkimusta.

Epkoritamabi-hoidolla saavutettiin EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa vaste 61,9 % hoidetuista DLBCL-potilaista. Täydellisen vasteen saavutti yli kolmasosa (38,8 %) potilaista ja osittaisen vasteen noin joka neljäs (23,0 %). Kokonaisvasteen saavuttamiseen kului keskimäärin 1,4 kuukautta, jonka jälkeen vasteen kesto säilyi keskimäärin 15,6 kuukautta. Täydellisen vasteen saavuttamiseen kului 2,7 kuukautta. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että myös vasteen kesto olisi täydellisen vasteen saavuttaneiden osalta pidempi. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan epkoritamabi tuottaa nopeasti vasteen ja 61,9 %:n vaste hoidolle aikaisemmin vastaamattomassa tai useita kertoja uusiutuneessa lymfoomapotilaspopulaatioissa on hyvä tulos. Vasteen kesto, yli 15 kuukautta ja täydellisessä vasteessa tätäkin pidempi, on myös kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan tässä potilasryhmässä tuloksena hyvä.

Tulokset viittaavat epkoritamabin tehon osalta siihen, että epkoritamabi-hoidossa on mahdollista nähdä pitkäkestoisen vasteen muodostuminen nopeasti, mikä on hyödyllistä

aggressiivisen taudin hoidossa. Tämä myös mahdollistaisi hoitoon reagoimattomien osalta epkoritamabi-hoidon ripeään keskeytyksen ja siirtymisen muun hoidon pariin. On kuitenkin huomioitava, että EPCORE NHL-1 -tutkimus on yksihaarainen, minkä seurauksena vaikutuksen suuruutta ei voida täysin luotettavasti arvioida vertailuryhmän puutteesta johtuen. EPCORE NHL-3 -tutkimuksen samankaltaiset tulokset kuitenkin lisäävät tulosten uskottavuutta.

Myyntiluvan haltija tutki epkoritamabi-hoitoa saaneiden elämänlaatua EPCORE NHL-1 -tutkimuksen annoslaajennusosan aNHL-kohortin kaikilla potilailla. Analyysi suoritettiin lymfoomasairauksiin keskittyvällä FACT-Lym-mittarilla sekä yleisellä elämänlaadun EQ-5D-3L-mittarilla, jotka molemmat perustuvat potilaiden itsensä raportoimiin tuloksiin. Molemmilla mittareilla havaittiin kliinisesti merkittävä elämänlaadun kohentuminen hoidon alun ja syklin 9 välillä. Saatuja tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta. Lisäksi useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni ja pidemmän hoidon, eli useampia hoitosyklejä, saaneet potilaat usein kestävätkä hoitoa parhaiten ja ovat saavuttaneet vasteen hoidolle.

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei voida aukottomasti sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi epkoritamabi-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin joku toinen. Laskettujen luottamusvälien perusteella näyttäisi olevan viitteitä siitä, että ne potilaat, joiden sairaus oli viimeisimmän CD20-vasta-ainehoidon jälkeen uusiutunut, hyötyivät enemmän epkoritamabista verrattuna niihin, jotka eivät olleet reagoineet viimeisimpään CD20-vasta-ainehoittoon. Myös CD20-vasta-ainehoidosta kuluneella ajalla oli vaikutusta vasteen saavuttamisessa. Yksihaaraisen tutkimuksen vertailuhoidon puute ja pienet alaryhmät eivät mahdollista yksiselitteisten päätelmien tekemistä, joten alaryhmäanalyyysien tulkintaan liittyy merkittävää epävarmuutta.

Koska EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa ei ollut vertailuhoidoa, myyntiluvan haltija vertaili epkoritamabin tehoa ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin Axi-Cel-hoittoon sekä kemoimmunoterapiaan. Epäsuoran vertailun tulosten mukaan epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon tehon välillä ei ollut osoitettavissa tilastollisesti merkitseviä eroja.

Kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabin tulokset olivat täydellisen ja kokonaisvasteen sekä kokonaiselossaoloajan suhteen paremmat. Vertailujen efektiiviset otoskoot olivat pieniä, eivätkä siten edusta hyvin EPCORE NHL-1 -tutkimuksen DLBCL-kohortin potilaita. Naiivin vertailun perusteella Axi-Cel-hoidolla on paremmat vasteosuudet epkoritamabi-hoittoon verrattuna, mutta kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabi-hoidon vasteosuudet olivat parempia.

Turvallisuuden arvioinnin osalta mukaan otettiin EPCORE NHL-1 -tutkimuksen molempien osien aNHL-kohortin kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia hoitosuosituksen mukaisesti (täysi annos 48 mg) (n = 167). Lähes kaikilla (99,4 %) potilailla havaittiin epkoritamabi-hoidon aikana vähintään yksi jonkinasteinen häiritsevä tapahtuma ja 83,8 %:lla sen arvioitiin liittyvän epkoritamabi-hoittoon. Yli puolella (58,1 %) potilaista ilmeni vakava häiritsevä tapahtuma (hoitoon liittyviä 36,5 %:lla potilaista). Kuolemaan johtaneita häiritseviä tapahtumia ilmeni hoidon aikana 12 tapaus (7,2 %), joista yhden, ICANS-oireyhtymän aiheuttaman kuoleman, arvioitiin liittyvän epkoritamabiin. Sairausten eteneminen hoidon aikana oli yleisin syy kuolemaan hoidon aikana. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan häiritsevät tapahtumat ovat tyypillisiä bispesifisille vasta-aineille ja ne ovat tuttuja jo näitä potilaita hoitaville syöpälääkäreille.

Epkoritamabi-hoidosta on käynnissä parhaillaan useampi kliininen tutkimus, jossa epkoritamabin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan osana yhdistelmähoitoa tai aiempänä hoitolinjana. Tutkimusten ensisijaisten lopputulosmuuttujien tiedonkeruu päättyy kuitenkin vasta vuosien 2024–2029 aikana.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa epkoritamabi-hoitoa verrataan CAR-T- ja kemoimmunoterapiahoitoihin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemissä hoitolinjassa, ja jotka eivät ole saaneet aiempaa CAR-T-hoitoa. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksista ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi **luvussa 4.4** esitetään Fimean arvio epkoritamabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen.

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 10**.

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavat aikuispotilaat, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemissä hoitolinjassa, ja jotka eivät ole saaneet aiempaa CAR-T-hoitoa ^a
Arvioitava lääkehoito	Epkoritamabi
Vertailuhoidot ^b	CAR-T-hoito (Axi-Cel) Kemoimmunoterapia (R-GemOx)
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, inkrementaaliset kustannukset, lisäelinvuodet, laatu-painotetut elinvuodet (QALY) ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko ^b	3 %
Aikahorisontti ^b	45 vuotta
Syklin pituus	28 päivää (puolisyklikorjauksella)
Epkoritamabi-hoidon tulosten ekstrapolointi	EPCORE NHL-1-tutkimuksen MAIC-painotettuun potilasaineistoon sovitetut mallit

Arvioinnin rajaus	
Vertailuhoitojen tulosten ekstrapolointi ^b	Soveltuvien tutkimusten (ZUMA-1- ja SCHOLAR-1-tutkimusten) julkaisutuloksista digitalisoituihin potilasaineistoihin sovitettut mallit
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysijä

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **MAIC:** kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito

^a CAR-T-hoitoon verrattaessa potilaiden tuli olla myös CAR-T-hoitoon soveltuvia

^b Muuttujan muokattuja arvoja tarkasteltu skenaarioanalyysissä.

4.1.1 Vertailuhoidot

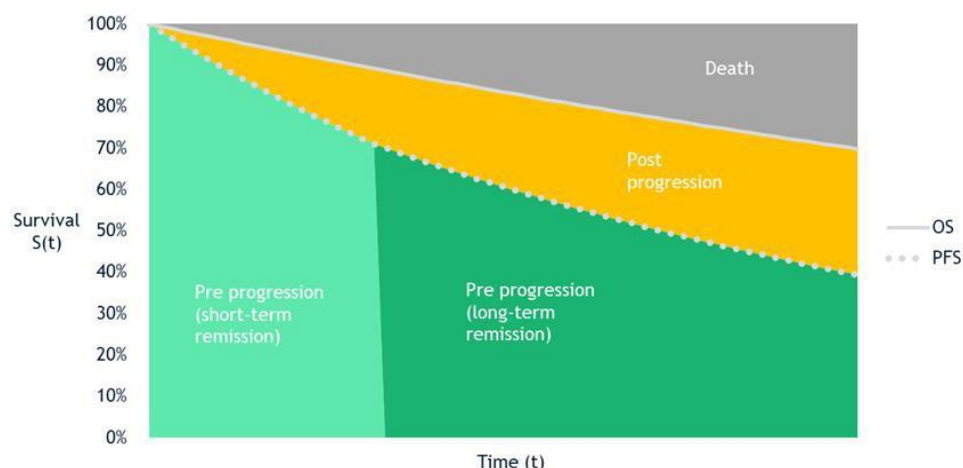
Mallissa vertailuhoitoina ovat CAR-T-hoito ja kemoimmunoterapia. CAR-T-hoidoista Axi-Cel-hoito on valittu arviointiin, sillä se on Suomessa saatavilla DLBCL:n kolmannen linjan hoitona. Myös Tisa-Cel on mainittu myyntiluvan haltijan materiaaleissa, mutta tästä vertailusta ei ole toimitettu Fimealle tarkempia tietoja menetelmistä tai tuloksista, joten sitä ei käsitellä tässä kustannusvaikuttavuusarvioinnissa skenaarioanalyysiä tarkemmin.

Kemoimmunoterapiaksi valittiin myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntija-arvion perusteella R-GemOx (rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä). Myyntiluvan haltija oletti eri kemoimmunoterapiahoitojen tehon vastaavan toisiaan. EPCORE NHL-1 -tutkimuksen yksihaaraisen tutkimusasetelman takia vertailut hoitojen välillä perustuvat epäsuoriin vertailuihin (**luku 3.4**). Vertailuihin otetuilla tutkimuspotilailla ei saanut olla taustalla aiempaa CAR-T-hoitoa. Lisäksi CAR-T-hoitovertailussa potilaiden tuli olla CAR-T-hoitoon soveltuvia. Myyntiluvan haltijan mallissa esitettiin lisäksi skenaarioanalyysinä epkoritamabi-hoidon inkrementaaliset kustannusvaikuttavuustulokset Pola-BR- sekä lonkastuksimabi-tesiriini (Zynlonta)-hoitoon verrattuna.

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) (**kuvio 8**). Malli pohjautuu EPCORE NHL-1 -tutkimuksen viimeisimpiin saatavilla oleviin tuloksiin (tiedonkeruun katkaisukohta [REDACTED]), epäsuoraan vertailuun ja julkaistuun kirjallisuuteen. Perusanalyysissä mallin yhden syklin pituus oli 28 päivää ja aikahorisontti oli 45 vuotta. Puolisyykkikorjausta sovellettiin kustannuksiin ja laatupainotettuihin elinvuosiin (QALY) joka syklillä. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin perusanalyysissä kolmen prosentin korkokannalla.

Kaikki potilaat aloittavat tilasta, jossa tauti ei ole edennyt (pre-progression), josta he siirtyvät edenneen taudin tilaan (post-progression) tai kuolemaan (death). Myyntiluvan haltija käytti mallissaan oletusta [REDACTED] kohdalla tapahtuvasta pitkäaikaisesta remissiosta. Remission saavuttaneilla potilailla taudin oletettiin pysyvän etenemismvapaassa tilassa ja potilaat eivät tällöin käyttäneet terveydenhuollon resursseja kyseisen sairauden hoitoon. [REDACTED] remissioaikaraja perustui asiantuntija-arvioon ja eri vaihtoehtoja on vertailtu myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä.



Kuvio 8. Myyntiluvan haltijan kustannusutiliteettimallin rakenne.

4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Epkoritamabi-hoidon osalta potilaiden osuudet mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä on johdettu Kaplan-Meier-käyristä, joiden potilasaineisto perustuu epäsuorien vertailujen avulla kaltaistettuihin EPCORE NHL-1 -tutkimuksen populaatioihin (tiedonkeruun katkaisukohta [REDACTED]). Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyriin) useita jakaumia, joista valittiin sopivin tilastollisten kriteerien, visuaalisen tarkastelun, kliinisen uskottavuuden ja ulkoisen lisätiedon perusteella. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). Testattuja parametrisia jakaumia olivat eksponentiaalinen, gamma-, yleistetty gamma-, Gompertz-, log-logistinen, log-normaali- ja Weibull-jakaumat. Valittuja sovitteita käytettiin koko mallinnuksen ajalta, eikä tutkimuksesta saatuja havaintoaineistoja hyödynnetty mallinnuksessa suoraan.

Vertailuhoitojen ekstrapolointi perustui perusanalyysissä epkoritamabin tapaan itsenäisiin mallinnuksiin, jotka perustuivat soveltuvien tutkimusten (ZUMA-1- ja SCHOLAR-1- tutkimusten) julkaisutuloksista digitalisoituihin potilasaineistoihin. Skenaarioanalyysissä epkoritamabin ekstrapolaatiotuloksista johdettiin vertailuhoitojen pitkän aikavälin tehon kehitys lisäksi suoraan epäsuorista vertailuista saatujen riskitiheyssuhde (HR)-arvojen avulla. Epäsuoriin vertailuihin perustuvat HR-arvot on esitetty **liitteessä 12**.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloajan perusanalyysin mallinnuksessa epkoritamabille valittiin [REDACTED] jakauma molemmissa vertailuissa ja vertailuhoidoista Axi-Cel mallinnettiin [REDACTED] jakauman ja kemoimmunoterapia [REDACTED] jakauman pohjalta. Myyntiluvan haltija ei perustellut sitä, miksi Axi-Cel-hoito ekstrapoloitiin eri parametrisellä jakaumalla kuin epkoritamabi-hoito. OS-jakaumien eroja ja muita tuloksia voi vertailla tarkemmin **liitteessä 13** esitettyjen taulukoiden ja kuvioiden pohjalta.

Epkoritamabin ja Axi-Celin vertailussa epkoritamabin kaltaistetun populaation OS-mediaania [REDACTED], kun seuranta-aika ulottui [REDACTED] kuukauteen asti. [REDACTED] jakaumalla mallinnettu OS-mediaani oli mallissa kuitenkin [REDACTED] kuukautta. Axi-Cel-potilaspopulaation saavutettu OS-mediaani oli [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta ja [REDACTED] jakauman mallinnuksella saatiin OS-mediaaniksi [REDACTED] kuukautta.

Myöskään verrattaessa kemoimmunoterapiaan, epkoritamabin kaltaistetun populaation OS:n mediaaniaikaa [REDACTED], kun seuranta-aika ulottui [REDACTED] kuukauteen asti. Tällöin epkoritamabin [REDACTED] jakaumalla mallinnettu OS-mediaani oli mallissa [REDACTED] kuukautta. Kemoimmunoterapiahoidon potilaspopulaation saavutettu OS-mediaani oli [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta ja [REDACTED] jakauman mallinnuksella OS-mediaaniksi saatiin [REDACTED] kuukautta.

Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)

Perusanalyysiin valittiin sekä epkoritamabille (molemmissa vertailuissa) että Axi-Cel-hoidolle [REDACTED] jakauma. Kemoimmunoterapialle ei valittu PFS-käyrän ekstrapolaatiojakaumaa, vaan se johdettiin SCHOLAR-1-tutkimuksen OS-käyrästä, sillä kemoimmunoterapian osalta PFS-tietoja ei ollut saatavilla. PFS-jakaumien eroja ja muita tuloksia voi vertailla tarkemmin **liitteessä 14** esitettyjen taulukoiden ja kuvioiden pohjalta.

Axi-Cel-hoidon vertailussa, epkoritamabin kaltaistetun populaation PFS-mediaani oli [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta (seuranta-aika [REDACTED] kk asti). [REDACTED] jakaumalla mallinnettu PFS-mediaani oli mallissa [REDACTED] kuukautta. Axi-Cel-potilaspopulaation saavutettu PFS-mediaani oli [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta ja [REDACTED] jakauman mallinnuksella saatiin PFS-mediaaniksi [REDACTED] kuukautta. Kemoimmunoterapian vertailussa, epkoritamabin kaltaistetun populaation PFS-mediaani oli [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta (seuranta-aika [REDACTED] kk asti).

Aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Kaltaistettujen TTD-tulosten Kaplan-Meier-käyrien pohjalta paras sovite oli sekä epkoritamabille (molemmissa vertailuissa) että Axi-Cel-hoidolle [REDACTED] jakauma. Vertailuhoitojen TTD-käyrä mallinnettiin PFS-käyrästä epäsuorasta vertailusta saadun HR-arvon avulla. Mallissa epkoritamabi-hoidon keston mediaani oli [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta Axi-Cel-vertailussa ja [REDACTED] [95 %:n LV: [REDACTED]] kuukautta kemoimmunoterapiahoidon vertailuissa. TTD-jakaumien eroja ja muita tuloksia voi vertailla tarkemmin **liitteessä 15** esitettyjen taulukoiden ja kuvioiden pohjalta.

Kuolleisuus

Taustakuolleisuus, joka määritettiin arvioitavasta sairaudesta riippumattomaksi kuolleisuudeksi, perustui Tilastokeskuksen vuosien 2017–2021 aineistoihin suomalaisesta väestöstä. Taustakuolleisuutta muokattiin vastaamaan EPCORE NHL-1 -tutkimuksen potilaiden lähtötilanteen iän keskiarvoa ja sukupuoli-jakaumaa. Lopullisena kuolleisuuden asteena oli potilailla joko OS-käyrän tai koko väestön kuolleisuuden riski, sen mukaan kumpi oli korkeammalla tasolla.

Lisäksi potilailla, joiden määriteltiin olevan sairauden osalta pitkäaikaisremissiossa (long-term remission), taustakuolleisuuden arvioitiin olevan 1,41-kertainen terveisiin nähden. Tällä otettiin huomioon remission saavuttaneiden potilaiden pitkäaikaiset hoitokomplikaatit. Suhteellinen ylikuolleisuus (41 %) mallinnettiin epkoritamabin PFS-käyrään, muttei OS-käyrään. PFS- ja OS-käyrien ristetessä OS-käyrä oletettiin samaksi PFS-käyrän kanssa.

4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin utiliteetit ja kustannukset kaikille vähintään asteen 3 hoitoon liittyville haittatapahtumille, joita ilmeni EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tai vertailuhoitojen tutkimusten

aikana vähintään 5 %:lla potilaista (**liite 16**). Poikkeuksena tähän olivat kuitenkin sytokiinioreyhtymä ja alempien vakavuusasteiden (1–2) haittatapahtumat, jotka sisällytettiin malliin, mikäli niiden ennakoitiin johtavan sairaalahoitoon ja kalliisiin hoitoihin. Haittatapahtumien esiintyvyydessä otettiin kaikkien hoitojen osalta huomioon koko tutkimuspopulaation osallistajat ilman kaltaistuksia. Haittatapahtumista aiheutuvat utiliteetin laskut, jotka perustuivat haittatapahtumien disutiliteettiin ja keston, on kuvattu **liitteessä 16**. Haittatapahtumien takia tapahtuneet utiliteetin laskut ja kustannukset mallinnettiin ensimmäisessä syklissä.

4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Kustannusvaikuttavuusmallin utiliteettiarvot perustuivat EPCORE NHL-1 -tutkimuksen pohjalta tehtyyn utiliteettianalyysiin (tiedonkeruun katkaisukohta 6/2022), jossa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EQ-5D-mittarilla. Tulokset on raportoitu myyntiluvan haltijan Fimealle esittämässä utiliteettianalyysiraportissa. Kustannusvaikuttavuusmallissa utiliteettitiedot mallinnettiin PFS-käyrien ekstrapolaatioiden avulla. Utiliteettiarvot ennen ja jälkeen taudin etenemisen tuotettiin testaamalla useita toistetuille mittauksille soveltuvia tilastollisia sekamalleja ja valitsemalla näistä paras mallinnus (kriteereinä AIC, BIC ja soveltuvuus). Näin saadut sairautentilojen utiliteettiarvot on esitetty **taulukossa 11**.

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mallinnuksessa käytetyt EPCORE NHL-1 -tutkimukseen perustuvat utiliteettiarvot eri sairautentiloissa.

Sairautentila	Utiliteetti	Keskivirhe (SE)
Tauti ei ole edennyt (PF) ^a	■	■
Edennyt tauti (PD)	■	■

^a Samat utiliteettiarvot koskevat potilaita, joiden sairauden katsotaan olevan remissiassa.

Sairautentilan lisäksi myös iän arvioitiin vaikuttavan potilaiden elämänlaatuun; nousevan iän mallinnettiin vaikuttavan elämänlaatuun alentavasti. Potilaat, jotka olivat pitkän aikavälin remissiassa, saattoivat saavuttaa korkeimmillaan normaaliväestön ikävakioidun utiliteettitason.

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä seurantaan ja haittatapahtumiin liittyvät kustannukset. Jatkohoitojen kustannukset huomioitiin skenaarioanalyseissä. Kustannuksia arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta.

Lääke- ja annostelukustannukset

Myyntiluvan haltijan arvioimat lääkekustannukset epkoritamabi- sekä vertailuhoidoille perustuivat EPCORE NHL-1 -tutkimuksen potilaiden keskimääräisiin ominaispiirteisiin (ihon pinta-ala 1,86 m² ja paino 73,6 kg). Hoitojen lääkekustannusten kertyminen mallinnettiin TTD-käyrän ekstrapoloinnin avulla. Epkoritamabin kustannukset perustuvat myyntiluvan haltijan ilmoittamiin hintoihin. Kaikki arvioinnissa tarkasteltavat vertailuhoidot keskittyivät sairaalassa annettaviin valmisteisiin ja tästä syystä lääkkeiden kustannukset esitettiin verottomina tukkumyyntihintoina, jotka perustuvat vuoden 2023 tukkuhintoihin. Tästä poikkeuksena on lonkastuksimabi-tesiriini, jonka hinta perustui Fimean arviointiraportissa esitettyihin kustannuksiin (26).

Perusanalyysissä oletettiin, että ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Mikäli hoidolle oli saatavilla useita valmisteita ja hintoja, halvin vaihtoehto valittiin. Säännöllisesti annettavien valmisteiden annostelukustannuksen arvioitiin olevan 298,96 euroa per hoitokerta annostelumudosta riippumatta. Kerta-annoksena annettavien CAR-T-hoitojen osalta annostelukustannusten arvioitiin olevan huomattavasti korkeampia; Axi-Cel hoidon annostelukustannusten arvioitiin olevan noin 52 000 euroa. Mallissa käytettyjen lääkkeiden kustannukset sekä tarkemmat erittelyt annostelun ja seurannan kustannusten osalta löytyvät **liitteestä 17**.

Seurantakustannukset

Seurantakustannukset käsittävät hoitorutiiniin kuuluvat seurantakäynnit ja toimenpiteet, kuten laboratoriotutkimukset ja kuvantamiset. Kuten aiemmin mainittu, potilaat, jotka olivat sairauden osalta remissiossa, eivät kerryttäneet seurantakustannuksia. Potilaille, joiden sairaus eteni, kertyi etenemisen seurauksena kertaluontoinen kustannus. Seurantaan liittyvät kustannukset on esitetty tarkemmin **liitteessä 17**.

Jatkohoitojen kustannukset

Myyntiluvan haltijan toteuttaman asiantuntijahaastattelun pohjalta arvioitiin, että neljättä jatkohoittoa saavien potilaiden määrä kohdepopulaatiossa on vähäinen (vain noin 3 % potilaspopulaatiosta). Kaikista epkoritamabin, kemoimmunoterapian tai CAR-T-hoidon jälkeen jatkohoittoa saavista noin 10–20 % potilaista arvioidaan saavan sädehoitoa. Perusanalyysissä jatkohoidon kustannuksia ei otettu mukaan mallinnukseen. Sen sijaan skenaarioanalyysissä tarkasteltiin jatkohoidoista (sädehoidosta) seuraavien kustannusten vaikutuksia potilailla, joiden sairaus oli edennyt ja näihin liittyvät kustannukset on esitetty **liitteessä 17**.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 12** ja diskonttaamattomat tulokset löytyvät **liitteestä 18**. Perusanalyysin tulosten mukaan epkoritamabi-hoito tuottaisi ■■■■■ lisäelinvuoden ja ■■■■■ laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna Axi-Cel-hoidolla toteutettuun CAR-T-hoitoon. Kemoimmunoterapiaan (R-GemOx) verrattuna lisäelinvuosia kertyy epkoritamabi-hoidolla ■■■■■ vuotta ja laatupainotettuja ■■■■■ vuotta. Elinvuosien eroja vertailuissa on esitetty tarkemmin **taulukossa 13**. Kustannuksiltaan epkoritamabi on Axi-Cel-hoitoa keskimäärin ■■■■■, mutta R-GemOxia ■■■■■. Tarkemmat erittelyt kustannuksista on esitetty **taulukossa 14**.

Taulukko 12. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY ^a	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon (Axi-Cel)							
Epkoritamabi	████	████	████	-	-	-	-
Axi-Cel	████	████	████	████	████	████	Dominoiva
Epkoritamabi verrattuna kemoimmunoterapiaan (R-GemOx)							
Epkoritamabi	████	████	████	-	-	-	-
R-GemOx	████	████	████	████	████	████	53 062

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **LY:** elinvuosi (life year), **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito

^a Kokonaiselinvuodet ilmoitettu diskontaamattomina.

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia terveysvaikutusten osalta.

	Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon		Epkoritamabi verrattuna kemoimmunoterapiaan	
	Epkoritamabi	Axi-Cel	Epkoritamabi	R-GemOx
Diskontaamattomat elossaolo-osuudet (%), vuosien jälkeen				
1	████	████	████	████
2	████	████	████	████
5	████	████	████	████
10	████	████	████	████
20	████	████	████	████
30	████	████	████	████
40	████	████	████	████
Diskontaamattomat elinvuodet (keskiarvo)				
PF	████	████	████	████
PD	████	████	████	████
Yhteensä	████	████	████	████
Diskontatut laatupainotetut elinvuodet				
PF	████	████	████	████
PD	████	████	████	████
Haittatapahtumat	████	████	████	████
Yhteensä	████	████	████	████

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **PF:** tauti ei ole edennyt (progression free), **PD:** edennyt tauti (progressed disease), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito

Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta 3 %:n diskonttokorolla diskontattuna.

Kustannus (€)	Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon		Epkoritamabi verrattuna kemoimmunoterapiaan	
	Epkoritamabi	Axi-Cel	Epkoritamabi	R-GemOx
Lääkekustannukset	██████	██████	██████	██████
Lääke	██████	█	██████	██████
Annostus	██████	█	██████	██████
Seuranta	██████	██████	██████	██████
Hoitokustannukset	██████	██████	██████	██████
PF	██████	██████	██████	██████
PD	██████	██████	██████	██████
Muut kustannukset	██████	██████	██████	██████
Kerta-annos, -annostelu ja/tai seuranta	██████	██████	██████	██████
Taudin eteneminen	██████	██████	██████	██████
Saattohoito	██████	██████	██████	██████
Haittatapahtumat	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████

Axi-Cel: aksikabtagenisiloleuseeli, **PF:** tauti ei ole edennyt (progression free), **PD:** edennyt tauti (progressed disease), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Skenaarioanalyysissä tutkittiin vaihtoehtoisten vertailuhoidojen (Pola-BR, lonkastuksimabi-tesiriini ja Tisa-Cel), ekstrapolaatiovalintojen, remissioon vaadittavan ajan, aikahorisontin, utiliteetin, jatkohoidon ja B-soluaplasian keston vaikutuksia tuloksiin. Toteutettujen skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli Axi-Cel-hoitoon verrattaessa herkkä erityisesti kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatiossa käytetyn jakauman valinnalle. Kemoimmunoterapian vertailussa kaikkien skenaarioanalyysien tulokset pysyivät samansuuntaisina. Tarkemmat tulokset skenaarioanalyysistä on esitetty **liitteessä 19**.

Deterministisessä (yksisuuntaisessa) herkkyysanalyysissä tarkasteltiin mallin herkkyyttä jakaumaan perustuviin tai vaihtoehtoisesti ± 10 %:n muutoksiin perustuen. Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon vertailussa oli herkkä erityisesti iän, utiliteettien (sairauden etenemisen jälkeen), naisten osuuden sekä immunoglobuliinihoidon kustannusten vaihtelulle. Epkoritamabin ja kemoimmunoterapian vertailussa kustannusvaikuttavuuteen vaikuttivat erityisesti vaihtelut iässä ja utiliteettiarvoissa (ennen sairauden etenemistä, sairauden remissiossa ja sairauden etenemisen jälkeen). Tarkemmat tulokset yksisuuntaisista herkkyysanalyysistä on esitetty **liitteissä 20 ja 21**.

Probabilistinen herkkyysanalyysi perustui 1 000 simulaatioon ja sen tulokset on raportoitu kuvioden avulla **liitteissä 20 ja 21**. Maksuhalukkuuden (WTP, willingness to pay) raja-

arvoksi asetettiin 47 000 euroa Suomen vuosien 2021–2022 bruttokansatuotteeseen (BKT) perustuen. Probabilistisen herkkyyshanalyysin tulosten mukaan epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon vertailussa epkoritamabi oli kustannuksiltaan [REDACTED] ja laatupainotettujen elinvuosien osalta [REDACTED] kuin Axi-Cel-hoito, jolloin inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) keskiarvoksi saatiin [REDACTED] €/QALY. Epkoritamabin ja kemoimmunoterapian probabilistisessa herkkyyshanalyysissä epkoritamabi taas oli kustannuksiltaan [REDACTED] ja laatupainotettujen elinvuosien osalta [REDACTED] kemoimmunoterapiaan verrattuna, jolloin ICER-keskiarvoksi saatiin [REDACTED] €/QALY. Parametreihin liittyvää epävarmuutta oli havaittavissa sekä kustannuksissa että QALY-arvoissa.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä epkoritamabi-hoidon ICER oli dominoiva, eli parempi, Axi-Cel-hoitoon verrattuna ja 53 000 €/QALY kemoimmunoterapiahoitoon verrattuna. Mallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet olivat hoitoihin valitut ekstrapolointimenetelmät, myyntiluvan haltijan oletus pitkäaikaisesta remissiosta sekä se, että monet mallin tiedoista perustuivat myyntiluvan haltijan toteuttamiin epäsuoriin vertailuihin.

Myyntiluvan haltija ekstrapoloi epkoritamabin kaltaistettujen populaatioiden OS-käyrät molemmissa vertailuissa [REDACTED] jakaumalla. [REDACTED] jakauma mallintaa ZUMA-1-tutkimuksen pohjalta kaltaistetulle epkoritamabi-potilaspopulaatiolle OS-mediaaniksi [REDACTED] kuukautta, vaikka EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa epkoritamabin potilaspopulaation havaittu OS-mediaani oli vain 19,4 kuukautta. Myös pitkän aikavälin ennusteissa [REDACTED] jakauma mallintaa elossaolo-osuutta ylioptimistisesti; [REDACTED] jakaumalla epkoritamabin potilaspopulaation elossaolo-osuus on [REDACTED] % kymmenen vuoden kohdalla. Fimean arviointiryhmä pitää molempien OS-käyrien ekstrapolointia [REDACTED] jakaumalla kliinisesti uskottavampana ja tilastollisesti vähintään yhtä hyvänä vaihtoehtona kuin [REDACTED] jakaumaa. [REDACTED] jakaumalla mallinnettaessa OS-mediaaniksi saadaan [REDACTED] [REDACTED] kuukautta ja elossaolo-osuudeksi kymmenen vuoden kohdalla [REDACTED] %.

Myös SCHOLAR-1-tutkimuksen pohjalta kaltaistetulle epkoritamabi-potilaspopulaatiolle [REDACTED] jakauma tuottaa huomattavasti [REDACTED] OS-mediaanin kuin EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tuloksissa on raportoitu ([REDACTED] kk vs. 19,4 kk). [REDACTED] jakaumalla mallinnetuksi OS-mediaaniksi tulee [REDACTED] kuukautta. Elossaolo-osuudet kymmenen vuoden kohdalla ovat [REDACTED]- ja [REDACTED] jakaumilla mallinnettuina [REDACTED] % ja [REDACTED] %. Fimean arviointiryhmän arvion mukaan [REDACTED] jakauman valinta ekstrapolaatioissa tuottaa molemmissa vertailuissa ylioptimistisia tuloksia pitkällä aikavälillä, sillä täydellisen vasteen saavien osuus EPCORE NHL-1 -tutkimuksessa oli noin 40 %. Myös AIC- ja BIC-mallinnuskriteereissä erot jakaumien välillä jäivät usein pieniksi. Siten [REDACTED] jakauma ei ole Fimean arviointiryhmän näkemyksen perusteella tilastollisesti tai kliinisesti paras malli mallintamaan kaltaistettujen epkoritamabi-potilaiden OS-jakaumia.

Myös kaltaistettujen epkoritamabi-populaatioiden PFS-käyrät ekstrapoloitiin [REDACTED] jakaumalla perusanalyysissä. Mallinnusjakauman valinnassa on pääosin samoja ongelmia kuin yllä esitetystä OS-käyrän ekstrapoloinnissa. Tämän lisäksi [REDACTED] jakauma ei sovellu ZUMA-1-kaltaistetun epkoritamabi-potilaspopulaation

ekstrapolointiin, kun remissioajan oletusta nostetaan [REDACTED] ylöspäin (näkyvät liitteen 14 kuviossa). Siten myös tässä tapauksessa Fimean arviointiryhmä pitää molempien PFS-käyrien ekstrapolointia [REDACTED] jakaumalla kliinisesti uskottavampana ja tilastollisesti vähintään yhtä hyvänä vaihtoehtona kuin [REDACTED] jakaumaa.

Myyntiluvan haltija oletti lisäksi mallissaan, että [REDACTED] PFS-tilassa olleet potilaat siirtyvät pitkäaikaiseen remissioon, jolloin potilaiden sairaus ei enää etene eikä heistä aiheudu sairaanhoidollisia lisäkustannuksia. Remissioon päässeiden potilaiden kuolleisuus oletettiin hieman suuremmaksi kuin koko väestön. Oletusta [REDACTED] PFS-aikaa seuraavasta pitkäaikaisesta remissiosta kolmannessa hoitolinjassa ei perusteltu selkeästi, vaikka Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan sen käytölle tulisi esittää hyvin vahvat kliiniset perusteet (27). EPCORE NHL-1 -tutkimuksen Kaplan-Meier-käyristä voidaan lisäksi havaita, että PFS-tapahtumia ilmenee myös [REDACTED] seuranta-ajan jälkeen. Fimean näkemyksen mukaan oletus remissiosta yliarvioi epkoritamabilla saatavia terveyshyötyjä eikä arviointiryhmä pidä oletusta remissiosta täysin uskottavana.

Fimean kliininen asiantuntija myös huomauttaa, että EPCORE NHL-1 -tutkimuksen protokollan mukaan remission saavuttaneilla potilailla epkoritamabi-hoito jatkuu mahdolliseen progressioon tai hyväksymättömiin haittoihin asti. Tämä voi johtaa joillakin potilailla todellisuudessa hyvinkin pitkään epkoritamabi-hoitoon ja sitä kautta lisätä huomattavasti potilaskohtaisia kustannuksia. Tätä asiaa ei huomioitu myyntiluvan haltijan mallissa vaan remission saavuttaneet potilaat eivät käyttäneet enempää terveydenhuollon resursseja. Fimean arviointiryhmän mukaan tämäkin huomio tukee remissio-oletuksen poistamista.

Fimean kliininen asiantuntija lisäksi huomautti, että toisin kuin mallissa oletettiin, kolmannen hoitolinjan jälkeen potilaille ei rutiininomaisesti suoriteta näytteenottoja tai luuydintutkimuksia. Myös Axi-Cel-hoidon annostelukustannus (52 000 euroa) on Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan korkea verrattuna aikaisempiin arviointiraportteihin (28,29). Esitetyillä huomioilla voidaan kuitenkin ajatella olevan vain vähäinen vaikutus lopputuloksiin ja niitä ei siten muutettu mallissa.

4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 15**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 15. Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyyseissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
Oletus pitkäaikaisen remission ajankohdasta ([REDACTED])	[REDACTED]	Ei käytetty
Epkoritamabin kaltaistettujen kokonaiselossaoloaika (OS)-käyrien ekstrapolaatio	[REDACTED] jakauma	[REDACTED] jakauma
Epkoritamabin kaltaistettujen etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)-käyrien ekstrapolaatio	[REDACTED] jakauma	[REDACTED] jakauma

4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 16**. Fimean perusanalyysissä epkoritamabi-hoidon ICER verrattuna Axi-Cel-hoitoon eroaa merkittävästi myyntiluvan haltijan tuloksista (dominoiva vs. 140 000 €/QALY). Fimean perusanalyysissä epkoritamabilla saavutetaan noin [REDACTED] laatupainotettua elinvuotta [REDACTED] kuin myyntiluvan haltijan mallissa, eli Axi-Cel-hoito on tulosten perusteella vaikuttavampi mutta myös kalliimpi epkoritamabi-hoitoon verrattuna, mikä johtaa suureen eroon ICER:ssa.

Kemoimmunoterapiaan verrattuna Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysien tulokset poikkeavat myös toisistaan (53 000 vs. 75 000 €/QALY).

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

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY ^a	QALY	€	LY ^a	QALY	€	€/QALY
Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon (Axi-Cel)							
Epkoritamabi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
Axi-Cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	140 038
Epkoritamabi verrattuna kemoimmunoterapiaan (R-GemOx)							
Epkoritamabi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
R-GemOx	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	74 790

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito

^a Kokonaiselinvuodet on ilmoitettu diskonttaamattomina

4.5 Pohdinta

Epkoritamabi-hoidon kustannusvaikuttavuutta arvioiva ositettu elinaikamalli pohjautuu pääosin faasin I/II yksihaaraiseen EPCORE NHL-1 -tutkimukseen. Tutkimuksen yksihaaraisen asetelman takia mallissa käytetyt vertailuhoidot, Axi-Cel- ja kemoimmunoterapiahoito, on lisätty malliin ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin, ZUMA-1- ja SCHOLAR-1-tutkimuksiin nojautuen. Myyntiluvan haltijan perusanalyysillä epkoritamabin ICER oli dominoiva Axi-Cel-hoitoon verrattuna ja 53 000 €/QALY kemoimmunoterapiaan verrattuna. Epkoritamabi-hoito tuotti tulosten mukaan Axi-Cel-hoitoon verrattaessa [REDACTED] ja kemoimmunoterapiaan verrattaessa [REDACTED] laatupainotettua lisäelinvuotta. Keskeiset erot hoitojen kustannusten välillä aiheutuvatkin lääke- ja annostelukustannuksista, sillä CAR-T-hoito oli epkoritamabi-hoitoa [REDACTED], kun taas kemoimmunoterapia oli vertailtavista hoidoista [REDACTED].

Huomioitavaa on, että epäsuorassa vertailussa epkoritamabi- ja CAR-T-hoidoilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa OS- tai PFS-luvuissa eikä vasteen suhteellisissa määrissä. Siten kustannusutiliteettianalyysissä ilmenneisiin QALY-eroihin hoitojen välillä liittyy merkittävää epävarmuutta, ja kustannusten minimointianalyysi olisi mahdollisesti ollut Axi-Cel-vertailuun soveltuvampi vaihtoehto. Myös probabilistisen herkkyyshanalyysin tulokset tukevat tätä huomiota.

Mallin analyysi perustui suurelta osin myyntiluvan haltijan tuottamiin epäsuoriin vertailuihin ja niistä saatuihin kaltaistettuihin populaatioihin. Sekä Axi-Cel-hoitoon että kemoimmunoterapiahoitoon verrattaessa EPCORE NHL-1 -tutkimuksen DLBCL-potilaspopulaatiota (n = 139) karsittiin huomattavasti ennen kaltaistamista. Molemmissa vertailuissa indikaation mukaisen populaation rajauksen lisäksi epkoritamabin potilaspopulaatioon otettiin mukaan vain potilaat, jotka eivät olleet saaneet [REDACTED]. Lisäksi verrattaessa Axi-Cel-hoitoon potilaiden tuli olla CAR-T-hoidolle soveltuvia. Tämän seurauksena efektiiviset otoskoot, joita käytettiin kustannusvaikuttavuusanalysissä, muodostuivat hyvin mataliksi (n = 21 Axi-Cel-vertailussa ja [REDACTED] kemoimmunoterapiavertailussa). Analyysi tehtiin siten myyntiluvan mukaista indikaatiota rajatummalle populaatiolle, joka ei vastannut hyvin EPCORE NHL-1 -tutkimuksen populaatiota. Tästä seuraa, että mallin tuottamia epkoritamabin kaltaistettujen populaatioiden OS- ja PFS-tuloksia, jotka olivat huomattavasti [REDACTED] EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tuloksiin verrattuna, ei voi yleistää koko potilaspopulaatioon.

Toinen epävarmuuden lähde kustannusvaikuttavuusanalysissä olivat OS- ja PFS-käyrien pitkän ajan ekstrapolaatiomenetelmät. Tätä tukevat myös skenaarioanalyysin tulokset, joiden mukaan kustannusvaikuttavuuden tulokset muuttuivat huomattavasti, kun kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatiossa käytettyjä jakaumia vaihteli. Myyntiluvan haltija ekstrapoloi epkoritamabin pitkän aikavälin PFS- ja OS-käyrät [REDACTED] jakaumalla. Myös vertailuhoitojen osalta käytettiin pääsääntöisesti [REDACTED] jakaumaa. Fimean arviointiryhmän mukaan epkoritamabin potilaspopulaatioiden osalta [REDACTED] jakauman tulokset viittasivat hoidon tehon yliarvioimiseen, ja tulosten perusteella [REDACTED] jakauma olisi kliinisesti uskottavampi vaihtoehto OS- ja PFS-käyrien pitkän ajan ekstrapolointiin.

Myös oletus pitkäaikaisesta remissiosta tulkittiin mallissa epävarmuuden lähteeksi. Myyntiluvan haltija ei perustellut oletustaan pitkäaikaisesta remissiosta [REDACTED] kohdalla riittävästi. Fimean arviointiryhmän mukaan parantumisen mallintamisen täytyy löytyä riittävästi vahvaa näyttöä. Fimean arviointiryhmä toteutti oman perusanalysinsä myyntiluvan haltijan mallilla poistamalla oletuksen pitkäaikaisesta remissiosta ja pohjaamalla epkoritamabin OS- ja PFS-käyrien ekstrapolaation [REDACTED] jakaumaan. Näillä muutoksilla epkoritamabi-hoidon ICER on 140 000 €/QALY Axi-Cel-hoitoon verrattuna ja 75 000 €/QALY kemoimmunoterapiaan verrattuna.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvionsa epkoritamabi-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä sekä budjettivaikutuksesta. Budjettivaikutuslaskelma perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusanalyysiin sekä osin Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Kustannusten arvioinnissa on käytetty samoja menetelmiä kuin myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusutiliteettianalyysissä, joka on kuvattu tarkemmin **luvussa 4**. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmassa on tarkasteltu neljän vuoden aikana kertyneitä lääkekustannuksia, jotka on esitetty tarkemmin **luvussa 4.1.6** sekä **liitteessä 17**. Budjettivaikutuslaskelmissa oletettiin, että ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa ja mikäli hoidolle oli saatavilla useita valmisteita ja hintoja, halvin vaihtoehto valittiin. Potilaiden lääkehoidon oletettiin alkavan aina vuoden alussa ja lääkekustannusten kohdistuvan kokonaisuudessaan samalle kalenterivuodelle. Lääkkeiden annostelukustannuksia, seuranta- tai jatkohoitokustannuksia ei budjettivaikutuksessa huomioitu.

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija arvioi Syöpärekisterin vuosien 2017–2021 aineistojen pohjalta, että DLBCL:aan sairastuu keskimäärin 683 ihmistä vuosittain. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 80–100 potilaalla tauti etenee kahden hoitolinjan jälkeen ja näistä noin puolet (40–50 potilasta) saa kolmannen linjan hoitoa. Näistä potilaista myyntiluvan haltijan asiantuntija-arvion mukaan uusia [REDACTED] valmisteita ([REDACTED]) voisi vuosittain käyttää [REDACTED] potilasta. Myyntiluvan haltija olettaa budjettivaikutuksessaan potilaiden määrän jakautuvan [REDACTED]-hoitojen kesken, jolloin epkoritamabin vuosittainen potilasmäärä olisi [REDACTED] potilasta (**taulukko 17**). Myyntiluvan haltijan esittämän budjettivaikutuksen olettamuksena on, että epkoritamabi korvaa pääosin [REDACTED] hoitoja. Myös [REDACTED], joka ei kuulu Suomessa palveluvalikoimaan, on esitetty myyntiluvan haltijan analyysissä.

Fimean arviointiryhmä esittää myös oman arvionsa epkoritamabi-hoidon budjettivaikutuksesta julkisiin tietolähteisiin perustuen. Fimean arviointiryhmä arvioi aikaisemman arvioinnin perusteella (29) DLBCL:n kolmannen linjan potilaiden määräksi noin 40 potilasta ja että epkoritamabi-hoidolle soveltuvia potilaita olisi vuosittain noin 15–20 potilasta. Fimean budjettivaikutusmallissa epkoritamabi-hoito korvaisi kemoimmunoterapiahoitoja (**taulukko 17**). Fimean kliinisen asiantuntijan arviona on, että kemoimmunoterapiaa saavista potilaista noin 80 % saa Pola-BR-hoitoa ja 20 % R-GemOx-hoitoa kolmannessa linjassa, jolloin epkoritamabi-hoito korvaisi näitä hoitoja samassa suhteessa.

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltijan arvioimat lääkekustannukset epkoritamabi- sekä vertailuhoidoille perustuivat EPCORE NHL-1 -tutkimuksen potilaiden keskimääräisiin ominaispiirteisiin (ihon pinta-ala 1,86 m² ja paino 73,6 kg). Epkoritamabi-hoidon kestoksi arvioitiin [REDACTED] tiedonkeruun katkaisukohtaan perusteella [REDACTED] kuukautta, joka vastaa [REDACTED] sykliä. Hoidon keston perusteella keskimääräiseksi kustannukseksi arvioitiin myyntiluvan haltijan esittämällä valmistehinnoilla [REDACTED] euroa, joka vastaa [REDACTED] annosta ja [REDACTED] annosta.

Fimean omassa arviossa epkoritamabi-hoidon keston keskiarvona oli 6,9 sykliä julkisiin tietoihin (tiedonkeruun katkaisu 31.1.2022) perustuen (4, taulukko 39). Tämän perusteella keskimääräiseksi potilaskohtaiseksi kustannukseksi laskettiin julkisilla verottomilla tukkuhinnoilla 122 768,52 euroa, joka vastaa kahta pienempää (syklin 1) ja 18 täyttä 48 mg:n annosta.

Vertailuhoitojen osalta hinnat perustuvat pääosin vuoden 2023 tukkuhintoihin. CAR-T-hoitojen kertaluontoiset lääkekustannukset olivat 327 000 euroa Axi-Cel- ja 320 000 euroa Tisa-Cel-hoidolle. Kemoimmunoterapiahoitojen kuuden syklin kustannukseksi arvioitiin R-GemOxille 8 976,60 euroa ja Pola-BR-hoidolle 65 809,19 euroa. Lonkastuksimabi-tesiriinin kesto ja hinta perustuivat poikkeuksellisesti Fimean arviointiraportin tietoihin (18), jolloin keskimääräisen 4,6 syklin kustannukseksi arvioitiin 94 500 euroa. Hoitokohtaiset lääkekustannukset on esitetty tarkemmin **liitteessä 17**.

5.4 Budjettivaikutukset

5.4.1 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltija on esittänyt arvion epkoritamabin budjettivaikutuksesta vuosina 2024–2027 (**taulukko 17**). Budjettivaikutus sisältää vain lääkekustannukset. Analyysin mukaan epkoritamabi-hoidosta aiheutuisi vuonna 2024 lähes [REDACTED] euron säästöt, jonka jälkeen budjettivaikutukset [REDACTED] ensin vuonna 2025 noin [REDACTED] euroon ja vuosina 2026–2027 hieman yli [REDACTED] euroon per vuosi.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio epkoritamabin budjettivaikutuksesta vuosina 2024–2027.

	2024	2025	2026	2027
Epkoritamabilla korvattavien hoitojen lukumäärät				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Yhteensä (vuosittainen potilasmääräarvio)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epkoritamabilla korvattavien hoitojen kustannukset (€)				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	2024	2025	2026	2027
████████	█	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████
████████	█	████████	████████	████████
████████████████████	█	█	████████	████████
Yhteensä	████████	████████	████████	████████
Epkoritamabin arvioidut kustannukset (€)				
Yhteensä	████████	████████	████████	████████
Budjettivaikutus	████████	████████	████████	████████
Kumulatiivinen budjettivaikutus	████████	████████	████████	████████

Axi-Cel: aksikaptageenisiloleuseeli, **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

5.4.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Bispesifisten hoitojen korvaamiin hoitoihin liittyy epävarmuutta ja Fimean kliininen asiantuntija arvioi aikaisempaan arviointiin pohjautuen (29), että epkoritamabi ei tule korvaamaan CAR-T-hoitoja samassa mittakaavassa kuin kemoimmunoterapiahoitoja. Fimean arviossa epkoritamabi korvasi Fimean arvioiman potilasmäärän osalta vain kemoimmunoterapiahoitoja (**taulukko 18**). Tällöin Fimean arvion mukaan epkoritamabi-hoidosta aiheutuisi julkisilla tukkuhinnoilla vuosina 2024–2027 noin 171 000–1 253 000 euron budjettivaikutus vuosittain.

Taulukko 18. Fimean arviointiryhmän arvio epkoritamabin budjettivaikutuksesta vuosina 2024–2027.

	2024	2025	2026	2027
Epkoritamabilla korvattavien hoitojen lukumäärät				
R-GemOx	1	3	4	4
Pola-BR	1	10	14	14
Yhteensä (vuosittainen potilasmääräarvio)	2	13	18	18
Epkoritamabilla korvattavien hoitojen kustannukset (€)				
R-GemOx	8 977	26 930	35 906	35 906
Pola-BR	65 809	658 092	921 329	921 329
Yhteensä	74 786	685 022	957 235	957 235
Epkoritamabin arvioidut kustannukset (€)				
Yhteensä	245 537	1 595 991	2 209 833	2 209 833
Budjettivaikutus	170 751	910 969	1 252 598	1 252 598
Kumulatiivinen budjettivaikutus	170 751	1 081 720	2 334 319	3 586 917

Pola-BR: polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä

5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion potilasmäärästä sekä siitä, miten arvioitava hoito korvaisi muita kolmannen linjan hoitoja. Myyntiluvan haltija arvioi, että käyttöönoton jälkeen epkoritamabilla hoidettaisiin lopulta vuosittain noin [REDACTED] potilasta ja että arvioitavalla hoidolla korvattaisiin pääasiassa [REDACTED] hoitoja.

Fimean arviointiryhmä pohjasi oman arvionsa julkisista lähteistä saataviin tietoihin. Potilasmääräarvio perustui siten saman indikaation aiemmin julkaistuun arviointiraporttiin, jonka mukaan epkoritamabi-hoidolle soveltuvia potilaita voisi olla 15–20 vuosittain, jolloin lopulliseksi potilasmääräksi vakiintui 18 hoidettavaa potilasta per vuosi. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio on realistinen. Kahdessa tai useammassa hoitolinjassa hoidettujen, uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta DLBCL:ää sairastavien potilaiden soveltuvuus arvioitavaan hoitoon on tyypillisesti rajallinen.

Lisäksi Fimean kliininen asiantuntija arvioi, että epkoritamabi ei tulisi korvaamaan CAR-T-hoitoja samassa mittakaavassa kuin kemoimmunoterapiahoitoja, joista epkoritamabi todennäköisesti korvaisi valtaosan arvioidulla potilasmäärällä. Tästä syystä Fimean tuottamassa budjettivaikutusmallissa epkoritamabi-hoito korvaa vain kemoimmunoterapiahoitoja.

Budjettivaikutusanalyysissään myyntiluvan haltija arvioi hoidoista kertyvät lääkekustannukset nykytilanteessa ja mikäli epkoritamabi sisältyisi palveluvalikoimaan. Myyntiluvan haltija on esittänyt oman arvionsa kustannuksista vuosien 2024–2027 ajalta, jolloin budjettivaikutus vaihtuisi vuoden 2024 lähes [REDACTED] euron säästöistä yli [REDACTED] euron budjettivaikutuksiin vuosina 2026–2027, kun [REDACTED] vuosittain hoidetun potilaan määrä saavutettaisiin. Mikäli epkoritamabi-hoidolla keskityttäisiin korvaamaan kemoimmunoterapiahoitoja kuten Fimea arvioi, olisivat siitä aiheutuvat kustannukset ja niistä koitua budjettivaikutus huomattavasti myyntiluvan haltijan arviota korkeampia. Budjettivaikutus nousisi noin 1 253 000 euroon vuosina 2026–2027, kun 18 vuosittain hoidetun potilaan määrä saavutettaisiin.

Fimean arviointiryhmä arvioi, että epkoritamabi-hoidon todelliset kustannukset voivat olla vielä laskelmia suuremmat, sillä Fimean arvio epkoritamabi-hoidon kestosta ja sitä kautta hoidon kustannuksista perustuu julkisista lähteistä oleviin, lyhyemmän seuranta-ajan tietoihin, joissa hoidon kesto on myyntiluvan haltijan arviota lyhyempi. Valmisteyhteenvedon mukaan epkoritamabi-hoitoa kuitenkin jatketaan mahdolliseen taudin progressioon tai hyväksymättömiin haittoihin saakka. Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa myös se, että analyysit on tehty valmisteiden listahinnoin eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia. Lisäksi eri hoitojen annostelukustannuksia, seuranta- tai jatkohoitokustannuksia ei huomioitu budjettivaikutusanalyseissä.

6 Johtopäätökset

- Epkoritamabi on bispesifinen vasta-aine, joka on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon aikuispotilaille, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemisessä hoitolinjassa. Näyttö epkoritamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin I/II, yksihaaraiseen EPCORE NHL-1 -tutkimukseen.
- EPCORE NHL-1 -tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvioima kokonaisvaste (ORR). Epkoritamabi-hoidolla vasteen saavutti 61,9 % ja täydellisen vasteen yli kolmasosa (38,8 %) hoidetuista DLBCL-potilaista. Kokonaisvasteen saavuttamiseen kului keskimäärin 1,4 kuukautta, jonka jälkeen vasteen kesto säilyi noin 15,6 kuukautta. Täydellisen vasteen osalta saavuttamiseen kului 2,7 kuukautta.
- EPCORE NHL-1 -tutkimuksen perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa aukottomasti myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät epkoritamabi-hoidosta muita potilaita enemmän.
- Epäsuoran vertailun tulosten mukaan epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon tehon välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabi oli saavutettujen vasteiden ja kokonaiselossaoloajan suhteen parempi. Vertailuihin liittyy merkittäviä rajoitteita ja tulokset ovat korkeintaan suuntaa antavia.
- FACT-Lym-mittarilla ja yleisellä elämänlaadun EQ-5D-3L-mittarilla havaittiin kliinisesti merkittävä elämänlaadun kohentuminen hoidon alun ja syklin 9 välillä.
- Lähes kaikilla (99,4 %) EPCORE NHL-1 -tutkimuksen potilailla havaittiin epkoritamabi-hoidon aikana vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma ja 83,8 %:lla sen arvioitiin liittyvän epkoritamabi-hoitoon. Yli puolella (58,1 %) potilaista ilmeni vakava haittatapahtuma ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana 12 tapausta (7,2 %). Yhden, ICANS-oireyhtymän aiheuttama kuoleman, arvioitiin liittyvän epkoritamabiin.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin suurimmat epävarmuudet liittyivät mallin hoitojen valittuihin ekstrapolointimenetelmiin, myyntiluvan haltijan oletukseen pitkäaikaisesta remissiosta sekä siihen, että monet mallin tiedoista perustuivat myyntiluvan haltijan toteuttamiin epäsuoriin vertailuihin.
- Fimean laskelman mukaan epkoritamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 140 000 €/QALY Axi-Cel-hoitoon verrattuna ja 75 000 €/QALY kemoimmunoterapiahoitoon verrattuna.
- EPCORE NHL-1 -tutkimuksen keskimääräisen hoidon keston perusteella (6,9 sykliä) epkoritamabi-hoidon potilaskohtainen lääkekustannus julkisella tukkuhinnalla laskettuna on noin 123 000 euroa.
- Fimean arviointiryhmä arvioi epkoritamabilla hoidettavien potilaiden määrän olevan 15–20 potilasta vuosittain. Fimean toteuttaman laskelman mukaan epkoritamabi-hoidon vuosittaiset kokonaiskustannukset olisivat 18 potilaalla noin 2,2 miljoonaa euroa ja vuosittainen budjettivaikutus noin 1,3 miljoonaa euroa.

Lähteet

1. Lymfooman hoitosuosituksset - Suomen Onkologiyhdistys - Finsk Förening för Onkologi. [Viitattu 13.2.2024].
<https://onkologiyhdistys.fi/hoitosuosituksset/lymfoomaryhman-hoitosuosituksset/>
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus - Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (C83.3). [Viitattu 5.12.2023]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. 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. *Annals of Oncology*. 19 2015;26:vii78–82. DOI:10.1093/ANNONC/MDV304
4. Tepkinly. Epcoritamabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 5.10.2023. [Viitattu 27.12.2023].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinkinly-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Palveluvalikoimaneuvosto. Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa (suositus). Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. 2024;
6. Tepkinly (epcoritamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005985/0000. European medicines agency EMA. 2023 [Viitattu 27.12.2023].
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230922160215/anx_160215_fi.pdf
7. Komission täytäntöönpanopäätös ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle ”Tepkinly - epcoritamabi”. Annettu 22.9.2023. [Viitattu 27.12.2023]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230922160215/dec_160215_fi.pdf
8. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, ym. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 44 2023 [Viitattu 27.12.2023];41(12):2238. DOI:10.1200/JCO.22.01725
9. Izutsu K, Kumode T, Yuda J, ym. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 112 2023 [Viitattu 8.1.2024];114(12):4643–53. DOI:10.1111/CAS.15996
10. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, ym. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *The Lancet*. 25 9 2021 [Viitattu 27.12.2023];398(10306):1157–69. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00889-8
11. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, ym. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 24 11 2016;128(21):2489–96. DOI:10.1182/BLOOD-2016-05-718528

12. Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, ym. Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 27 11 2023 [Viitattu 2.1.2024]; DOI:10.1016/J.CLML.2023.11.005
13. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 16 12 2003 [Viitattu 1.2.2024];1:79. DOI:10.1186/1477-7525-1-79
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 21 12 2007 [Viitattu 1.2.2024];5(1):1–8. DOI:10.1186/1477-7525-5-70/TABLES/5
15. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, ym. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood.* 16 11 2008;112(11):2376. DOI:10.1182/BLOOD.V112.11.2376.2376
16. Thieblemont C, Fox C, Wang A, ym. P1154: Efficacy of subcutaneous epcoritamab vs Axi-Cel in R/R DLBCL CAR T-naive and CAR T-eligible patients: an indirect comparison. Teoksessa: HemaSphere, poster presented in EHA 2023. Wiley-Blackwell; 2023 [Viitattu 23.2.2024]. s. e006348e. DOI:10.1097/01.HS9.0000971512.00634.8E
17. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, ym. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 1 1 2019 [Viitattu 1.2.2024];20(1):31. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30864-7
18. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, ym. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 19 10 2017 [Viitattu 1.2.2024];130(16):1800–8. DOI:10.1182/BLOOD-2017-03-769620
19. Columvi (glofitamab). EPAR (European Public Assessment Report). European Medicines agency EMA. Julkaistu 18.7.2023. [Viitattu 4.1.2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, ym. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;38:155–65. DOI:10.1200/JCO.19
21. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, ym. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 28 12 2017;377(26):2531–44. DOI:10.1056/nejmoa1707447
22. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, ym. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 3 1 2019 [Viitattu 16.1.2024];380(1):45–56. DOI:10.1056/NEJMOA1804980
23. 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

24. Zynlonta (Loncastuximab tesirine). EPAR (European Public Assessment Report). European Medicines agency EMA. Julkaistu 26.1.2023. [Viitattu 30.1.2024]; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf
25. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons. 2015 [Viitattu 4.1.2024]. https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Direct_comparators_comparisons.pdf
26. Kotajärvi J, Lamminsalo M, Rahkonen A. Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa. 1 7 2023 [Viitattu 20.2.2024]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/146836>
27. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, ym. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(12). DOI:10.1200/JCO.2009.24.5860
28. Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) suurisoluisen B-solulymfoomien hoidossa : Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. 2018 [Viitattu 18.1.2024]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/137252>
29. Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Uusien sairaalalääkkeiden arviointi. www.fimea.fi
30. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. 2014 [Viitattu 18.1.2024]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306>
31. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020 [Viitattu 16.1.2024]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649>
32. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. THL työpäpaperi 21/2020. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 12.5.2023]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
33. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. 2019 [Viitattu 16.1.2024]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>
34. Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa : Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. 2018 [Viitattu 18.1.2024]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/137254>
35. Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, ym. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa : Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. 2018 [Viitattu 18.1.2024]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/137253>
36. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2023 [Viitattu 18.1.2024]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883>

37. Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli). Valmisteyhteenvedo. EMEA/H/C/004480/R/0056. European medicines agency EMA. 2023 [Viitattu 18.1.2024]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159647/anx_159647_fi.pdf
38. Etelä-Karjalan hyvinvointialue. Palveluhinnasto 2023.
39. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ.* 34 2019 [Viitattu 19.1.2024];22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
40. Pohjois-Karjalan hyvinvointialue. Tuotehinnasto 2023.
41. Etelä-Karjalan hyvinvointialue. Palveluhinnasto 2023.
42. Etelä-Karjalan hyvinvointialue (Kliininen kemia ja mikrobiologia). Palveluhinnasto 2023.
43. Sydänsairaala. Palveluhinnasto 2023.
44. Kainuun hyvinvointialue. Palveluhinnasto 2023.
45. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med.* 12 2018 [Viitattu 23.1.2024];32(2):493–9. DOI:10.1177/0269216317729789
46. van der Horst HJ, de Jonge AV, Hiemstra IH, ym. Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. *Blood Cancer Journal* 2021 11:2. 18 2 2021 [Viitattu 27.12.2023];11(2):1–8. DOI:10.1038/s41408-021-00430-6
47. Li T, Hiemstra IH, Chiu C, ym. Semimechanistic Physiologically-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model Informing Epcoritamab Dose Selection for Patients With B-Cell Lymphomas. *Clin Pharmacol Ther.* 111 2022 [Viitattu 27.12.2023];112(5):1108–19. DOI:10.1002/CPT.2729

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät epkoritamabi-hoitoon uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 26.1.2024.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi meneillään.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Arviointi meneillään.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi meneillään.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (NT-rådet)	Arviointi meneillään.
Saksa (IQWiG)	Arviointi meneillään.
Skotlanti (SMC)	Arviointi meneillään.
Tanska (Medicinerådet)	Arviointi meneillään.

Liite 2. EPCORE NHL-1 -tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (4).

The main inclusion criteria were:

- I. Documented CD20+ mature B-cell neoplasm according to WHO classification Swerdlow et al., 2016 (Swerdlow et al., 2016) or WHO classification 2008 based on representative pathology report
 - A. Diffuse large B-cell lymphoma (de novo or transformed from all indolent subtypes including Richter's transformation), including:
 1. Patients with "double-hit" or "triple-hit" DLBCL (technically classified in WHO 2016 as HGBCL, with MYC and BCL2 and/or BCL6 translocations).
Note: Other double-/triple-hit lymphomas are not eligible.
 - B. Other aggressive B-NHL (beginning in Stage 2):
 1. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL)
 2. High-grade B-cell lymphoma (HGBL)
 3. Follicular lymphoma grade 3B (FL3B)
 - C. Relapsed or refractory disease and previously treated with at least 2 lines of systemic antineoplastic therapy including at least 1 anti-CD20 monoclonal antibody containing therapy.

Note: Relapsed disease is defined as disease that has recurred ≥ 6 months after completion of therapy. Refractory disease is defined as disease that either progressed during therapy or progressed within 6 months (< 6 months) of completion of therapy.

- II. Either failed prior autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), or ineligible for autologous HSCT due to age, ECOG performance status, comorbidities, and/or insufficient response to prior treatment.
- III. Subjects must have had measurable disease (defined as a CT/MRI scan with involvement of 2 or more clearly demarcated lesions/nodes with a long axis > 1.5 cm and short axis > 1.0 cm or 1 clearly demarcated lesion/node with a long axis > 2.0 cm and short axis ≥ 1.0 cm) and an FDG-PET scan that demonstrated positive lesion(s) (for FDG avid lymphomas only).

In addition, patients needed to have an ECOG performance status 0, 1, or 2, adequate blood values, to be at least 4 weeks/ 5 half-lives (whichever is shorter except any anti-CD20 mAb or BTKi) from last dose of non-investigational systemic chemotherapy or antineoplastic agents, except for prior chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy from which 30 days must pass prior to first GEN3013 administration. Patients also had to have lymphocyte counts $< 5 \times 10^9/L$ (for MCL: $< 50 \times 10^9/L$).

The main exclusion criteria were:

- Primary central nervous system (CNS) lymphoma or CNS involvement by lymphoma at screening as confirmed by mandatory MRI/CT scan (brain) and, if clinically indicated, by lumbar puncture.
- Known past or current malignancy other than inclusion diagnosis, except for:
 - Cervical carcinoma of Stage 1B or less.
 - Non-invasive basal cell or squamous cell skin carcinoma.
 - Non-invasive, superficial bladder cancer.
 - Prostate cancer with a current PSA level < 0.1 ng/mL.
 - Any curable cancer with a complete response (CR) of > 2 years duration
- AST, and/or ALT $> 3x$ upper limit of normal, total bilirubin $> 1.5x$ upper limit of normal, unless bilirubin rise is due to Gilbert's, syndrome or of non-hepatic origin, Estimated GFR < 45 mL/min/1.73m²
- Any prior therapy with an investigational bispecific antibody targeting CD3 and CD20
- Eligible for curative intensive salvage therapy followed by high dose chemotherapy with HSCT rescue
- Autologous HSCT within 100 days prior to first GEN3013 administration, or any prior allogeneic HSCT or solid organ transplantation

Comorbidities such as active hepatitis B or ongoing hepatitis C infection, known HIV infection, seizure disorder requiring therapy, chronic ongoing infectious diseases (or 2 weeks prior to the first dose of GEN3013), known clinically significant cardiac disease, auto-immune disease requiring permanent immunosuppression, or a contraindication to all uric acid lowering agents.

Liite 3. EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aNHL-kohortin ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (4, taulukko 16).

	aNHL-kohortti		
	DLBCL (n = 139)	Muut alaryhmät (n = 18)	Yhteensä (n = 157)
Ikä, vuosia			
Mediaani (vaihteluväli)	66,0 (22–83)	55,5 (20–74)	64,0 (20–83)
Ikä kategorisoituna, n (%)			
<65-vuotiaat	66 (47,5 %)	14 (77,8 %)	80 (51,0 %)
65 – <75-vuotiaat	44 (31,7 %)	4 (22,2 %)	48 (30,6 %)
≥75-vuotiaat	29 (20,9 %)	0	29 (18,5 %)
Sukupuoli (syntymässä), n (%)			
Mies	85 (61,2 %)	9 (50,0 %)	94 (59,9 %)
Nainen	54 (38,8 %)	9 (50,0 %)	63 (40,1 %)
Etnisyys, n (%)			
Valkoinen	84 (60,4 %)	12 (66,7 %)	96 (61,1 %)
Aasialainen	27 (19,4 %)	3 (16,7 %)	30 (19,1 %)
Muu	5 (3,6 %)	2 (11,1 %)	7 (4,5 %)
Ei raportoitu ^a	23 (16,5 %)	1 (5,6 %)	24 (15,3 %)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)			
0	67 (48,2 %)	7 (38,9 %)	74 (47,1 %)
1	67 (48,2 %)	11 (61,1 %)	78 (49,7 %)
2	5 (3,6 %)	0	5 (3,2 %)
Lymfoomatyyppi tutkimuksen alkaessa			
DLBCL	139 (100 %)	0	139 (88,5 %)
De novo	97 (69,8 %)	-	97 (61,8 %)
Indolentista lymfoomasta muuntunut	40 (28,8 %)	-	40 (25,5 %)
HGBCL	0	9 (50,0 %)	9 (5,7 %)
PMBCL	0	4 (22,2 %)	4 (2,5 %)
3B-asteen FL	0	5 (27,8 %)	5 (3,2 %)
DLBCL-solujen alkuperä ^b			
GC	65 (46,8 %)	0	65 (41,4 %)
ABC/ei-GC	56 (40,3 %)	0	56 (35,7 %)
Tuntematon	18 (12,9 %)	0	18 (11,5 %)
Tietoa ei saatavilla	0	18 (100 %)	18 (11,5 %)
Aika diagnoosista hoidon ensimmäiseen epkoritamabi-annokseen, vuosia ^c			
Mediaani (vaihteluväli)	1,6 (0,0–28,4)	1,9 (0,4–8,2)	1,6 (0,0–28,4)
MYC-, BCL2- ja/tai BCL6-geenien uudelleenjärjestymät, n (%)			
Määritetty	88	11	99

	aNHL-kohortti		
	DLBCL (n = 139)	Muut alaryhmät (n = 18)	Yhteensä (n = 157)
"Double-hit"	11 (12,5 %)	1 (9,1 %)	12 (12,1 %)
"Triple-hit"	1 (1,1 %)	0	1 (1,0 %)
Muu	76 (86,4 %)	10 (90,9 %)	86 (86,9 %)
IPI (tutkimuksen alkaessa), n (%)			
0–2	55 (39,6 %)	0	55 (35,0 %)
≥3	82 (59,0 %)	0	82 (52,2 %)
Tuntematon	2 (1,4 %)	0	2 (1,3 %)
Tietoa ei saatavilla	0	18 (100 %)	18 (11,5 %)

ABC: aktivoitu B-solu, **aNHL:** aggressiivinen non-Hodgkin-lymfooma, **DLBCL:** diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma), **ECOG:** Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **FL:** follikulaarinen lymfooma, **GC:** itukeskussoluperäinen B-solu (germinal centre B-cell), **HGBCL:** korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma (high-grade B-cell lymphoma), **IPI:** International Prognostic Index, **PMBCL:** primaarinen välikarsina B-solulymfooma (primary mediastinal large B-cell lymphoma)

^a Ei raportoitu Yhdysvaltojen ulkopuolella.

^b Tulokset paikallisten laboratoriodien analyysien mukaan, mikäli saatavilla hoitohistoriasta.

^c Kahdella potilaalla sairaus muuntui follikulaarisesta lymfoomasta DLBCL:ksi ja heidän DLBCL-diagnoosistaan epkoritamabi-annokseen kului 0,02 ja 0,04 vuotta.

Liite 4. EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aNHL-kohortin aiemmat hoitolinjat ennen epkoritamabi-hoitoa (4, taulukko 17).

	aNHL-kohortti		
	DLBCL (n = 139)	Muut alaryhmät (n = 18)	Yhteensä (n = 157)
Aiemmat hoidot			
Aiempi sädehoito	58 (41,7 %)	6 (33,3 %)	64 (40,8 %)
Autologinen HSCT	26 (18,7 %)	5 (27,8 %)	31 (19,7 %)
Uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ASCT:sta	15 (10,8 %)	3 (16,7 %)	18 (11,5 %)
Allogeeninen kantasolusiirto	1 (0,7 %) *	0	1 (0,6 %)
Aiemmat systeemiset hoidot			
Anti-CD20-vasta-ainehoito	139 (100 %)	18 (100 %)	157 (100 %)
Anti-CD19-vasta-ainehoito	7 (5,0 %)	0	7 (4,5 %)
Kemoterapia	139 (100 %)	18 (100 %)	157 (100 %)
Antrasykliinit	137 (98,6 %)	17 (94,4 %)	154 (98,1 %)
Nukleotidi	115 (82,7 %)	17 (94,4 %)	132 (84,1 %)
Topomeraasi-inhibiittori	93 (66,9 %)	17 (94,4 %)	110 (70,1 %)
PI3K-inhibiittori	6 (4,3 %)	0	6 (3,8 %)
BCL2-inhibiittori	3 (2,2 %)	0	3 (1,9 %)
Polatutumabi-vedotiini	13 (9,4 %)	4 (22,2 %)	17 (10,8 %)
CAR-T	53 (38,1 %)	8 (44,4 %)	61 (38,9 %)

	aNHL-kohortti		
	DLBCL (n = 139)	Muut alaryhmät (n = 18)	Yhteensä (n = 157)
Muu	139 (100 %)	18 (100 %)	157 (100 %)
Aiempien lymfoomahoitolinjojen lukumäärä, n (%)			
Mediaani (vaihteluväli)	3,0 (2–11)	4,0 (2–5)	3,0 (2–11)
1	0	0	0
2	41 (29,5 %)	5 (27,8 %)	46 (29,3 %)
3	47 (33,8 %)	3 (16,7 %)	50 (31,8 %)
≥4	51 (36,7 %)	10 (55,6 %)	61 (38,9 %)
Aika edellisen lymfoomahoitolinjan lopusta ensimmäiseen epkoritamabi-annokseen, kuukausia			
Mediaani (vaihteluväli)	2,5 (0–153)	2,4 (1–17)	2,4 (0–153)
Aiempien hoitojen vaste			
Primaarihoitoon reagoimaton ^a	82 (59,0 %)	14 (77,8 %)	96 (61,1 %)
Reagoimaton ≥ 2 aiempaan peräkkäiseen lymfooman hoitolinjaan ^b	104 (74,8 %)	15 (83,3 %)	119 (75,8 %)
Vaste viimeiseen systeemiseen antineoplastiseen hoitoon			
Reagoimaton ^b	114 (82,0 %)	16 (88,9 %)	130 (82,8 %)
Ei vastetta	63 (45,3 %)	11 (61,1 %)	74 (47,1 %)
Uusiutunut 6 kk:n sisällä hoidon lopetuksesta	51 (36,7 %)	5 (27,8 %)	56 (35,7 %)
Uusiutunut ^c	25 (18,0 %)	2 (11,1 %)	27 (17,2 %)

ASCT: autologinen kantasolusiirto (autologous stem cell transplant), **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma), **HSCT:** vertamuodostavan kudoksen kantasolusiirto (hematopoietic stem cell transplant)

^a Potilaan taudin katsotaan olevan primaarihoitoon reagoimaton/vastaamaton, jos hän ei saa vastetta ensilinjan lymfoomahoitoon.

^b Potilaan taudin katsotaan olevan hoitoon reagoimaton, jos hänen tautinsa etenee joko hoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä.

^c Potilaan taudin katsotaan uusiutuneen, jos tauti uusii yli kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä.

* Yksi potilas sai sekä ASCT:n että allogeenisen kantasolusiirron.

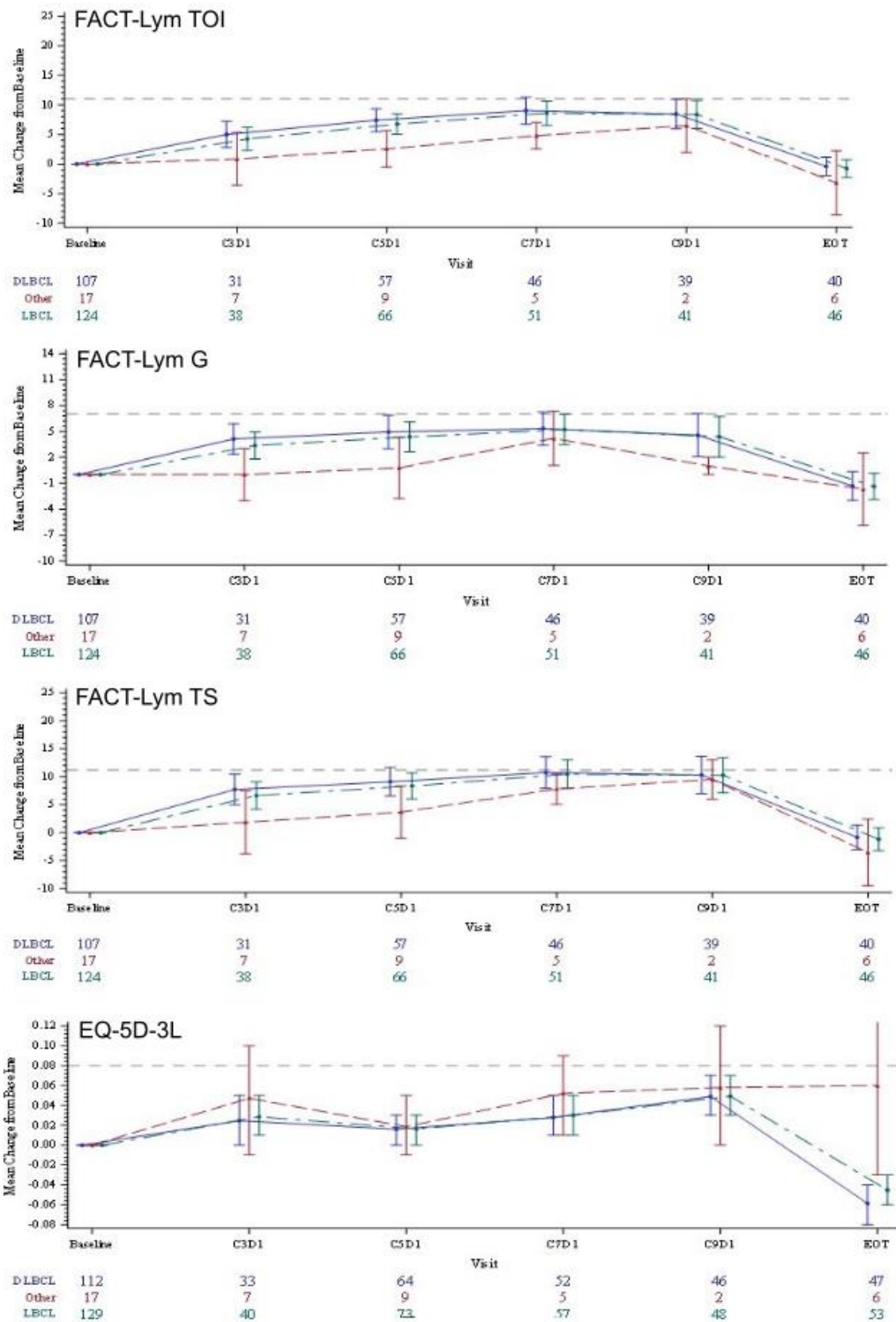
Liite 5. Yhteenveto keskeisistä EPCORE NHL-1 -tutkimuksen tuloksista viimeisen tiedonkeruun katkaisukohtassa (██████████) DLBCL-potilaiden (n = 139) osalta. (lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Päätetapahtuma	
Mediaani seuranta-aika, kuukausia	██████████
Saavutettu vaste, n (%) [95 %:n LV]	
Kokonaisvasteisuus (ORR)	██████████
Täydellinen vaste (CR)	██████████
Paras saavutettu vaste, n (%)	
Täydellinen vaste (CR)	██████████
Osittainen vaste (PR)	██████████

Päätetapahtuma	
Vasteen kesto, kuukausia, mediaani [95 %:n LV]	
Vasteen kesto (DoR)	██████████
Täydellisen vasteen kesto (DoCR)	██████████
Aika vasteen saavuttamiseen, kuukausia, mediaani [vaihteluväli]	
Aika vasteen saavuttamiseen (TTR)	██████████
Aika täydellisen vasteen saavuttamiseen (TTCR)	██████████
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), kuukausia, mediaani [95 %:n LV]	
PFS-mediaani	██████████
Kokonaiselossaoloaika (OS), kuukausia, mediaani [95 %:n LV]	
OS-mediaani	██████████

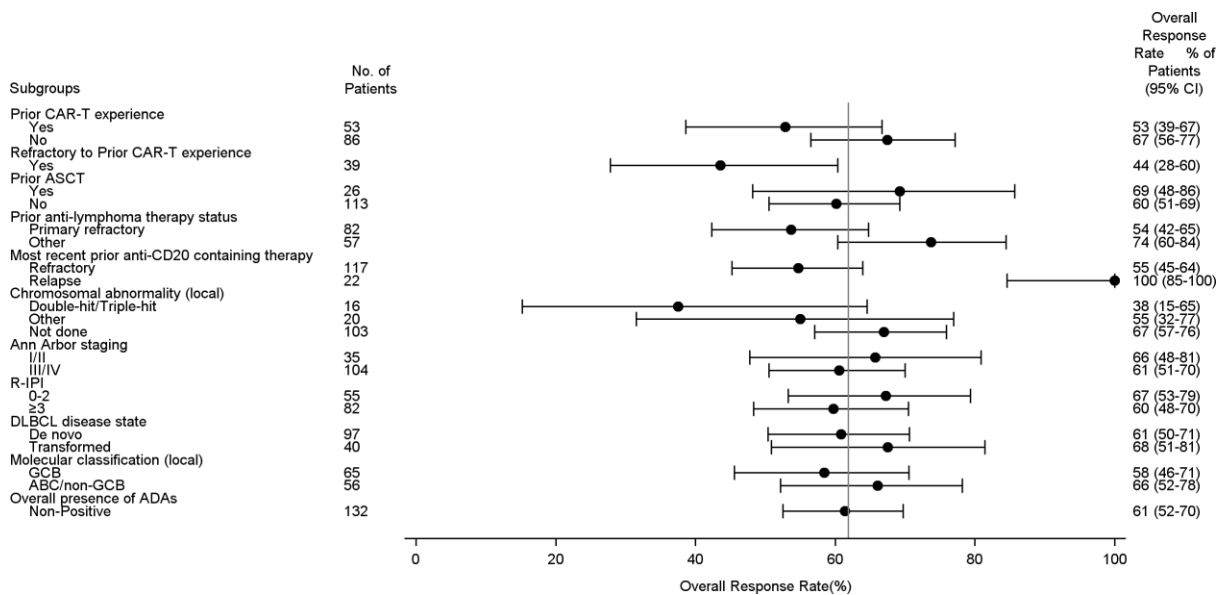
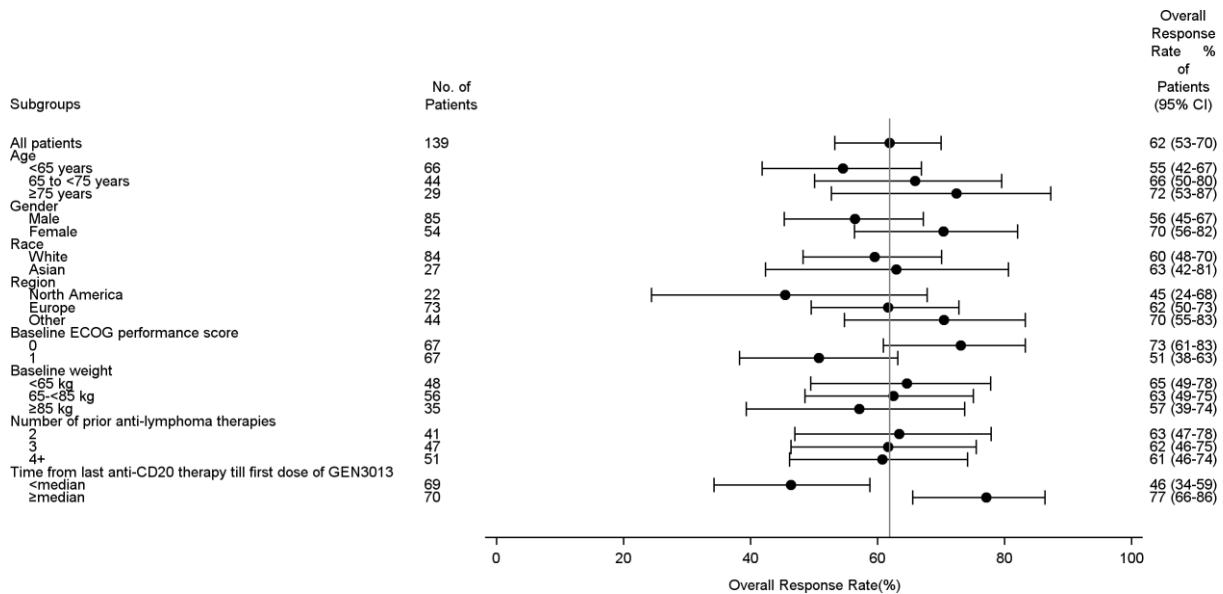
LV: luottamusväli, NR: ei saavutettu (not reached)

Liite 6. Muutokset FACT-Lym ja EQ-5D-3L-mittareiden arvoissa EPCORE NHL-1 -tutkimuksen aNHL-kohortissa ja sen potilasryhmissä (4, kuvio 17).



aNHL: aggressiivinen non-Hodgkin-lymfooma, **C:** sykli (cycle), **D:** päivä (day), **DLBCL:** diffuusi suurisoluiainen B-solulymfooma, **EQ-5D-3L:** 3-tason EQ-5D-mittari, **EOT:** hoidon loppu (end of treatment), **FACT-Lym:** Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma, **G:** yleinen (general), **LBCL:** suurisoluiainen B-solulymfooma, **Lym TS:** Lymphoma Total Score, **TOI:** Trial Outcome Index

Liite 7. Alaryhmäanalyysin tulokset EPCORE NHL-1 -tutkimuksesta aNHL-kohortin DLBCL-potilaiden osalta (tiedonkeruun katkaisukohta 31.1.2022) (4, kuvio 16).



ABC: aktivoitu B-solu, **ADA:** lääkevasta-aine, **ASCT:** autologinen kantasolusiirto; **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma; **ECOG:** syöpäpotilainen suorituskyvyn mittari, **GC:** itukeskussoluperäinen B-solu (germinal centre B-cell), **IPI:** International Prognostic Index

Liite 8. Epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon epäsuorassa vertailussa käytettyjen potilaiden ominaispiirteet (16).

	Ei-kaltaistettu EPCORE NHL-1 (n = 50)	Kaltaistettu EPCORE NHL-1 (n = 21)	ZUMA-1 (n = 101)
Ikä, mediaani (vuosi)	69,0	54,8	58,0
≥ 65-vuotiaat, %	60,0	24,3	23,8
DLBCL (myös tFL), %	100	100	92,1

	Ei-kaltaistettu EPCORE NHL-1 (n = 50)	Kaltaistettu EPCORE NHL-1 (n = 21)	ZUMA-1 (n = 101)
ECOG PS 0-1 vs 2, %	98,0	100	100
Taudinaste III-IV, %	68,0	84,8	85,1
IPI-pisteet \geq 3, %	48,0	31,6	47,5
Aiemmat hoitolinjat (\geq 3 hoitolinjaa), %	52,0	51,9	69,3
Refraktorinen tauti aiemmin, %	36,0	26,3	25,7
Aiempi hoitoresistanssi kahdelle peräkkäiselle hoitolinjalle, %	60,0	54,6	53,5
Refraktorisuus toisen linjan tai jatkohoidolle, %	86,0	81,8	77,2
Taudin uusiutuminen ASCT:n jälkeen (12 kk:n sisällä), %	18,0	21,2	20,8

ASCT: autologinen kantasolusiirto; **DLBCL:** diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma; **ECOG:** syöpäpotilainen suorituskyvyn mittari, **tFL:** transformoitunut follikulaarinen lymfooma

Liite 9. Yleisimmät, vähintään 10 % potilaista hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat EPCORE NHL-1 -tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa (4, taulukko 42).

Yleisimmät haittatapahtumat	EPCORE NHL-1 ^a			
	LBCL-potilaat (n = 167), n (%)		DLBCL-potilaat (n = 148), n (%)	
	Kaikki	Hoitoon liittyvät	Kaikki	Hoitoon liittyvät
Vähintään yksi hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma	166 (99,4 %)	140 (83,8 %)	147 (99,3 %)	124 (83,8 %)
Yleisoireet ja antopaikan reaktiot	109 (65,3 %)	77 (46,1 %)	99 (66,9 %)	69 (46,6 %)
Pistoskohdan reaktio	37 (22,2 %)	37 (22,2 %)	35 (23,6 %)	35 (23,6 %)
Kuume	38 (22,8 %)	19 (11,4 %)	33 (22,3 %)	15 (10,1 %)
Uupumus	41 (24,6 %)	25 (15,0 %)	38 (25,7 %)	23 (15,5 %)
Raajojen turvotus	19 (11,4 %)	3 (1,8 %)	18 (12,2 %)	3 (2,0 %)
Ruoansulatuselimistön häiriöt	105 (62,9 %)	28 (16,8 %)	95 (64,2 %)	26 (17,6 %)
Pahoinvointi	34 (20,4 %)	13 (7,8 %)	32 (21,6 %)	12 (8,1 %)
Ripuli	33 (19,8 %)	8 (4,8 %)	30 (20,3 %)	8 (5,4 %)
Ummetus	20 (12,0 %)	2 (1,2 %)	18 (12,2 %)	2 (1,4 %)
Vatsakipu	23 (13,8 %)	5 (3,0 %)	21 (14,2 %)	4 (2,7 %)
Oksentelu	20 (12,0 %)	3 (1,8 %)	19 (12,8 %)	3 (2,0 %)
Immuunijärjestelmän häiriöt	87 (52,1 %)	84 (50,3 %)	76 (51,4 %)	73 (49,3 %)
Sytokiinioireyhtymä (CRS)	84 (50,3 %)	84 (50,3 %)	73 (49,3 %)	73 (49,3 %)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	63 (37,7 %)	15 (9,0 %)	57 (38,5 %)	13 (8,8 %)
Ruokahalun lasku	19 (11,4 %)	3 (1,8 %)	18 (12,2 %)	3 (2,0 %)
Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt	68 (40,7 %)	45 (26,9 %)	61 (41,2 %)	40 (27,0 %)

Yleisimmät haittatapahtumat	EPCORE NHL-1 ^a			
	LBCL-potilaat (n = 167), n (%)		DLBCL-potilaat (n = 148), n (%)	
	Kaikki	Hoitoon liittyvät	Kaikki	Hoitoon liittyvät
Neutropenia	37 (22,2 %)	30 (18,0 %)	35 (23,6 %)	28 (18,9 %)
Anemia	30 (18,0 %)	10 (6,0 %)	28 (18,9 %)	10 (6,8 %)
Trombosytopenia	22 (13,2 %)	8 (4,8 %)	21 (14,2 %)	8 (5,4 %)
Lihasten ja sidekudoksen häiriöt	62 (37,1 %)	14 (8,4 %)	56 (37,8 %)	11 (7,4 %)
Selkäkipu	18 (10,8 %)	1 (0,6 %)	15 (10,1 %)	0
Hermoston häiriöt	57 (34,1 %)	23 (13,8 %)	49 (33,1 %)	19 (12,8 %)
Päänsärky	21 (12,6 %)	9 (5,4 %)	17 (11,5 %)	6 (4,1 %)
Psykiatriset häiriöt	28 (16,8 %)	3 (1,8 %)	26 (17,6 %)	3 (2,0 %)
Unettomuus	18 (10,8 %)	2 (1,2 %)	16 (10,8 %)	2 (1,4 %)

DLBCL: diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, **LBCL:** suurisoluihin B-solulymfooma

^a Mukana ovat annoksen suurennus- ja hoidon laajennusosien aNHL-kohortin potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia hoitosuosituksen mukaisesti (täysi annos 48 mg).

Liite 10. Vaikeat ja henkeä uhkaavat tai kuoleman aiheuttaneet haittatapahtumat EPCORE NHL-1 -tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa (4, taulukko 43).

Haittatapahtumat	EPCORE NHL-1 ^a , LBCL-potilaat (n = 167), n (%)			
	TEAE		TRAE	
	Aste 3–4, ≥ 5 % potilaista	Kuolemaan johtanut	Aste 3–4, ≥ 2 % potilaista	Kuolemaan johtanut
Potilaat, joilla ≥ 1 tapahtuma	100 (59,9 %)	12 (7,2 %)	47 (28,1 %)	1 (0,6 %)
Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt	46 (27,5 %)	0	27 (16,2 %)	0
Neutropenia	26 (15,6 %)	0	19 (11,4 %)	0
Anemia	17 (10,2 %)	0	4 (2,4 %)	0
Trombosytopenia	10 (6,0 %)	0	3 (1,8 %)	0
Infektiot ja infestaatiot	24 (14,4 %)	4 (2,4 %)		
COVID-19	4 (2,4 %)	2 (1,2 %)		
COVID-19-keuhkokuume	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)		
Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia	0	1 (0,6 %)		
Tutkimukset	22 (13,2 %)	0	8 (4,8 %)	0
Neutrofiilien määrän lasku	10 (6,0 %)	0	6 (3,6 %)	0
Yleisoireet ja antopaikan reaktiot	9 (5,4 %)	2 (1,2 %)		
Yleisvoimien heikkeneminen	0	2 (1,2 %)		
Hermostohäiriöt	6 (3,6 %)	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)

Haittatapahtumat	EPCORE NHL-1 ^a , LBCL-potilaat (n = 167), n (%)			
	TEAE		TRAE	
	Aste 3–4, ≥ 5 % potilaista	Kuolemaan johtanut	Aste 3–4, ≥ 2 % potilaista	Kuolemaan johtanut
ICANS	0	1 (0,6 %)	0	1 (0,6 %)
Tajunnan menetys	0	1 (0,6 %)		
Sydämen toiminnan häiriöt	5 (3,0 %)	1 (0,6 %)		
Sydäninfarkti	0	1 (0,6 %)		
Maksan ja sapen häiriöt	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)		
Hepatotoksisuus	0	1 (0,6 %)		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	5 (3,0 %)	1 (0,6 %)		
Pahanlaatuisen kasvaimen eteneminen	0	1 (0,6 %)		
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	11 (6,6 %)	1 (0,6 %)		
Keuhkoveritulppa	0	1 (0,6 %)		
Immuunijärjestelmän häiriöt			4 (2,4 %)	0
Sytokiinireaktio (CRS)			4 (2,4 %)	0

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

ICANS: neurotoksisuusoireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), **LBCL:** suurisoluisen B-solulymfooma, **TEAE:** hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event), **TRAE:** hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

^a Mukana ovat annoksen suurennus- ja hoidon laajennusosien aNHL-kohortin potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia hoitosuosituksen mukaisesti (täysi annos 48 mg).

Liite 11. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät epkoritamabi-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 5.1.2024. Hakutermit: DLBCL OR Diffuse Large B-cell Lymphoma | Epcoritamab OR Tepkinly OR Epkinly OR GEN3013 | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 11 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 7 tutkimusta, ja 4 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 1): NCT04358458
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 1): NCT06045247
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 2): NCT03625037 ja NCT04542824

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ^a
NCT04663347 (EPCORE NHL-2)	Potilaat, joilla on B-soluperäinen non-Hodgkin-lymfooma	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi monoterapiana tai yhdessä eri SOC-hoitojen kanssa 	662	Annosta rajoittava toksisuus, haittatapahtumien määrä ja kokonaisvasteosuus (ORR)	03/2029
NCT04628494 (EPCORE DLBCL-1)	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, ja jotka eivät ole soveltuvia tai joiden hoito ei ole onnistunut suuriannoksisella kemoterapialla ja autologisella kantasolusiirrolla	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi tutkijan valitsema kemoterapia 	552	Kokonaiselossaoloaika (OS)	12/2024
NCT05660967 (GCT3013-06)	lääkkäät potilaat, joilla äskettäin diagnosoitu DLBCL ja jotka eivät siedä antrasykliinihoitoa	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi epkoritamabi + lenalidomidi 	180	Täydellinen vaste (CR)	03/2025
NCT05578976 (EPCORE DLBCL-2)	Potilaat, joilla äskettäin diagnosoitu DLBCL	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi + R-CHOP R-CHOP 	900	Potilaiden määrä, joilla tauti ei ole edennyt (PFS)	01/2027
NCT05283720 (EPCORE NHL-5)	Potilaat, joilla on non-Hodgkin-lymfooma	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi yhdessä eri antineoplastisten hoitojen kanssa 	394	Potilaiden määrä, joilla annosta rajoittavaa toksisuutta	05/2029
NCT05451810 (EPCORE NHL-6)	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, ja joita on hoidettu vähintään yhdessä hoitolinjassa sekä potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton klassinen follikulaarinen lymfooma	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi 	184	Vähintään asteen 3 CRS:n, ICANS-oireyhtymän tai neurotoksisen haittatapahtuman saaneiden potilaiden määrä.	08/2027
NCT05852717 (HCRN LYM22-565)	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluihin B-solulymfooma	<ul style="list-style-type: none"> epkoritamabi + GDP 	32	Täydellinen vaste (CR)	06/2024

CRS: sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome), **DLBCL:** diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, **GDP:** gemsitabiini deksametasoni ja sisplatiini, **ICANS:** immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, **SOC:** nykyhoitokäytäntö (standard of care)

^a Ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta

Liite 12. Kooste epäsuorien vertailujen tuottamista riskitiheyssuhteista (HR) eri vertailuhoidoilla epkoritamabiin verrattuna (tiedonkeruun katkaisukohta [REDACTED]). (lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Vertailuhoido		PFS		OS	
		HR [95 %:n LV]	p-arvo	HR [95 %:n LV]	p-arvo
Axi-Cel	Kaltaistamaton	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kaltaistettu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
R-GemOx	Kaltaistamaton	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kaltaistettu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Axi-Cel: Axi-Cel: aksikaptageenisiloleuseeli, **HR:** riskitiheyssuhde (hazard ratio), **LV:** luottamusväli, **OS:** kokonaiselossaoloaika (overall survival), **PFS:** etenemismvapaa elossaoloaika (progression-free survival), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kemoimmunoterapiahoito

Liite 13. Myyntiluvan haltijan mallissa käyttämien kokonaiselossaoloaika (OS)-jakaumien ekstrapolaatiot ja niiden tulokset. (lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Liitetaulukko 13a. OS-käyrien ekstrapolaatioiden mallinnuskriteerien tulokset (AIC ja BIC) sekä saadut OS-arvot eri aikapisteissä.

Jakauma	AIC	BIC	OS (%)						
			Mediaani (kk)	12 kk	24 kk	48 kk	60 kk	120 kk	180 kk
Epkoritamabi-hoidon potilaat (ZUMA-1-tutkimukseen kaltaistettu potilaspopulaatio)									
Havaittu			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Eksponentiaalinen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Yleistetty gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertz	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistinen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normaali	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibull	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epkoritamabi-hoidon potilaat (SCHOLAR-1-tutkimukseen kaltaistettu potilaspopulaatio)									
Havaittu			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Eksponentiaalinen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Yleistetty gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertz	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistinen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normaali	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibull	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Axi-Cel-potilaat (ZUMA-1-tutkimuksen digitalisoitujen potilasaineistojen pohjalta)									

Jakauma	AIC	BIC	OS (%)						
			Mediaani (kk)	12 kk	24 kk	48 kk	60 kk	120 kk	180 kk
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Kemoimmunoterapiapotilaat (SCHOLAR-1-tutkimuksen digitalisoitujen potilasaineistojen pohjalta)									
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AIC: Akaiken informaatiokriteeri, **BIC:** Bayesiläinen informaatiokriteeri, **OS:** kokonaiselossaoloaika (overall survival)



Liitekuvio 13b. Pitkän aikavälin OS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla epkoritamabin ZUMA-1-tutkimuksen mukaisesti kaltaistetulle populaatiolle.



Liitekuvio 13c. Pitkän aikavälin OS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla epkoritamabin SCHOLAR-1-tutkimuksen mukaisesti kaltaistetulle populaatiolle.



Liitekuvio 13d. Pitkän aikavälin OS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla ZUMA-1-tutkimuksen digitalisoitujen potilasaineistojen pohjalta Axi-Cel-potilaille.



Liitekuvio 13e. Pitkän aikavälin OS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla SCHOLAR-1-tutkimuksen digitalisoitujen potilasaineistojen pohjalta kemoimmunoterapiapotilaille.

Liite 14. Myyntiluvan haltijan mallissa käyttämien etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)-jakaumien ekstrapolaatiot ja niiden tulokset. (lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Liitetaulukko 14a. PFS-käyrien ekstrapolaatioiden mallinnuskriteerien tulokset (AIC ja BIC) sekä saadut PFS-arvot eri aikapisteissä.

Jakauma	AIC	BIC	PFS (%)						
			Mediaani (kk)	12 kk	24 kk	48 kk	60 kk	120 kk	180 kk
Epkoritamabi-hoidon potilaat (ZUMA-1-tutkimukseen kaltaistettu potilaspopulaatio)									
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Epkoritamabi-hoidon potilaat (SCHOLAR-1-tutkimukseen kaltaistettu potilaspopulaatio)									
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Jakauma	AIC	BIC	PFS (%)						
			Mediaani (kk)	12 kk	24 kk	48 kk	60 kk	120 kk	180 kk
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Axi-Cel-potilaat (ZUMA-1-tutkimuksen digitalisoitujen potilasaineistojen pohjalta)									
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AIC: Akaiken informaatiokriteeri, **BIC:** Bayesiläinen informaatiokriteeri, **PFS:** etenemismvapaa elossaoloaika (progression-free survival)



Liitekuvio 14b. Pitkän aikavälin PFS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla epkoritamabin ZUMA-1-tutkimuksen mukaisesti kaltaistetulle populaatiolle.



Liitekuvio 14c. Pitkän aikavälin PFS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla epkoritamabin SCHOLAR-1-tutkimuksen mukaisesti kaltaistetulle populaatiolle.



Liitekuvio 14d. Pitkän aikavälin PFS-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla ZUMA-1-tutkimuksen digitalisoitujen potilasaineistojen pohjalta Axi-Cel-potilaille.

Liite 15. Myyntiluvan haltijan mallissa käyttämien aika hoidon lopettamiseen (TTD)-jakaumien ekstrapolaatiot ja niiden tulokset. (lähde: myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Liitetaulukko 15a. TTD-käyrien ekstrapolaatioiden mallinnuskriteerien tulokset (AIC ja BIC) sekä saadut TTD-arvot eri aikapisteissä.

Jakauma	AIC	BIC	TTD (%)						
			Mediaani (kk)	12 kk	24 kk	48 kk	60 kk	120 kk	180 kk
Epkoritamabi-hoidon potilaat (ZUMA-1-tutkimukseen kaltaistettu potilaspopulaatio)									
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Epkoritamabi-hoidon potilaat (SCHOLAR-1-tutkimukseen kaltaistettu potilaspopulaatio)									
Havaittu			■	■	■	■	■	■	■
Eksponentiaalinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Yleistetty gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AIC: Akaiken informaatiokriteeri, **BIC:** Bayesiläinen informaatiokriteeri, **TTD:** aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)



Liitekuvio 15b. Pitkän aikavälin TTD-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla epkoritamabin ZUMA-1-tutkimuksen mukaisesti kaltaistetulle populaatiolle.



Liitekuvio 15c. Pitkän aikavälin TTD-käyrän ekstrapolaatiot eri jakaumilla epkoritamabin SCHOLAR-1-tutkimuksen mukaisesti kaltaistetulle populaatiolle.

Liite 16. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut asteen 3–4 hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista ja niiden esiintyvyys sekä niistä aiheutuvat utiliteetin laskut ja kustannukset.

Haittatapahtuma	Esiintyvyys, % ^a			Utiliteetin lasku (SE)	Kustannus (SE), €	Lähde
	Epkoritamabi	R-GemOx	Axi-Cel			
Anemia	██████	17,90 %	0,00 %	0,25 (0,025)	276,42 (27,64)	(30–32)
B-soluaplasia	██████	0,00 %	11,00 %	0 (0)	15 069,11 (1 506,91)	(33,34) ^b
Sytokiinioireyhtymä	██████	0,00 %	13,00 %	0,772 (0,077)	15 467,81 (1 546,78)	(28,33,35)
Kuumeinen neutropenia	██████	12,80 %	0,00 %	0,15 (0,015)	276,42 (27,64)	(32,33)
Hypokalemia	██████	2,60 %	0,00 %	0,09 (0,009)	218,26 (21,83)	(32,36)
ICANS	██████	0,00 %	28,00 %	0,772 (0,077)	123,00 (12,30)	(37) ^c
Leukopenia	██████	7,70 %	0,00 %	0,2 (0,02)	276,42 (27,64)	(31,32)
Lymfopenia	██████	0,00 %	0,00 %	0,09 (0,009)	276,42 (27,64)	(32,36)
Neutropenia	██████	33,30 %	0,00 %	0,09 (0,009)	276,42 (27,64)	(31,32)
Neutrofiilien määrän lasku	██████	0,00 %	0,00 %	0,09 (0,009)	276,42 (27,64)	(32) ^d
Keuhkokuume	██████	2,60 %	0,00 %	0,2 (0,02)	3,187,28 (318,73)	(31–33)
Ihottuma	██████	7,70 %	0,00 %	0,25 (0,025)	171,30 (17,13)	(32) ^e
Trombosytopenia	██████	23,10 %	0,00 %	0,11 (0,011)	276,42 (27,64)	(31,32)

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **ICANS:** neurotoksisuusoireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito, **SE:** keskirvirhe (standard error)

^a Lähteet eri hoitojen esiintyvyydelle: epkoritamabi (myyntiluvan haltijan toimittama aineisto, jossa tiedonkeruun leikkauspiste ██████), R-GemOx (31) ja Axi-Cel (33).

^b B-soluaplasiaassa vain asteen 1–2 haittatapahtumia, mutta ennakoitu johtavan sairaalahoitoon ja kalliisiin hoitoihin. Perusanalyysissä hoidon kustannukset perustuvat 12 kuukauden immunoglobuliinihoitoon.

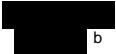
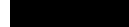
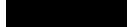
^c Utiliteetin laskun oletettu olevan sama kuin sytokiinioireyhtymällä. Hoidon kustannukset perustuvat Axi-Celn valmisteyhteenvedossa kuvailtuihin hoitoihin, joiden oletetaan tapahtuvan CAR-T-hoitoon kuuluvan sairaalajakson aikana.

^d Utiliteetin laskun oletettu olevan sama kuin neutropenialla.

^e Utiliteetin laskun oletettu olevan sama kuin anemialla.

Liite 17. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

Liitetaulukko 17a. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä lääkekustannuksia.

Hoito	Valmiste	Annosaikataulu	Hoidon kesto	Pakkaus			Kustannus/ valmiste, €	Kustannus/ Hoito, €
				Vahvuus	Pakkaus- koko	Hinta, € ^a		
Epkoritamabi		S1: epkoritamabia 0,16 mg päivänä 1, 0,8 mg päivänä 8, 48 mg päivinä 15 ja 22 S2–3: epkoritamabia 48 mg päivinä 1, 8, 15 ja 22 S4–9: epkoritamabia 48 mg päivinä 1 ja 15 S10 alkaen: epkoritamabia 48 mg päivänä 1	 ^b	4 mg	1	563,16		
				48 mg	1	6 757,90		
CAR-T	Axi-Cel	Kertahoito	Kertahoito	-	-	-	327 000,00	327 000,00
	Tisa-Cel	Kertahoito	Kertahoito	-	-	-	320 000,00	320 000,00
R-GemOx	Rituksimabi	S1–6: 375 mg/m ² syklin 1. päivänä	6 sykliä	100 mg	2x10 ml	394,75	8 289,72	8 976,60
				500 mg	1x50 ml	986,87		
	Gemsitabiini	S1–6: 1 000 mg/m ² syklin 1. päivänä	6 sykliä	100 mg/ml	15 ml	24,99	299,88	
	Oksaliplatiini	S1–6: 85 mg/m ² syklin 1. päivänä	6 sykliä	5 mg/ml	20 ml	32,25	387,00	
Pola-BR	Polatutsumabi-vedotiini	S1–6: 1,8 mg/kg 21 päivän välein	6 sykliä	30 mg	1	2 014,29	56 400,00	65 809,19
				140 mg	1	9 400,00		
	Rituksimabi	S1–6: 375 mg/m ² syklin 1. päivänä	6 sykliä	100 mg	2x10 ml	394,75	8 289,72	
				500 mg	1x50 ml	986,87		
	Bendamustiini	S1–6: 90 mg/m ² syklin 1. ja 2. päivänä	6 sykliä	2,5 mg/ml	20x25 mg	203,86	1 119,47	
2,5 mg/ml				100 mg	156,00			
Lonkastuksimabi-tesiriini		S1–2: 0,15 mg/kg 21 päivän välein S3 alkaen: 0,075 mg/kg 21 päivän välein	Keskimäärin 4,6 sykliä	10 mg	1	15 750,00	94 500,00	94 500,00

Axi-Cel: aksikaptageenisiloleuseeli, **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä, **S:** sykli, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

^a Lähteenä Taksa 15.11.2023 muille paitsi epkoritamabille (myyntiluvan haltijan ilmoittama) ja lonkastuksimabi-tesiriini (Fimean raportti).

^b Vastaa  annosta.

Liitetaulukko 17b. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä seurantakustannuksia säännöllisesti annosteltaville valmisteille.

Terveysthuollon resurssi	Kustannus (€)	Lähde	Hoito, lukumäärä/sykli		Lisätietoja
			Epkoritamabi	R-GemOx	
Ensimmäinen sykli					
Hoitajakäynti	72	(38)	1	-	Potilaan neuvonta
Laboratoriotutkimukset	310,5 ^a		1	1	Kreatiniini, lymfosyytit (CD4), , laktaatti-dehydrogenaasi, BI immunoglobuliini (IgG)
Sairaalahoito	3 113,6	(32,39)	-	1 päivä ^b	Kustannuksesta poistettu IV-hoidon annostelukustannukset (3 412,58–298,96)
Joka sykli					
Syöpälääkärikäynti	410,71	(32)	1	0,7	R-GemOx-hoidettavista 70 % tapaa syöpälääkärin ennen hoitoa
Hoitajakäynti	72	(38)	-	0,3	R-GemOx-hoidettavista 30 % tapaa vain hoitajan ennen hoitoa
Hoitopuhelu	60	(38)	-	1,25	R-GemOx-hoidettavista 50 %:lla on 2–3 hoitopuhelua per sykli
Laboratoriotutkimukset	20,2		1	1	Perusverenkuva, neutrofiilit, nestetasapainotutkimus (Na, K, Krea) ja R-GemOx-hoidettavilla lisäksi perusverenkuva 2–3 kertaa per hoitosykli
Tietokonetomografia	438	(40)	0,37 ^c	0,37 ^c	2–3 kuukauden välein
Koko kehon PET/CT	1 649	(40)	0,37 ^c	0,37 ^c	2–3 kuukauden välein

R-GemOx: rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä

^a Ensimmäisen syklin laboratoriotutkimuksiin eivät kuulu joka syklillä tapahtuvat sairautteen liittyvät rutiinitutkimukset.

^b Perustuu asiantuntijan arvioon, jonka mukaan potilas saa todennäköisesti polikliinistä hoitoa ensimmäistä sykliä lukuun ottamatta.

^c 4,8 / 365,25 × 28 (jossa 4,8 on kuvantamisten määrä vuodessa [12/2,5])

Liitetaulukko 17c. CART-T-hoidoille käytettyjä annostelu- ja seurantakustannuksia myyntiluvan haltijan mallissa. Luvut perustuvat lähteiden lisäksi asiantuntija-arvioon.

Terveysthuollon resurssi	Kustannus/ tapahtuma (€)	Lähde	Lisätietoja
Annostelukustannukset			
Sairaalahoito	3 412,58	(32)	Kesto 14 päivää: 3 412,58 € × 14
Tehohoito	2 203,78	(32)	Kesto 2–3 päivää, 50 %:lle potilaista: 2 203,78 € × 2,5 × 0,5
Esihoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoido)	1 474,44	(28)	
Yhteensä	52 005,34		

Terveysthuollon resurssi	Kustannus/ tapahtuma (€)	Lähde	Lisätietoja
Seurantakustannukset			
Hoitopuhelu	60	(41)	Ensimmäisenä 14 päivänä hoidon jälkeen: 60 € x 14
Laboratoriotutkimukset	288,9	(40,42)	Hoitoa edeltävät tutkimukset sis. perusverenkuva, Diffi, CRP, Krea, Alb, Kalium, Natrium, ALAT, ASAT, AFOS, Bil, Ca, Uraat, LDH, Gluk, APTT, INR, Fibrinogeeni, Ferrit, IgG, EBVNH, CMVNH, P-VRAb-O, B-XKoe, U-KemSeul, U-BaktVi ja EKG
Toimenpiteet	319	(43)	Hoitoa edeltävä sydämen kaikukuvaus
Yhteensä	1 615,9		

Liitetaulukko 17d. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä seurantakustannuksia.

Terveysthuollon resurssi	Kustannus/ tapahtuma (€)	Lähde	Resurssin käyttö/sykli	
			PF	PD
Syöpälääkärikäynti	410,71	(32)	0,13	1,33
Laboratoriotutkimukset ^a	20,60	(42)	0,13	1,33
Keuhkokuva	32,00	(40)	0,09	-
Vatsan ultraäänitutkimus	75,00	(40)	0,04	-
Tietokonetomografia	438,00	(40)	0,04	-

PF: tauti ei ole edennyt (progression free), **PD:** edennyt tauti (progressed disease)

^a Sisältää: täydellinen verenkuva, laktaattidehydrogenaasi, uraatti, maksan toimintakokeet

Liitetaulukko 17e. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kertaluontoisia seurantakustannuksia, jotka kertyvät potilaan siirtyessä mallissa edenneen taudin tilaan (post-progression) tai kuolemaan (death).

Terveysthuollon resurssi	Kustannus/siirtymä (€)	Lähde	Potilaiden osuus
Taudin eteneminen			
Geriatrinen arviointi	315,91	(32)	20 %
Kotihoidon käynti	39,13	(32)	50 %
Näytteenotto ja luuydintutkimus	1 837,40 ^a	(32)	100 %
Laskimoportin asennus	1 010,00	(44)	50 %
Sydämen kaikukuvaus	319,00	(43)	100 %
Laboratoriotutkimukset ^b	20,60	(42)	100 %
Saattohoito			
Saattohoito	14 656,43	(45)	100 %

^a 20% laparoskopia: 2 843,34 €, 60% Imusolmukebiopsia: 1 460,91 €, 20% CT-ohjattu biopsia: 1 460,91 €

^b Sisältää: täydellinen verenkuva, laktaattidehydrogenaasi, uraatti, maksan toimintakokeet

Liitetaulukko 17f. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin (skenaarioanalyysissä) jatkohoidosta aiheutuvat kustannukset.

Jatkohoito	Kustannus/annos (€)	Annos/sykli	Hoidon kesto	Lähde
Sädehoito	166,90	1	5,5	(32)

Liite 18. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon (Axi-Cel)							
Epkoritamabi	████	████	████	-	-	-	-
Axi-Cel	████	████	████	████	████	████	████
Epkoritamabi verrattuna kemoimmunoterapiaan (R-GemOx)							
Epkoritamabi	████	████	████	-	-	-	-
R-GemOx	████	████	████	████	████	████	████

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito

Liite 19. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tuloksia.

Skenaario	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER (€/QALY)
Epkoritamabi verrattuna Pola-BR			
Vertailuhoito: Pola-BR	████	████	████
Epkoritamabi verrattuna lonkastuksimabi-tesiriini			
Vertailuhoito: Lonkastuksimabi-tesiriini	████	████	████
Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon (Tisa-Cel)			
Vertailuhoito: Tisa-Cel Vertailu: muokkaamaton vertailu, vertailuhoito johdettu HR:stä	████	████	████
Epkoritamabi verrattuna CAR-T-hoitoon (Axi-Cel)			
<u>Perusanalyysi</u>	████	████	████
Vertailu: muokkaamaton vertailu, vertailuhoito johdettu HR:stä	████	████	████
Diskonttokorko: 0 %	████	████	████
Aikahorisontti: 15 vuotta	████	████	████
Aikahorisontti: 30 vuotta	████	████	████
Remission aikaraja: 1 vuosi	████	████	████
Remission aikaraja: 3 vuosi	████	████	████
Jatkohoidon kustannukset: 15 % potilaista saa sädehoitoa	████	████	████

Epkoritamabin PFS-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin OS-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin OS-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin OS-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin TTD-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin TTD-jakauma: ██████████ ██████████	██████████	██████	██████████
Utiliteetti: utiliteetit perustuvat aiempiin NICE-julkaisuihin (ZUMA-1)	██████████	██████	██████████
B-soluaplasia: hoidon kesto 5 vuotta (kustannukset 75 345,60 €)	██████████	██████	██████████
Tehohoito: Axi-Cel-hoitoa saavat eivät tarvitse tehohoitoa	██████████	██████	██████████
Epkoritamabi verrattuna kemoimmunoterapia (R-GemOx)			
Perusanalyysi	██████████	██████	██████████
Vertailu: muokkaamaton vertailu, vertailuhoito johdettu HR:stä	██████████	██████	██████████
Diskonttokorko: 0 %	██████████	██████	██████████
Aikahorisontti: 15 vuotta	██████████	██████	██████████
Aikahorisontti: 30 vuotta	██████████	██████	██████████
Remission aikaraja: 1 vuosi	██████████	██████	██████████
Remission aikaraja: 3 vuosi	██████████	██████	██████████
Jatkohoidon kustannukset: 15 % potilaista saa sädehoitoa	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin PFS-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin OS-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Epkoritamabin TTD-jakauma: ██████████	██████████	██████	██████████
Utiliteetti: utiliteetit perustuvat aiempiin NICE-julkaisuihin (ZUMA-1)	██████████	██████	██████████
B-soluaplasia: hoidon kesto 5 vuotta (kustannukset 75 345,60 €)	██████████	██████	██████████

Axi-Cel: aksikabtagenisiloleuseeli, **HR:** riskitehyssuhde (hazard ratio), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **OS:** kokonaiselossaoloaika, **PFS:** etenemisvapaa elossaoloaika, **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoito, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli, **TTD:** aika hoidon lopettamiseen

Liite 20. Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysien tuloksia epkoritamabin ja Axi-Cel-hoidon vertailusta.



Liitekuvio 20a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 20b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 20c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

Liite 21. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia epkoritamabin ja kemoimmunoterapian vertailusta.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 21a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 21b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 21c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

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

ISBN 978-952-7299-67-8

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