

# Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
2/2024

## Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 2/2024

Julkaisuajankohta helmikuu/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 978-952-7299-59-3  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

### Arviointiryhmä

#### **Pia Nousiainen**

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

#### **Minttu Kokko**

TtK  
Tutkija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

#### **Jarno Kotajärvi**

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

### Kliininen asiantuntija

#### **Karri Penttilä**

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

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

<b>Tiivistelmä</b> .....	<b>5</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>11</b>
<b>Lyhenteet</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma</b> .....	<b>17</b>
2.1 Diffuusi suurisoluihin B-solulyymfooma.....	17
2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoidossa....	17
2.3 Glofitamabi .....	18
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit.....	19
<b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>20</b>
3.1 Glofitamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	20
3.1.1 NP30179-tutkimus.....	21
3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat .....	23
3.2 Glofitamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	24
3.2.1 Kokonaisvasteisuus (ORR) ja vasteen kesto (DoR) .....	24
3.2.2 Eloisaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) .....	25
3.2.3 Kokonaiselossaoloaika.....	26
3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	27
3.3 Alaryhmäanalyysit .....	28
3.4 Epäsuora vertailu.....	29
3.4.1 Naiivi vertailu .....	29
3.4.2 Bendamustiini-rituksimabi .....	30
3.4.3 Yescarta .....	31
3.4.4 Kymriah .....	32
3.4.5 Polatutumabi-vedotiini + bendamustiini-rituksimabi.....	34
3.4.6 Fimean kommentit.....	34
3.5 Turvallisuus .....	36
3.5.1 Hoidon lopettamiseen, hoidon keskeytykseen tai annoksen muuttamiseen johtaneet haittatapahtumat.....	37
3.5.2 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet tapahtumat .....	37
3.5.3 Vakavat haittatapahtumat (SAE) ja asteen 3–4 haittatapahtumat.....	37
3.5.4 Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....	38
3.6 Meneillään olevat tutkimukset .....	39
3.7 Pohdinta .....	40
<b>4 Kustannusvaikuttavuus</b> .....	<b>42</b>
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	42
4.1.1 Vertailuhoidot .....	43
4.1.2 Mallin rakenne .....	43
4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto .....	44

4.1.4	Mallissa huomioidut haittatapahtumat .....	47
4.1.5	Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	47
4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset .....	48
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	49
4.2.1	Perusanalyysin tulokset.....	49
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit .....	50
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 50	
4.4	Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi .....	52
4.4.1	Fimean perusanalyysin tulokset .....	52
4.4.2	Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit.....	53
4.5	Pohdinta .....	54
<b>5</b>	<b>Kustannukset ja budjettivaikutus.....</b>	<b>57</b>
5.1	Potilasmääräarvio .....	57
5.2	Potilaskohtaiset kustannukset .....	58
5.3	Budjettivaikutukset.....	58
5.4	Pohdinta .....	59
<b>6</b>	<b>Johtopäätökset .....</b>	<b>60</b>
	<b>Lähteet.....</b>	<b>61</b>
	<b>Liitteet.....</b>	<b>65</b>

# Tiivistelmä

**Nousiainen P, Kokko M, Kotajärvi J. Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 2/2024. 119 s. ISBN 978-952-7299-59-3.**

**Avainsanat:** Glofitamabi, diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma

Tämä arviointi käsittelee glofitamabin (kauppanimeltään Columvi) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa. Glofitamabi on täysipitkä humanisoitu bispesifinen CD20- ja CD3-vasta-aine ja sitä on tutkittu tässä käyttöaiheessa pääosin yhdessä faasin I/II avoimessa, monikansallisessa ja yksihaaraisessa NP30179-tutkimuksessa. Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointikomitean arvioima täydellisen vasteen (CR) osuus. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat tutkijan arvioimana täydellisen vasteen osuus, kokonaisvasteosuus (ORR), kokonaisvasteen kesto (DoR) ja täydellisen vasteen kesto (DoCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) sekä aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR) ja aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR).

NP30179-tutkimuksen D3-kohortissa oli 108 potilasta ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (kohortit D2S2, D3 ja D5) 155 potilasta. Täydellisen vasteen sai D3-kohortissa 38 (35,2 %) potilasta ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 62 (40,0 %) potilasta. Kokonaisvasteosuus oli 50 % D3-kohortissa ja 51,6 % yhdistetyssä turvallisuuskohortissa. Vasteen saavuttaminen kesti molemmissa kohorteissa 42 päivää. Kokonaisvasteen keston mediaani oli D3-kohortissa 14,4 kuukautta ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 16,8 kuukautta. Täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu tiedonkeruun katkaisussa (15.6.2022). PFS:n mediaani oli 3,7 kuukautta D3-kohortissa ja 4,9 kuukautta yhdistetyssä turvallisuuskohortissa. D3-kohortin OS-mediaani oli 8,9 kuukautta ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 12,0 kuukautta.

Elämänlaatua tutkittiin NP30179-tutkimuksessa EORTC-QLQ-C30- ja FACT-Lym-mittareilla. Kyselyihin vastasi pieni osuus potilaista ja niiden tulokset olivat epä johdonmukaisia.

Tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä täydellisen vasteen osuudet olivat pääosin samankaltaisia ennalta määritellyissä ryhmissä. Myös vaikeasti hoidettavat potilasryhmät, kuten aikaisemmalle CAR-T-hoidolle refraktoriset potilaat, autologisen kantasolusiirron aiemmin saaneet potilaat ja viimeisimmälle hoitolinjalle refraktoriset potilaat saivat samankaltaisia vasteita kuin muut kohortin potilaat.

NP30179-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus, joten myyntiluvan haltija vertasi glofitamabia epäsuorilla vertailuilla BR-, Pola-BR-, Yescarta- ja Kymriah-hoitoihin. Epäsuorien vertailujen OS- ja PFS-tulosten perusteella glofitamabi-hoito oli hieman tehokkaampi verrattuna BR-, Pola-BR- ja Kymriah-hoitoihin. Yescarta-hoito oli parempi glofitamabi-hoitoon verrattuna. Täydellisen vasteen osalta painotetun vertailun tulokset olivat glofitamabilla paremmat BR-Pola-BR- Kymriah-hoitoihin verrattuna ja huonommat Yescarta-hoitoon verrattuna. Fimean näkemyksen mukaan epäsuorien vertailujen tuloksiin liittyy epävarmuutta. Fimean toteuttamien naiivien vertailujen perusteella, joissa ei pyritty huomioimaan potilasjoukkojen erilaisuutta, vertailujen hoitojen PFS- ja OS-tulokset olivat samankaltaisia.

NP30179-tutkimuksen aikana yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (15.6.2022 mennessä) kuoli 81 potilasta (52,6 %). Näistä 61 potilaalla (75,3 %) kuolinsyy oli taudin eteneminen. Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Glofitamabi-hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni 91 %:lla potilaista ja vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni 42 %:lla potilaista. Yleisimmät haittatapahtumat yhdistetyssä turvallisuuskohortissa, joita esiintyi vähintään 20 %:lla potilaista, olivat sytokiinioireyhtymä (64 %), neutropenia / neutrofiilien alentunut määrä (38 %), anemia (31 %) ja trombosytopenia / alentunut verihiutaleiden määrä (25 %). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan mitään uusia, yllättäviä haittavaikutuksia ei ilmaantunut, ottaen huomioon toistaiseksi rajallinen määrä hoidettuja potilaita ja lyhyt seuranta-aika.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin. Malli pohjautui myyntiluvan haltijan tekemiin glofitamabi-hoidon epäsuoriin vertailuihin BR-, Pola-BR-, Kymriah- ja Yescarta-hoitoihin ja vertailusta saatujen kaltaistettujen populaatioiden tuloksiin. Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, haittatapahtumien ja terveydenhuollon resurssien kustannukset sekä palliatiivisen hoidon kustannukset.

Myyntiluvan haltijan mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus glofitamabi-hoidolle olisi noin 82 000–88 000 € vertailuvalmisteesta riippuen, BR-hoidolle 33 000 € ja Pola-BR-hoidolle 76 000 €. CAR-T-hoitojen mallinnetut kokonaiskustannukset ovat noin 376 000 € Yescarta-hoidolle ja 367 000 € Kymriah-hoidolle. Perusanalyysin mukaan glofitamabi-hoito tuottaisi 3,3 lisäelinvuotta ja 2,3 laatupainotettua lisäelinvuotta BR-hoitoon verrattuna ja 0,9 lisäelinvuotta ja 0,6 laatupainotettua lisäelinvuotta Pola-BR-hoitoon verrattuna. CAR-T-hoitoihin verrattuna glofitamabi-hoidolla saataisiin 1,4 lisäelinvuotta ja 1,0 laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin Kymriah-hoidolla ja 2,3 lisäelinvuotta ja 1,6 laatupainotettua lisäelinvuotta vähemmän kuin Yescarta-hoidolla. Glofitamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) BR-hoitoon verrattuna on noin 24 000 €/QALY ja Pola-BR-hoitoon verrattuna noin 20 000 €/QALY. CAR-T-hoitoihin verrattuna glofitamabi-hoidon ICER on noin 180 000 €/QALY, säästö menetettyä QALY:a kohden, verrattuna Yescarta-hoitoon ja dominoiva Kymriah-hoitoon verrattuna.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät mallin perustumiseen epäsuorien vertailujen kaltaistettuihin populaatioihin ja painotettuihin tuloksiin, glofitamabi-hoidon keston, arvioitavan hoidon ja vertailuhoidojen pitkän aikavälin vaikutusten mallinnustapaan sekä myyntiluvan haltijan oletukseen kahden vuoden kohdalla tapahtuvasta pitkäaikaisesta remissiosta. Fimean perusanalyysissä käytettiin NP30179-tutkimuksen ITT-populaation tuloksia ITC-tulosten sijaan, muutettiin tehotulosten ekstrapolointimenetelmiä ja poistettiin oletus pitkäaikaisesta remissiosta. Fimean arviointiryhmä ei voinut testata hoidon keston skenaarioita, joita olisi voitu pitää myyntiluvan haltijan mallintamaa perusanalyysiä uskottavimpina. Fimean perusanalyysissä glofitamabi-hoidon ICER on noin 46 000 €/QALY BR-hoitoon verrattuna ja 25 000 €/QALY Pola-BR-hoitoon verrattuna. CAR-T-hoitojen suhteen glofitamabin ICER, säästö menetettyä QALY:a kohden, on noin 111 000 €/QALY Yescarta-hoitoon verrattu ja 200 000 €/QALY Kymriah-hoitoon verrattuna.

Fimea arvioi glofitamabi-hoidon budjettivaikutusta hyödyntämällä myyntiluvan haltijan toimittavaa kustannusvaikuttavuusmallia, potilasmääräarviota ja hoitojen markkinaosuusarviota. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 15–20 potilasta, jotka soveltuvat saamaan glofitamabi-hoitoa uusiutuneen tai hoitoon

reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon. Fimean mukaan arvio on oikeasuuntainen. Tällä potilasmäärällä vuosittaiset glofitamabi-hoidon kokonaiskustannukset olisivat noin 800 000–1,1 miljoonaa € ja vuotuinen budjettivaikutus noin 452 000–652 000 €.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# Resumé

**Nousiainen P, Kokko M, Kotajärvi J. Glofitamab för behandling av recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2024. 119 s. ISBN 978-952-7299-59-3.**

**Nyckelord:** Glofitamab, diffust storcelligt B-cellslymfom

Denna utvärdering gäller de terapeutiska och ekonomiska effekterna av glofitamab (handelsnamn Columvi) för behandling av recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom hos vuxna patienter som tidigare fått minst två systemiska behandlingar. Glofitamab är en humaniserad bispecifik CD20- och CD3-antikropp av full längd och den har undersökts för denna indikation huvudsakligen i en öppen fas I/II, multinationell och enarmad NP30179-studie. Den primära resultatvariabeln var andelen komplett respons (CR) utvärderad av en opartisk utvärderingskommitté. De sekundära resultatvariablerna var enligt forskarens bedömning andel komplett respons, total responsfrekvens (ORR), varaktighet för total respons (DoR) och varaktighet för komplett respons (DoCR), överlevnadstid innan sjukdomen framskridit (PFS), total överlevnadstid (OS) samt tid fram till första respons (TFOR) och tid fram till första kompletta respons (TFCR).

I NP30179-studiens D3-kohort ingick 108 patienter och i den sammanslagna säkerhetskohorten (kohorter D2S2, D3 och D5) 155 patienter. I D3-kohorten fick 38 (35,2 %) patienter komplett respons och i den sammanslagna säkerhetskohorten 62 (40,0 %) patienter. Den totala responsfrekvensen var 50 % i D3-kohorten och 51,6 % i den sammanslagna säkerhetskohorten. I båda kohorterna tog det 42 dagar att uppnå respons. Medianen för den totala responsfrekvensens varaktighet var 14,4 månader i D3-kohorten och i den sammanslagna säkerhetskohorten 16,8 månader. Medianen för den kompletta responsfrekvensens varaktighet kunde inte uppnås när datainsamlingen avbröts (15.6.2022). Medianen för PFS var 3,7 månader i D3-kohorten och 4,9 månader i den sammanslagna säkerhetskohorten. OS-medianen för D3-kohorten var 8,9 månader och för den sammanslagna säkerhetskohorten 12,0 månader.

Livskvaliteten undersöktes i NP30179-studien med EORTC-QLQ-C30- och FACT-Lym-mätare. Enkäterna besvarades av en liten andel av patienterna och resultaten från dem var inkonsekventa.

I studiens undergruppsanalyser var andelarna som fick komplett respons i huvudsak liknande som i de i förväg fastställda grupperna. Även svårbehandlade patientgrupper, såsom patienter som var refraktära till tidigare CAR-T-behandling, patienter som tidigare genomgått en autolog stamcellstransplantation och patienter som var refraktära till den senaste behandlingslinjen, fick liknande respons som de övriga patienterna i kohorten.

NP30179-studien var en enarmad studie och därför gjorde innehavaren av försäljningstillstånd en indirekt jämförelse av glofitamab med BR-, Pola-BR-, Yescarta- och Kymriah-behandlingarna. Baserat på OS- och PFS-resultaten från den indirekta jämförelsen är glofitamab-behandlingen lite effektivare jämfört med BR-, Pola-BR- och Kymriah-behandlingarna. Yescarta-behandlingen var bättre jämfört med glofitamab-behandlingen. Avseende komplett respons är resultaten från den viktade jämförelsen bättre för glofitamab jämfört med BR- Pola-BR- Kymriah-behandlingarna och sämre jämfört med Yescarta-



behandlingen. Enligt Fimea förekommer det osäkerhet i resultaten från indirekta jämförelser. Utgående från naiva jämförelser genomförda av Fimea och i vilka man inte har strävat efter att beakta skillnaderna i patientgrupperna är PFS- och OS-resultaten för de jämförda behandlingarna liknande.

Under NP30179-studien dog 81 patienter (52,6 %) i den sammanslagna säkerhetskohorten (före 15.6.2022). För 61 av dessa patienter (75,3 %) var dödsorsaken framskridande sjukdom. Hos nästan alla patienter som deltog i studien observerades någon form av biverkning. Hos 91 % av patienterna förekom biverkningar i varierande omfattning i anknytning till glofitamab-behandlingen och svåra eller livshotande biverkningar förekom hos 42 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna förekom i den sammanslagna säkerhetskohorten och förekom hos minst 20 % av patienterna. Dessa var cytokinfrisättningsyndrom (64 %), neutropeni / minskat antal neutrofiler (38 %), anemi (31 %) och trombocytopeni / nedsatt antal trombocyter (25 %). Enligt Fimeas kliniska expert framkom inga nya, överraskande biverkningar när man beaktade det tillsvidare begränsade antalet behandlade patienter och den korta uppföljningstiden.

Bedömningen av kostnadseffektivitet grundade sig på en uppdelad livstidsmodell, som innehavaren av försäljningstillståndet tillhandahöll Fimea. Modellen grundade sig på indirekta jämförelser av glofitamab-behandlingen med BR-, Pola-BR-, Yescarta- och Kymriah-behandlingar som genomfördes av innehavaren av försäljningstillstånd och resultat som erhållits från jämförelser med matchande populationer. I kostnadseffektivitetsmodellen beaktades läkemedels- och administrationskostnader, kostnader för biverkningar och kostnader för hälso- och sjukvårdens resurser samt kostnaderna för palliativ vård.

Den patientspecifika totala kostnaden som modellerats av innehavaren av försäljningstillståndet för glofitamab-behandling skulle vara cirka 82 000–88 000 € beroende på referensläkemedel, för BR-behandling 33 000 € och för Pola-BR-behandling 76 000 €. De modellerade kostnaderna för CAR-T-behandlingarna är cirka 376 000 € för Yescarta-behandlingen och 367 000 € Kymriah-behandlingen. Enligt grundanalysen skulle glofitamab-behandlingen producera 3,3 extra levnadsår och 2,3 kvalitetsjusterade extra levnadsår jämfört med BR-behandling och 0,9 extra levnadsår och 0,6 kvalitetsjusterade extra levnadsår jämfört med Pola-BR-behandling. Jämfört med CAR-T-behandlingarna skulle man få med glofitamab-behandling 1,4 extra levnadsår och 1,0 kvalitetsjusterade extra levnadsår mer än med Kymriah-behandling och 2,3 extra levnadsår och 1,6 kvalitetsjusterade extra levnadsår färre än med Yescarta-behandling. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för glofitamab-behandling jämfört med BR-behandling är cirka 24 000 €/QALY och jämfört med Pola-BR-behandling cirka 20 000 €/QALY. Jämfört med CAR-T-behandling är ICER för glofitamab-behandling cirka 180 000 €/QALY, besparing per förlorad QALY, jämfört med Yescarta-behandling och den dominerande Kymriah-behandlingen.

Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är de centrala källorna för osäkerhet i kostnadseffektivitetsmodellen som innehavaren av försäljningstillståndet presenterar anknytna till att modellen grundar sig på indirekta jämförelser med matchande populationer och viktade resultat, längden för glofitamab-behandling, sättet för modellering av effekten hos utvärderad behandling och det långa tidsintervallet mellan referensbehandlingarna samt antagandet avseende en lång remission efter två år enligt innehavaren av försäljningstillståndet. I Fimeas grundanalys användes resultaten för ITT-populationen i NP30179-studien istället för ITC-resultaten, metoden för extrapolering av resultaten för effekt ändrades och antagandet om en långvarig remission avlägsnades. Fimeas utvärderingsteam

kunde inte testa scenarier för behandlingens längd som skulle ha varit trovärdigare än grundanalysen som modellerats av innehavaren av försäljningstillstånd. I Fimeas grundanalys är ICER för glofitamab-behandling cirka 46 000 €/QALY jämfört med BR-behandling och 25 000 €/QALY jämfört med Pola-BR-behandling. Avseende CAR-T-behandlingar är ICER för glofitamab, besparing per förlorad QALY, cirka 111 000 €/QALY jämfört med Yescarta-behandlingen och 200 000 €/QALY jämfört med Kymriah-behandlingen.

Fimea utvärderade budgeteffekterna av glofitamab-behandling genom att använda kostnadseffektivitetsmodellen, uppskattningen av antalet patienter och utvärderingen av marknadsandelen som innehavaren av försäljningstillstånd tagit fram. Enligt utvärderingen som gjorts av innehavaren av försäljningstillstånd kan det finnas cirka 15–20 patienter årligen i Finland som är lämpliga att få glofitamab-behandling för behandlingen av recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom. Enligt Fimea är uppskattningen i rätt riktning. Den totala årliga kostnaden för glofitamab-behandling med denna patientmängd skulle vara cirka 800 000–1,1 miljoner € och den årliga budgeteffekten cirka 452 000–652 000 €.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# Abstract

**Nousiainen P, Kokko M, Kotajärvi J. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 2/2024. 119 p. ISBN 978-952-7299-59-3.**

**Keywords:** Glofitamab, diffuse large B-cell lymphoma

This assessment concerns the therapeutic and economic effects of glofitamab (Columvi) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy. Glofitamab is a full-length humanised anti-CD20/anti-CD3 bispecific monoclonal antibody. In this indication, glofitamab has been mainly studied in the one phase I/II open-label, multinational, single-arm NP30179 trial. The primary outcome measure was complete response (CR) rate as assessed by an independent review committee (IRC). The secondary outcome measures included CR rate as assessed by the investigator as well as the overall response rate (ORR), duration of response (DoR), duration of complete response (DoCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), time to first response (TFOR) and time to first complete response (TFCR).

Cohort D3 of the NP30179 trial included 108 patients, and the safety cohort (Cohorts D2S2, D3 and D5) included 155 patients. In Cohort D3, 38 patients (32.5 %) had a complete response, and in the combined safety cohort, 62 patients (40.0 %) had a complete response. ORR was 50 % in Cohort D3 and 51.6 % in the combined safety cohort. In both cohorts, time to response was 42 days. Median DoR was 14.4 months in cohort D3 and 16.8 months in the safety cohort. Median DoCR was not reached before the cut-off date (15 June 2022). Median PFS was 3.7 months in Cohort D3 and 4.9 months in the safety cohort. Median OS was 8.9 months in Cohort D3 and 12.0 months in the safety cohort.

The NP30179 trial measured quality of life with the EORTC QLQ-C30 and FACT-Lym instruments. Only a small proportion of patients responded to the questionnaires, and the results were inconsistent.

In the subgroup analyses, the complete response rates were mainly similar to the pre-determined groups. Also refractory patient groups, such as patients who were refractory to prior CAR-T therapy, patients receiving an autologous stem cell transplant therapy and those who were refractory to their last line of treatment, had similar responses to other patients in the cohort.

As NP30179 trial was a single-arm study, the marketing authorisation holder (MAH) indirectly compared glofitamab to BR, Pola-BR, Yescarta and Kymriah therapies. Based on the OS and PFS results of the indirect comparisons, glofitamab therapy is slightly more effective than the BR, Pola-BR and Kymriah therapy. Yescarta was superior to glofitamab therapy. With regard to complete response, the results of weighted comparison indicate that glofitamab was superior to BR, Pola-BR and Kymriah therapy but less effective than Yescarta therapy. In Fimea's view, the results of indirect comparisons are associated with uncertainty. Fimea carried out naive comparisons that did not account for the differences between the patient groups, and the PFS and OS results were similar between the compared therapies.

In the NP30179 trial, 81 patients (52.6%) died in the combined safety cohort (by 15 June 2022). Out of these, the cause of death of 61 patients (75.3%) was disease progression. Nearly all patients in the trial were found to have an adverse event of some kind. Adverse events of any grade related to glofitamab therapy were observed in 91% of patients, and severe or life-threatening adverse events were observed in 42% of the patients. In the combined safety cohort, the most common adverse events found in at least 20% of patients were cytokine release syndrome (64%), neutropenia/decreased neutrophil count (38%), anaemia (31%) and thrombocytopenia/decreased platelet count (25%). According to Fimea's clinical expert, no new or unexpected adverse effects were observed, considering the limited number of treated patients and short follow-up time.

The assessment of cost effectiveness is based on the partitioned lifetime model provided to Fimea by the MAH. This model is based on the indirect comparison of glofitamab to BR, Pola-BR, Kymriah and Yescarta therapy carried out by the MAH and the corresponding results of matched populations. The cost-effectiveness model considered the drug and administration costs, the costs of adverse events and healthcare resources as well as the cost of palliative care.

The MAH's modelled patient-specific total cost for glofitamab therapy would be approximately EUR 82,000–88,000 depending on the reference product, EUR 33,000 for BR therapy and EUR 76,000 for Pola-BR therapy. The modelled total cost of CAR-T therapies is approximately EUR 376,000 for Yescarta and EUR 376,000 for Kymriah therapy. Based on the base case analysis, glofitamab therapy would produce 3.3 additional life years and 2.3 additional quality-adjusted life-years (QALYs) compared to BR therapy, and 0.9 additional life years and 0.6 additional QALYs compared to Pola-BR therapy. Compared to CAR-T therapies, glofitamab would attribute to 1.4 additional life years and 1.0 QALYs more than Kymriah, and 2.3 additional life years and 1.6 QALYs less than Yescarta. Glofitamab's incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is approximately EUR 24,000 per QALY compared to BR and approximately EUR 20,000 per QALY compared to Pola-BR. Compared to CAR-T therapies, glofitamab's ICER is approximately EUR 180,000 per QALY, cost savings per lost QALY, compared to Yescarta therapy and dominant compared to Kymriah therapy.

According to the Fimea's assessment team, the key sources of uncertainty of the MAH's cost-effectiveness model are due to the fact that the model is based on the matched populations of indirect comparisons and weighted results, the duration of glofitamab therapy, the modelling method of the long-term effects of the assessed therapy and comparison therapies and the MAH's assumption of long-term remission at year two. In Fimea's base case analysis, the results of the NP30179 trial's ITT population were used instead of the ITC results, the extrapolation methods of the efficacy results were changed, and the assumption of long-term remission was removed. Fimea's assessment team could not test treatment duration scenarios that could be considered more credible than the base case analysis modelled by the MAH. In Fimea's base case analysis, ICER for glofitamab therapy is approximately EUR 46,000 per QALY compared to BR therapy and EUR 25,000 per QALY compared to Pola-BR therapy. With regard to CAR-T therapies, glofitamab's ICER, cost savings per lost QALY, is approximately EUR 111,000 per QALY compared to Yescarta therapy and EUR 200,000 per QALY compared to Kymriah therapy.

To assess the budget impact of glofitamab therapy, Fimea used the cost-effectiveness model submitted by the MAH, the estimated number of patients and the estimated market share of

the therapies. The MAH estimated that in Finland, approximately 15–20 patients annually would be good candidates for glofitamab therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Fimea finds this estimate appropriate. With this number of patients, the annual total cost of glofitamab therapy would be approximately EUR 800,000–1.1 million, and the annual budget impact approximately EUR 452,000–652,000.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

## Lyhenteet

AESI	E erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
ASCT	Autologinen kantasolusiirto
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CHMP	Euroopan ihmislääkekomitea (The Committee for Medicinal Products for Human Use)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DLBCL	Diffuusi suurisolainen B-solulyymfooma
DoCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpöpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ-5D-3L	Geneerinen elämänlaatumitta, sisältää 5 kysymykseen 3 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS kysymyksen
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
ESS	Efektiivinen otoskoko
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IPI	Taudin uusimista ja elinaikaa ennustava riskiluokitus (International prognostic index)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
ITC	Epäsuora vertailu
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)

LYG	Saavutetut elinvuodet (life years gained)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
ORR	Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PSA	Propensiteettipisteanalyysi (Propensity score analysis)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SAF	Turvallisuuspopulaatio (safety population)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TFCR	Aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (time to first complete response)
TFOR	Aika ensimmäiseen vasteeseen (time to first response)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)
TTOT	Aika hoidon lopettamiseen (Time to of treatment)

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää glofitamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa, aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

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

<b>Väestö</b>	Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma, johon on saatu vähintään kahta systeemistä hoitoa
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Glofitamabi monoterapiana
<b>Vertailuhoito</b>	Solunsalpaajahoito + rituksimabi Polatutumabi-vedotiini + bendamustiini + rituksimabi Kymriah (tisagenlekleuseeli) Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli)
<b>Lopputulokset</b>	Täydellinen vaste (CR) Kokonaisvasteosuus (ORR) Vasteiden kestot (DoR ja DoCR) Aika ensimmäisiin vasteisiin (TFOR ja TFCR) Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)



## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL) on yleisin imukudossyöpä. Se etenee nopeasti ja johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan (1). Vuonna 2021 Suomessa sairastui diffuusiin suurisolaiseen B-solulymfoomaan 724 ihmistä, joista 407 oli miehiä. Samana vuonna 300 potilasta kuoli tähän tautiin (2). Taudin ilmaantuvuus kasvaa iän mukaan (3). Suomessa DLBCL:n ilmaantuvuus oli 13,07 per 100 000 vuonna 2021 (2).

Taudin uusiutuminen on yhteydessä refraktorisuuden (hoitoon reagoimattomuus) kasvuun ja lyhyempään vasteen kestoon hoitolinjoiittain. Potilailla, joilla on primaaristi refraktoriinen tauti, tai joiden tauti etenee autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen, on erityisen huono ennuste. Toisen hoitolinjan jälkeen progressoituneet eivät välttämättä saa hoitovastetta kolmannessa hoitolinjassa ja näin ollen ovat yleisesti ottaen sopimattomia kantasolusiirrolle. Hoitoon reagoimatonta tai uusiutunutta DLBCL:ää sairastavilla potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirrolle, on erityisen huono ennuste. Näiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS) on 4–13 kuukautta. Refraktorista tautia sairastavien potilaiden kokonaisvasteisuus (ORR) on 20–30 prosenttia toisen tai kolmannen linjan kemoterapiassa. Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on näillä potilailla lyhyt. (3)

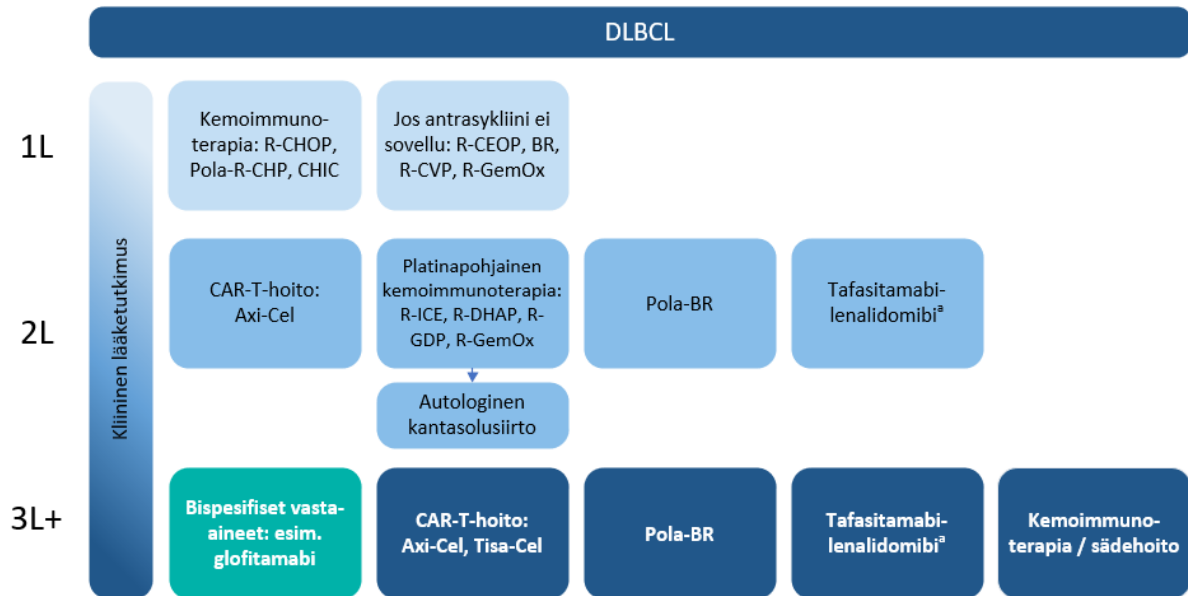
### 2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoidossa

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta tammikuussa 2024 (1). Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (4). Lymfoomaryhmän ja ESMO:n hoitosuositukset ovat samansuuntaisia ja yhteenveto DLBCL:n hoitovaihtoehdoista Suomessa on esitetty **kuviossa 1**. DLBCL:n ensilinjan hoidon tavoitteena on potilaan parantaminen (1,4). Hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa suositellaan, mikäli se on mahdollista. Vaihtoehtona ensilinjassa on immunokemoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito). Hoito mukautetaan DLBCL:n ennusteen (IPI-luokitus) sekä iän mukaan.

ESMO:n mukaan yli 30 %:lla DLBCL:ää sairastavista potilaista tauti uusiutuu (4). Uusiutuneessa tai hoitoon reagoimattomassa taudissa yhtenä vaihtoehtona on platinapohjainen immunokemoterapia ja autologinen kantasolusiirto (1). Riittämättömässä hoitovasteessa suositellaan siirtymistä CAR-T-soluhoidon. CAR-T-soluhoidoista aksikabtageenisiloleuseeliä suositellaan myös suoraan toisessa linjassa hyväkuntoisille potilaille, kun tauti on uusiutunut vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä (1).

Kolmannen tai myöhemmän linjan hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille on CAR-T-soluterapia (aksikabtageenisiloleuseeli tai tisagenlekleuseeli). Mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa immunokemoterapiaa ja / tai tautialueiden sädehoitoa. Jos kantasolusiirto ei ole mahdollinen tai tauti on edennyt sen

jälkeen, kansallisessa hoitosuosituksessa annetaan vaihtoehtoiksi myös R-bendamustiini yhdistettynä polatutsumabi-vedotiiniin sekä tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmä. (1)



<sup>a</sup> Lenalidomidilla ei ole Suomessa korvattavuutta.

**Kuvio 1.** Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitovaihtoehdot eri hoitolinjoissa Suomessa (1). Turkoosissa laatikossa näkyvää glofitamabia ei ole vielä mainittu hoitosuosituksessa.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat solunsalpaajahoito, johon liitetään rituksimabi, polatutsumabi-vedotiini yhdistettynä bendamustiiniin ja rituksimabiin sekä CAR-T-soluhoidot (**taulukko 1**), myyntiluvan haltijan esitykseen ja Fimean kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen. Pola-BR-hoito ei tässä käyttöindikaatiossa kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan Palkon vuonna 2020 antaman suosituksen mukaisesti (5). Valmiste on kuitenkin myöhempien tutkimustulosten myötä otettu tässä indikaatiossa mukaan Suomen lymfoomaryhmän vuonna 2023 päivitettyyn hoitosuositukseen (1). Hoitosuosituksesta mainitusta tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmästä on olemassa arviointiyliilääkäreiden luonteeltaan kielteinen kannanotto ko. yhdistelmän käytölle eikä lenalidomidilla ole myöskään korvattavuutta tässä käyttöaiheessa (6). Hoitosuosituksen julkaisun jälkeen Palko on ottanut tässä käyttöaiheessa käsittelyyn suosituksen laatimisen lonkastuksimabi-tesiriinistä ja siitä on julkaistu kielteinen suositusluonnos (7).

## 2.3 Glofitamabi

Glofitamabi on täyspitkä humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu B-solujen pinnalla oleviin CD20-antigeeniin ja T-solujen pinnalla oleviin CD3ε-antigeeniin. Glofitamabi sitoutuu samanaikaisesti kahteen CD20-proteiiniin ja yhteen CD3ε-proteiiniin muodostaen synapsin B- ja T-solujen välille. Tämä indusoi T-solujen aktivaation ja proliferaation sekä sytokiinien ja sytolyyttisten granzymien erittymisen johtaen B-solulyysiin. Glofitamabin Fc-alue on hiljennetty, jolloin vasta-ainevälitteinen sytotoksisuus

ja fagosytoosi estyvät. Glofitamabin on osoitettu toimivan myös soluissa, joissa on alhainen CD20-ekspressio. (8)

Tämä arviointi käsittelee glofitamabia monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilaille kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Euroopan komissio on myöntänyt valmisteelle ehdollisen myyntiluvan kyseiseen käyttöaiheeseen heinäkuussa 2023. Myyntiluvan ehtona on toimittaa kahden vuoden seuranta-ajan tulokset pivotaalitutkimuksesta NP30179. Myyntiluvan ehtona on myös toimittaa meneillään olevan faasin III GO41944-tutkimuksen tulokset, jotka myyntiluvan haltija on luvannut Q3/2024. Tutkimuksessa glofitamabia verrataan rituksimabiin (kumpaakin valmistetta annostellaan gemsitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa) uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman toisen linjan hoidossa. (8,9)

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

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

Ainoastaan Englannin ja Walesin arviointi on valmistunut glofitamabin käytöstä hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa. Suosituksen mukaan glofitamabia voidaan suositella käytettäväksi taloudellisen sopimuksen mukaisesti. (10)

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.1 Glofitamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Glofitamabi-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (3) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö glofitamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin NP30179-tutkimukseen. Yhteenveto NP30179-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetusta tutkimuksesta.

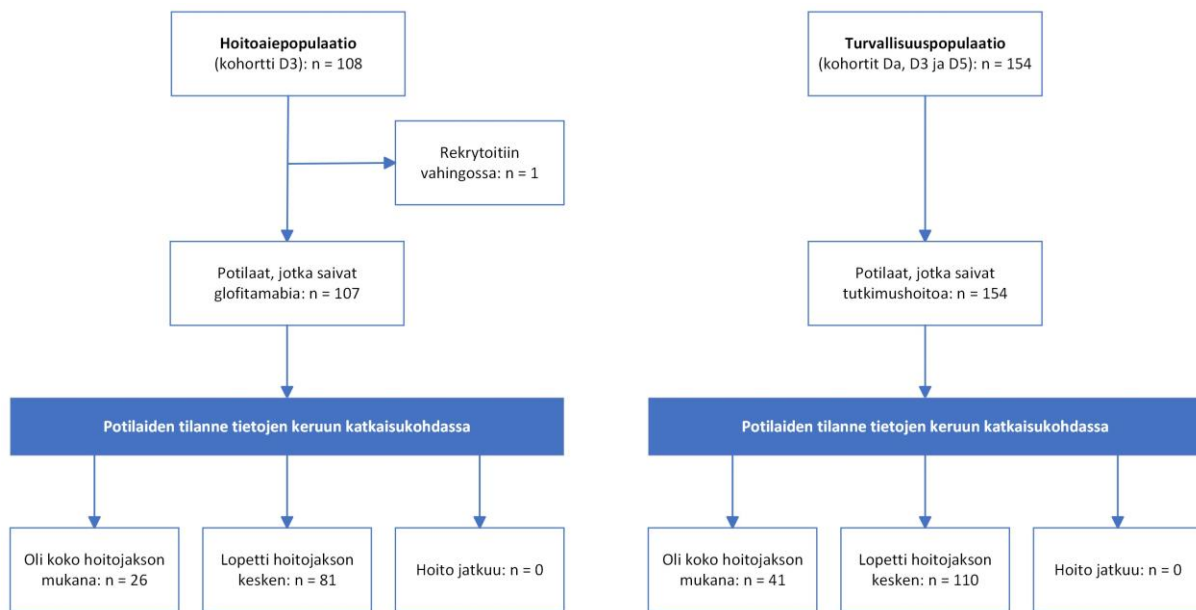
	NP30179
Tutkimusasetelma	Faasin I/II avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03075696 EudraCT Number: 2016-001185-28
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma, johon on annettu vähintään kahta systeemistä hoitoa
Interventio	Glofitamabi (pivotaalikohortti n = 108 ja yhdistetty turvallisuuskohortti n = 155)
Vertailuhoidot	-
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Täydellinen vaste (riippumattoman arviointiryhmän mukaan)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Täydellinen vaste (tutkijan arvioimana), kokonaisvasteisuus (ORR), kokonaisvasteen kesto (DoR) ja täydellisen vasteen kesto (DoCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR), aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR)
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Seuranta-aika vaihtelee lähteestä riippuen. Tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>15 kk (0–21 kk)</li> </ul> Tiedonkeruu katkaistu 10.10.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>20,1 kk (0–32 kk)</li> </ul> Tiedonkeruu katkaistu 16.1.2023 <ul style="list-style-type: none"> <li>21,2 kk (0–34 kk)</li> </ul>
Lähteet	Tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR (3)</li> </ul> Tiedonkeruu katkaistu 10.10.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dickinson ym. 2023 (11)</li> </ul> Tiedonkeruu katkaistu 16.1.2023: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dickinson ym. 2023 (12)</li> </ul>

<sup>1</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (11.12.2023) hakutermein (Glofitamab OR Columvi OR DB16371) AND (DLBCL OR Diffuse large B-cell lymphoma). Hakutuloksia löytyi 17 kpl, joista tunnistettiin yksi faasin I tutkimus (38) ja yksi faasin II tutkimus (22), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaista NP30179-tutkimusta. Lisäksi tunnistettiin yksi käyttöaiheen mukainen faasin I tutkimus (39) ja kaksi muuta käyttöaiheen mukaista artikkelia (40,41).

### 3.1.1 NP30179-tutkimus

NP30179-tutkimus on avoin monikansallinen yksihaarainen vaiheen I/II annoslaajennus- ja annosvastetutkimus, jossa arvioitiin glofitamabin vaikuttavuutta potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton non-Hodgkinin B-solulyymfooma. Tutkimukseen sisään otettiin yhteensä 458 potilasta (**liite 2a**). Tutkimus oli alun perin tarkoitettu faasin I altistus-vaste-tutkimukseksi. Tutkimuksen protokollaa muutettiin tutkimuksen aikana kymmenen kertaa, minkä seurauksena tutkimus muuttui faasin II tutkimukseksi. Tutkimus sisälsi 17 kohorttia (**liite 2b**). Tämä arviointi käsittelee tutkimuksen potilaita, joilla oli diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma ja joita oli hoidettu vähintään kahdella systeemisellä hoitolinjalla, ja jotka saivat tutkimuksessa indikaation mukaista hoitoa. Tutkimus suoritettiin 41 paikkakunnalla 13 maassa (Espanja, Ranska, Yhdysvallat, Australia, Belgia, Italia, Puola, Tanska, Taiwan, Kanada, Tšekki, Suomi ja Uusi-Seelanti). (3)

NP30179-tutkimuksen potilasvirtaa on havainnollistettu **kuviossa 2**. D3-kohorttiin rekrytoitiin vahingossa yksi potilas väärin. Tämän takia raportoitujen kohorttien potilasmäärät vaihtelevat (n = 107–108).



**Kuvio 2.** NP30179-tutkimuksen potilasvirta hoitoaiekohortissa (D3-kohortti) ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (kohortit D2S2, D3 ja D5) (tiedonkeruu katkaistu 16.1.2023) (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Euroopan lääkeviranomaisen (EMA) raporttiin valittiin pivotaalikohtiksi D3-kohortti, ja sen tulokset pohjautuvat vuonna 2022 tehtyihin analyysihin. Tässä arvioinnissa käsitellään pivotaalikohtin D3 tuloksia sekä yhdistetyn turvallisuuskohortin (kohortit D2S2, D3 ja D5) tuloksia.

#### Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat aikuisia, joilla oli uusiutunut tai kahteen tai useampaan aikaisempaan hoitolinjaan (mukaan lukien antrasykliinipitoinen hoito ja CD20-vasta-ainehoito) reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma. Keskeisinä kriteereinä

olivat myös potilaiden EGOC-suoritusaste 0–1 ja odotettavissa oleva elinikä  $\geq 12$  viikkoa. Tutkimukseen ei hyväksytty allogeenisen kantasolusiirron saaneita potilaita. (3)  
Yksityiskohtainen kuvaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 3**.

### Interventio

Glofitamabia annosteltiin laskimoinfuusiona tutkimuksessa 21 päivän sykleissä. Syklissä 1 infuusio toteutettiin päivinä 8 (2,5 mg) ja 15 (10 mg). Seuraavissa sykleissä glofitamabia annosteltiin jokaisen syklin ensimmäisenä päivänä 30 mg. Esihoitona tutkimuksessa annosteltiin obinututsumabia 1000 mg ensimmäisen syklin ensimmäisenä päivänä (**kuvio 3**). Obinututsumabin lisäksi potilaat saivat esihoitoa ennen ensimmäistä hoitosykliä. Kohortit D2S2 ja D3 saivat hoitavan lääkärin suosittelemaa kortikosteroidihoitoa ja kohortti D5 deksametasoni-hoitoa. Glofitamabi-hoitoa jatkettiin korkeintaan 12 syklin ajan tai siihen asti, kunnes sairaus eteni, tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Uusintahoito glofitamabilla sallittiin tutkimuksessa hoitoon soveltuville potilaille. NP30179-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa. (3)

Hoitosyklin päivä		Columvi-annos	Infuusioaika
Sykli 1 (esihoito ja nouseva annostelu)	Päivä 1	Obinututsumabi-esihoito (1000 mg, 4 h infuusio)	
	Päivä 8	2,5 mg	4 tuntia
	Päivä 15	10 mg	
Sykli 2	Päivä 1	30 mg	
Sykli 3-12	Päivä 1	30 mg	2 tuntia

**Kuvio 3.** Glofitamabi-hoidon annostelu (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

### Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Tutkitun D3-kohortin (n = 107) hoitosykliden mediaanimäärä oli 5 (keskiarvo 6,1 sykliä ja vaihteluväli 1–13 sykliä). Potilaista 65,3 % sai glofitamabia alle kahdeksan hoitosykliä ja 25,7 % 12 hoitosykliä. Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden hoitosykliden mediaanimäärä oli 12 sykliä. Glofitamabia saaneiden potilaiden (n = 101) keskimääräinen annosintensiiviteetti oli 99,9 %. (3, taulukko 37) Tiedonkeruun katkaisun (15.6.2022) aikaan 24 (22,2 %) potilasta oli saanut hoidon kokonaan, 80 potilasta oli keskeyttänyt hoidon ja 3 potilaalla hoito jatkui edelleen. (3)

Yhdistetyn turvallisuuskohortin (n = 154) hoitosykliden mediaanimäärä oli 5 (keskiarvo 6,5 sykliä ja vaihteluväli 1–13 sykliä). Potilaista 61,4 % sai glofitamabia alle kahdeksan hoitosykliä ja 29,7 % 12 hoitosykliä. Potilaista 9/154 ei saanut glofitamabia ollenkaan. Näistä kuusi kuului D3-kohorttiin ja kolme D5-kohorttiin. Glofitamabia saaneiden kaikkien 145 potilaiden keskimääräinen annosintensiiviteetti oli 99,9 %. (3, taulukko 37)

### Lopputulospuuttajat

Ensisijainen lopputulospuuttaja oli Lugano 2014 -kriteeristön mukainen puolueettoman arviointiryhmän (IRC) arvioima täydellisen vasteen (CR) osuus. Toissijaisina lopputulospuuttajina olivat tutkijan arvioima CR sekä IRC:n ja tutkijan arvioimat vasteiden kestot (DoR ja DoCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) ja aika ensimmäisiin vasteisiin (TFOR ja TFCR). Yksityiskohtaisempi kuvaus kaikista

NP30179-tutkimuksen tavoitteista ja lopputulosmuuttujien määritelmistä on esitetty **liitteessä 4. (3)**

### 3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

NP30179-tutkimuksen D3-kohorttiin valikoitui 108 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluihin B-solulyymfooma, ja jotka olivat saaneet vähintään kaksi aiempaa systeemistä hoitolinjaa. Kohorttiin kuuluivat histologisesti myös erikseen määrittelemätön DLBCL (DLBCL-NOS), korkea-asteinen B-solulyymfooma (HGBCL), primaarinen välikarsinan B-solulyymfooma (PMBCL) ja transformoitunut follikulaarinen lymfooma (trFL). Potilaista miehiä oli 75 (69,4 %). Potilaiden mediaani-ikä oli 66,0 vuotta (vaihteluväli 21–90 vuotta) ja hieman yli puolet oli yli 65-vuotiaita (46,3 % alle 65-vuotiaita ja 53,7 % 65-vuotiaita tai vanhempia). Taudin Ann Arbor -levinneisyysaste oli 73,2 %:lla potilaista III-IV. Suurimmalla osalla potilaista aikaisempia hoitolinjoja oli 2–4. Potilaista 16,7 % oli saanut autologisen kantasolusiirron ja 38 potilasta CAR-T-hoidon, joihin refraktorisia oli 34/38. (3)

Yhteenveto NP30179-tutkimuksen potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3**. Yksityiskohtaisempi kuvaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 5**.

**Taulukko 3.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otettujen tutkimusten potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä tutkimuksen lähtötilanteessa. (3, taulukot 14 ja 16)

	NP30179 D3-kohortti (n = 108)	Yhdistetty turvallisuuskohortti (n = 155)
Ikä vuosina		
• Keskiarvo (SD)	61,8 (14,9)	63,1 (14,7)
• Mediaani (vaihteluväli)	66,0 (21–90)	66,0 (21–90)
Sukupuoli, n (%)		
• Nainen	33 (30,6)	54 (34,8)
• Mies	75 (69,4)	101 (65,2)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
• 0	50 (46,3)	69 (44,5)
• 1	57 (52,8)	84 (54,2)
• 2	0	1 (0,6)
Aiemmat hoitolinjat, n (%)		
• Mediaani (vaihteluväli)	3,0 (2–7)	3,0 (2–7)
• 2	43 (39,8)	61 (39,4)
• 3	34 (31,5)	49 (31,6)
• ≥ 4	31 (28,7)	45 (29,0)



## 3.2 Glofitamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan NP30179-tutkimuksen D3- ja yhdistetyn turvallisuuskohortin tuloksia analyysiajankohdasta, jossa tiedonkeruun katkaisu oli 15.6.2022 (**taulukko 4**). Raportointi ensisijaisesti IRC:n arvioimina lukuina. Yhdistetyn turvallisuuskohortin tehotulosten Kaplan-Meier-kuvaajat on esitetty **liitteessä 6**. Yhdistettyyn turvallisuuskohorttiin kuuluvan D5-kohortin tehotulokset on esitetty **liitteessä 7**.

**Taulukko 4.** Yhteenveto keskeisistä NP30179-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 15.6.2022) (3, taulukot 20–22 ja 39)

	Kohortti D3 (n = 108)	Yhdistetty turvallisuuskohortti (n = 155)
<b>Kokonaiselossaoloaika (OS)</b>		
Kuolleiden määrä, n (%)	63 (58,3)	81 (52,3)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	8,9 (7,1–15,3)	12,0 (8,0–16,1)
12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	45,6 (35,9–55,4)	50,4 (42,1–58,7)
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>		
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	3,7 (3,3–6,8)	4,9 (3,4–8,1)
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	33,0 (23,5–42,4)	34,9 (26,5–43,3)
<b>Hoitovasteen saavuttaminen</b>		
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	54 (50,0) (40,2–59,8)	80 (51,6) (43,5–59,7)
<ul style="list-style-type: none"> <li>täydellinen vaste, n (%) (95 %:n LV)</li> </ul>	38 (35,2) (26,2–45,0)	62 (40,0) (32,2–48,2)
<b>Vasteen kesto (DoR)</b>		
kokonaisvasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	14,4 (8,6–NE)	16,8 (10,4–NE)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR), päivää (95 %:n LV)	42,0 (41,0–42,0)	42,0 (41,0–42,0)
Täydellisen vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (18,4–NE)	NR (16,8–NE)
Aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR), päivää (95 %:n LV)	42,0 (41,0–47,0)	42,0 (42,0–44,0)

**HR:** Riskitiheysuhde (Hazard ratio), **NE:** ei arvioitavissa (Not evaluable)

### 3.2.1 Kokonaisvasteosuus (ORR) ja vasteen kesto (DoR)

Glofitamabi-hoidon (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022) kokonaisvasteosuus (ORR) oli IRC:n arvioimana D3-kohortissa 50,0 % (n = 54) (95 %:n LV 40,2–59,8 %), josta täydellisiä vasteita oli 35,2 % (n = 38) koko kohortista. Aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR) oli 42,0 päivää



(95 %:n LV 41,0–42,0 pv) ja ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR) 42,0 päivää (95 %:n LV 41,0–47,0 pv).

Analyysissa IRC:n arvioimana glofitamabi-hoidon täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneilla potilailla (n = 54) vasteen keston mediaani oli 14,4 kuukautta (95 %:n LV 8,6 kk – NR). Täydellisen vasteen saavuttaneilla potilailla (n = 38) vasteen keston mediaania ei saavutettu tiedonkeruun katkaisupisteeseen mennessä (95 %:n LV 18,4 kk – NR). Täydellisen vasteen keston Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **kuviossa 4**.



**Kuvio 4.** NP30179-tutkimuksen D3-kohortin täydellisen vasteen keston Kaplan-Meier-kuvaaja (tiedonkeruun katkaisu 16.1.2023) (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Yhdistetyn turvallisuuskohortin ORR (tiedonkeruun katkaisu 15.6.2022) oli IRC:n arvioimana 51,6 % (n = 80) (95 %:n LV 43,5–59,7), joista täydellisiä vasteita oli 40,0 % (n = 62) (95 %:n LV 32,2–48,2). Aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR) oli 42,0 päivää (95 %:n LV 41,0–42,0 pv) ja ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR) 42,0 päivää (95 %:n LV 42,0–44,0 pv). Vasteen keston mediaani oli 16,8 kuukautta (95 %:n LV 10,4 kk – NR). Täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu. Yhdistetyn turvallisuuskohortin täydellisen vasteen keston Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **liitteessä 6a**.

### 3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 15.6.2022) tutkimuksen D3-kohortin PFS:n mediaani oli IRC:n arvioimana 3,7 kuukautta (95 %:n LV 3,3–6,8 kk). Kaplan-Meier-menetelmällä estimoitu 12 kuukauden PFS-osuus oli 33,0 % (95 %:n LV 23,5–42,4 %). (3) D3-kohortin elossaoloaika ennen taudin etenemistä Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **kuviossa 5**.



**Kuvio 5.** NP30179-tutkimuksen D3-kohortin Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä IRC:n arvioimana (tiedonkeruun katkaisu 16.1.2023) (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Yhdistetyn turvallisuuskohortin PFS:n mediaani oli IRC:n arvioimana 4,9 kuukautta (95 %:n LV 3,4–8,1 kk) ja Kaplan-Meier-menetelmällä estimoitu 12 kuukauden PFS-osuus 34,9 % (95 %:n LV 26,5–43,3 %). (3) Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä on esitetty **liitteessä 6b**.

### 3.2.3 Kokonaiselossaoloaika

Analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 15.6.2022) tutkimuksen D3-kohortissa oli kuollut 63 (58,3 %) potilasta. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli 8,9 kuukautta (95 %:n LV 7,1–15,3 kk). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu elossaolo-osuus 12 kuukauden kohdalla oli 45,6 % (95 %:n LV 35,9–55,4). D3-kohortin kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **kuviossa 6**.



KUVIO POISTETTU

**Kuvio 6.** NP30179-tutkimuksen D3-kohortin kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja (tiedonkeruun katkaisu 16.1.2023) (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Yhdistetyssä turvallisuuskohortissa ( $n = 155$ ) oli kuollut 81 (52,3 %) potilasta analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 15.6.2022). OS:n mediaani oli 12,0 kuukautta (95 %:n LV 8,0–16,1 kk) ja Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu elossaolo-osuus 12 kuukauden kohdalla 50,4 % (42,1–58,7 %). Turvallisuuskohortin kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **liitteessä 6c**.

### 3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

NP30179-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin syöpäpotilaille kehitetyllä EORTC-QLQ-C30-elämänlaatumittarilla ja lymfoomaspesifillä FACT-Lym-elämänlaatumittarilla. Tutkimuksen alussa kyselyn täyttäneillä potilailla oli EORTC-QLQ-C30-mittarin mukaan keskinkertaiset fyysinen toimintakyky, päivittäisistä toiminnoista suoriutuminen ja elämänlaatu. Potilaat eivät raportoineet väsymystä. FACT-Lym-kyselyn mukaan potilaat eivät kokeneet hoidolle tyypillisiä haittavaikutuksia (pahoinvointi, ummetus, ripuli ja oksentaminen). Tulokset pysyivät samoina tutkimuksen aikana. (3)

Kyselytutkimuksiin vastanneilla potilailla nähtiin pieni elämänlaatua parantava vaikutus, vaikka elämänlaatukyselyiden tulokset olivat ristiriitaisia (3). Kyselytutkimuksiin vastasi vain pieni osa potilaista ja potilaita kuoli tutkimuksen aikana. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan yksihaaraisen tutkimuksen elämänlaatukyselyihin liittyy epävarmuutta.

### 3.3 Alaryhmäanalyysit

NP30179-tutkimuksen yhteydessä tehtiin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit tutkimuksen ensisijaiselle lopputulosmuuttujalle (CR). Alaryhmäanalyysit tehtiin määritellyn jaottelun mukaisesti:

- ikä
- sukupuoli
- etnisyys
- sairauden histologia
- aiempi CAR-T-hoito
- refraktorisuus
- ECOG-kuntoisuusluokka
- IPI-pisteet
- aiempien hoitolinjojen määrä
- geenien uudelleenjärjestymä (double hit)
- suurikokoinen kasvain (bulky disease)
- ekstranodaali lymfooma

Täydellisen vasteen tulokset olivat pääosin samankaltaisia alaryhmissä. Yleisesti mistä tahansa aikaisemmasta hoidosta hoitovasteen saaneet saivat myös glofitamabi-hoidosta todennäköisemmin täydellisen vasteen. Potilaat, joiden viimeisimmästä CD20-vasta-ainehoidosta oli alle kolme kuukautta aikaa, saivat huonomman vasteen kuin potilaat, joiden viimeisimmästä CD20-vasta-ainehoidosta oli yli kolme kuukautta aikaa. Double-hit- ja double-expressor-potilaat saivat myös huonommat vasteet kuin muut potilaat. Potilaat, joilla oli taudin alatyypin HGBCL eivät saaneet täydellistä vastetta. (3, kuvio 14) Kuitenkin osa vaikeasti hoidettavista potilaista sai samankaltaiset tulokset täydellisen vasteen osalta koko kohorttiin verrattuna. Esimerkiksi potilailla, jotka eivät olleet saaneet vastetta aikaisempaan CAR-T-hoitoon, CR:n saavutti 32 %, autologisen kantasolusiirron jälkeen glofitamabia saaneiden potilaiden CR:n osuus oli 56 % ja viimeisimmälle hoitolinjalleen refraktoristen potilaiden osuus oli 29 %. (3)

Tutkimuksen D3- ja yhdistetyn turvallisuuskohortin ensisijaisen lopputulosmuuttujan alaryhmäanalyysien tuloksia (tiedonkeruun katkaisu 15.6.2022) on esitetty tarkemmin metsikkökuviona **liitteessä 8**.

Glofitamabin yhteydessä annettavasta kortikosteroidi-esihoidosta tehtiin post-hoc-analyysi, jossa verrattiin deksametasonia esilääkityksenä saaneita potilaita (n = 33) jotain muuta kortikosteroidia saaneisiin potilaisiin (n = 112). Analyysin perusteella deksametasonia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikana vähemmän sytokiinioireyhtymää verrattuna muuta kuin deksametasonia esilääkityksenä saaneisiin potilaisiin (48,5 % vs. 73,2 %). Vakavan sytokiinioireyhtymän sai 5 (15,2 %) deksametasonia saaneista ja 27 (24,1 %) muuta esilääkitystä saaneista potilaista. Muut hoidon lopputulokset olivat samankaltaisia verratuissa kohorteissa. (13)

## 3.4 Epäsuora vertailu

Glofitamabi-hoitoa on tutkittu ainoastaan yksihaaraisessa NP30179-tutkimuksessa ilman vertailuryhmää. Koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi neljä epäsuoraa vertailua. Epäsuorien vertailujen vertailuhoidoiksi valittiin nykyisten hoitokäytäntöjen, myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion ja myyntiluvan haltijan kanssa käytyjen keskustelujen mukaan:

- solunsalpaajahoido + rituksimabi (tässä bendamustiini-rituksimabi),
- Polatutsumabi-vedotiini + bendamustiini-rituksimabi,
- Kymriah (tisagenlekleuseeli)
- Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli)

Epäsuorista vertailuista kolme oli ankkuroimattomia kaltaistettuja epäsuoria vertailuja (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC), joissa verrattiin glofitamabi-hoitoa BR-, Yescarta- ja Kymriah-hoitoihin. Pola-BR-hoidon vertailu glofitamabi-hoitoon oli puolestaan tehty kaltaistamalla potilasryhmät propensiteettipistemennetelmällä (propensity score analysis, PSA).

Myyntiluvan haltijan toteuttamien ankkuroimattomien kaltaistettujen epäsuorien vertailujen sisällytetyt tiedot oli valittu myyntiluvan haltijan toteuttaman systemaattisen kirjallisuuskatsauksen, MAIC-soveltuvuus arvioinnin ja saatavilla olevien potilastietojen perusteella. Vertailujen lopputulosmuuttujat vaihtelivat vertailuittain sopivuuden perusteella. Glofitamabi-hoidon populaatio oli vertailuissa yhdistetty turvallisuuskohortti ja vertailu perustui tiedonkeruun katkaisupisteessä 16.1.2023 (seuranta-ajan mediaani 21,2 kk) saatuihin tietoihin. Glofitamabin käytetyt tiedot olivat tutkijan arvioimia kaikissa vertailuissa.

Myyntiluvan haltijan vertailuissa huomioimat ennustavat ja vaikutuksia muovaavat tekijät on esitetty **liitteessä 9**. Kovariaatit valittiin myyntiluvan haltijan kliinisen arvion perusteella.

### 3.4.1 Naiivi vertailu

Fimean arviointiryhmä teki naiivit vertailut tärkeimpiin vertailuhoitoihin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n kolmannessa hoitolinjassa (**taulukko 5**). Naiiveihin vertailuihin otettiin mukaan myös lonkastuksimabi-tesiriini. Naiivien vertailujen mukaan suurimmalla osalla hoidoista OS- ja PFS-tulokset ovat suhteellisen lähellä toisiaan. Hoidoista täydellisen vasteen osuus on suurin Yescarta-hoidolla ja pienin lonkastuksimabi-tesiriinillä. Naiivit vertailut eivät huomioi potilasjoukkojen erilaisuutta.

**Taulukko 5.** Naiivit vertailut uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman kolmannen linjan hoidossa.

	Glofitamabi D3-kohortti <sup>a</sup> n = 108	Glofitamabi yhdistetty turvallisuuskohorttia n = 154	BR <sup>b</sup> n = 58	Pola-BR <sup>c</sup> n = 40	Yescarta <sup>d</sup> n = 81 (ITT)	Kymriah <sup>e</sup> n = 93	Lonkastuksimabi-tesiriini
OS, kk (95 %:n LV)	8,9 (7,1–15,3)	12,0 (8,0–16,1)	6,7 (4,7–8,7)	12,4 (9,0–NE)		12	9,53 (6,93–11,47) <sup>f</sup> 7,46 (5,95–9,79) <sup>g</sup>
PFS, kk (95 %:n LV)	3,7 (3,3–6,8)	4,9 (3,4–8,1)	3,9 (2,4–5,4)	9,5 (6,2–13,9)		3	4,93 (2,89–8,31) <sup>f</sup> 2,83 (1,91–3,75) <sup>g</sup>
ORR, n (%) (95 %:n LV)	54 (50,0) (40,2–59,8)	80 (51,6) (43,5–59,7)	32 (55,1)	25 (62,5)	63 (78)	48 (52) (41–62)	70 (48,3) <sup>f</sup> (39,9–56,7) 58 (42,3) <sup>g</sup> (33,9–51,1)
CR, n (%) (95 %:n LV)	38 (35,2) (26,2–45,0)	62 (40,0) (32,2–48,2)	18 (31,0)	16 (40,0)	38 (47)	37 (40)	36 (24,8) <sup>f</sup> 32 (23,4) <sup>g</sup>
DoR, kk (95 %:n LV)	14,4 (8,6–NR)	16,8 (10,4–NR)		10,9 (5,7–NE)		NR (10–NR)	13,4 (6,87–NE) <sup>f</sup>
DoCR, kk (95 %:n LV)	NR (18,4–NR)	NR (16,8–NR)					NE

**BR:** bendamustiini ja rituksimabin yhdistelmähoito, **Pola-BR:** Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **OS:** kokonaiselossaoloaika, **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä, **ORR:** kokonaisvasteosuus, **DoR:** vasteen kesto, **DoCR:** täydellisen vasteen kesto, **LV:** luottamusväli, **NE:** ei arvioitavissa (not estimable), **NR:** ei saavutettu (not reached)

<sup>a</sup> NP30179-tutkimus (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022)

<sup>b</sup> Hong ym. 2018 (14)

<sup>c</sup> GO29365-tutkimus (15)

<sup>d</sup> ZUMA-1-tutkimus (16)

<sup>e</sup> JULIET-tutkimus (17), tulokset arvioitu kuvaajasta

<sup>f</sup> LOTIS-2-tutkimus (18)

<sup>g</sup> ADCT-402-101-tutkimus (19)

### 3.4.2 Bendamustiini-rituksimabi

Myyntiluvan haltija toteutti glofitamabin epäsuoran vertailun BR-hoitoon ankkuroimattomana MAIC-vertailuna. BR-hoitoa koskevat tiedot perustuivat Etelä-Korealaiseen retrospektiiviseen rekisteritutkimukseen (RWD-tutkimus) (n = 58) (14). NP30179-tutkimuksen potilaista poistettiin HGBCL- ja PMBCL-alatyypin histologiat ennen kaltaistamista. Potilaat (n = 139) kaltaistettiin vastaamaan rekisteritutkimuksen potilaita painottamalla tiettyjä ominaispiirteitä. Tutkimuksen seuranta-aikaa ei raportoitu.

Perusanalyysin efektiivinen otoskoko (ESS) oli [REDACTED] potilasta. Tulokset epäsuorasta vertailusta on esitetty **taulukossa 6**. Kaplan-Meier-menetelmällä luodut kokonaiselossaolon

ja elossaoloajan ennen taudin etenemistä kuvaajat glofitamabin vertailusta BR:ään on esitetty **liitteessä 10**.

**Taulukko 6.** Yhteenvedo vertailun perusanalyysin OS, PFS, ORR ja CR tuloksista (myyntiluvan haltijan tutkijan arvioimat), kun glofitamabi-hoitoa verrataan BR-hoitoon.

Method for estimating HR / OR	Base-case MAIC results for the comparison of glofitamab versus comparator	
	OS HR (95% CI)	PFS HR (95% CI)
Unadjusted [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bootstrap median (95% percentile CI) weighted [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bootstrap median HR (95% BCa CI) weighted [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ORR OR (95% CI)	CR OR (95% CI)
Unadjusted [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bootstrap median OR (95% percentile CI) weighted [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bootstrap median OR (95% BCa CI) weighted [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**BCa**, Bias corrected accelerated; **CI**, confidence interval; **HR**, hazard ratio; **INV**, investigator; **MAIC**, matching-adjusted indirect comparison; **OS**, overall survival, **PFS**, progression-free survival, **OR**, odds ratio; **ORR**, overall response rate

### 3.4.3 Yescarta

Epäsuora vertailu Yescarta-hoitoon toteutettiin ankkuroimattomana MAIC-vertailuna. Yescarta-hoitoa koskevat tiedot saatiin ZUMA-1-tutkimuksesta (n = 101). Tutkimuksen seuranta-aika oli 27,1 kuukautta. (16). Vertailu tehtiin NP30179-tutkimuksen potilaille, joilla oli solunsalpaajahoiton reagoimaton tauti (n = 116). Valitut potilaat kaltaistettiin vastaamaan ZUMA-1-tutkimuksen potilaita painottamalla tiettyjä ominaispiirteitä.

Vertailun perusanalyysin ESS oli [REDACTED] potilasta. Tiivistelmä epäsuoran vertailun painotetuista ja painottamattomista tuloksista on esitetty **taulukossa 7**. OS-tietoihin käytettiin viiden vuoden seuranta-ajan tuloksia. Glofitamabin PFS:n määritelmä muutettiin vastaamaan Yescarta-tutkimuksen PFS:n määritelmää. Hoidon vasteet arvioitiin NP30179-tutkimuksessa Lugano-kriteeristön ja ZUMA-1-tutkimuksessa IWG (International Working Group) -kriteeristön mukaan. Kaplan-Meier-menetelmällä luodut OS- ja PFS-käyrät glofitamabin vertailusta Yescartaan on esitetty **liitteessä 10**.

**Taulukko 7.** Yhteenveto vertailun perus- ja skenaarioanalyysien OS, PFS, ORR ja CR tuloksista, kun glofitamabi-hoitoa verrataan Yescarta-hoitoon.

Method for estimating HR / OR	Base-case and scenario MAIC results for the comparison of glofitamab versus comparator			
	OS		PFS <sup>a</sup>	
	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
	Base-case		Base-case	
Unadjusted ██████████	██████████		██████████	
Bootstrap median (95% percentile CI) weighted ██████████	██████████		██████████	
Bootstrap median HR (95% BCa CI) weighted ██████████	██████████		██████████	
	ORR <sup>a</sup>		CR <sup>a</sup>	
	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
	Base-case		Base-case	
Unadjusted ██████████ model	██████████		██████████	
Bootstrap median OR (95% percentile CI) weighted ██████████ model	██████████		██████████	
Bootstrap median OR (95% BCa CI) weighted ██████████ model	██████████		██████████	
	ORR <sup>b</sup>		CR <sup>b</sup>	
	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
	Base-case		Base-case	
Unadjusted ██████████ model	██████████		██████████	
Bootstrap median OR (95% percentile CI) weighted ██████████ model	██████████		██████████	
Bootstrap median OR (95% BCa CI) weighted ██████████ model	██████████		██████████	

**BCa**, Bias corrected accelerated; **CI**, confidence interval; **HR**, hazard ratio; **MAIC**, matching-adjusted indirect comparison; **OS**, overall survival, **PFS**, progression-free survival, **OR**, odds ratio; **ORR**, overall response rate

<sup>a</sup> **IRC**, Independent Review Committee,

<sup>b</sup> **INV**, investigator

### 3.4.4 Kymriah

Epäsuora vertailu Kymriah-hoitoon toteutettiin ankkuroimattomana MAIC-vertailuna. Kymriah-hoitoa koskevat tiedot perustuivat faasin II JULIET-pivotaalitutkimukseen (n = 149), jonka seuranta-ajan mediaani oli 40,3 kuukautta. (17). NP30179-tutkimuksen potilaista poistettiin PMBCL-alatyypin histologiat ennen kaltaistamista. Potilaat (n = 116) kaltaistettiin vastaamaan JULIET-tutkimuksen potilaita painottamalla tiettyjä ominaispiirteitä. Vertailuun otettiin ensimmäisen hoitolinjan refraktorisuuden määritelmä SCHOLAR-1-tutkimuksesta ja Glofitamabin PFS:n määritelmä JULIET-tutkimuksesta.



Tiivistelmä epäsuoran vertailun kaltaistetuista ja kaltaistamattomista tuloksista on esitetty **taulukossa 8**. Perusanalyysin ESS oli █████ Kalpan-Meier-menetelmällä tuotetut kokonaiselossaoloajan ja elossaoloajan ennen taudin etenemistä kuvaajat glofitamabin vertailusta Kymriah-hoitoon esitetty **liitteessä 10**.

**Taulukko 8.** Yhteenveto vertailun perusanalyysin OS, PFS, ORR ja CR tuloksista, kun glofitamabi-hoitoa verrataan Kymriah-hoitoon.

Method for estimating HR	Base-case and scenarios 1-2 MAIC results for the comparison of glofitamab versus comparator	
	OS HR (95% CI)	PFS <sup>a</sup> HR (95% CI)
	Base-case	Base-case
Unadjusted █████	█████	█████
Bootstrap median (95% percentile CI) weighted █████	█████	█████
Bootstrap median HR (95% BCa CI) weighted █████	█████	█████
	ORR <sup>a</sup> OR (95% CI)	CR <sup>a</sup> OR (95% CI)
	Base-case	Base-case
Unadjusted █████ model	█████	█████
Bootstrap median OR (95% percentile CI) weighted █████ model	█████	█████
Bootstrap median OR (95% BCa CI) weighted █████ model	█████	█████
	ORR <sup>b</sup> OR (95% CI)	CR <sup>b</sup> OR (95% CI)
	Base-case	Base-case
Unadjusted █████ model	█████	█████
Bootstrap median OR (95% percentile CI) weighted █████ model	█████	█████
Bootstrap median OR (95% BCa CI) weighted █████ model	█████	█████

**BCa**, Bias corrected accelerated; **CI**, confidence interval; **HR**, hazard ratio; **MAIC**, matching-adjusted indirect comparison; **OS**, overall survival, **PFS**, progression-free survival, **OR**, odds ratio; **ORR**, overall response rate; **CR**, complete response;

<sup>a</sup> **IRC**, Independent Review Committee,

<sup>b</sup> **INV**, investigator

### 3.4.5 Polatutsumabi-vedotiini + bendamustiini-rituksimabi

Epäsuora ankkuroimaton vertailu glofitamabin ja polatutsumabi-vedotiini bendamustiini-rituksimabi-hoidon (Pola-BR) välillä toteutettiin propensiteettipisteanalyysinä (PSA). Pola-BR-hoidon tiedot perustuivat analyysissä myyntiluvan haltijan omaan GO29365-tutkimukseen (n = 152). Ennen kaltaistuksen tekemistä NP30179- ja GO29365-tutkimusten populaatiot suodatettiin saman hyväksyntäkriteeristön mukaan. Populaatiot ennen kaltaistusta olivat NP30179-tutkimuksesta 149 potilasta ja GO29365-tutkimuksesta 84 potilasta. Suodatuksen jälkeen NP30179-tutkimuksen potilaat kaltaistettiin käänteistodennäköisyyspainotuksella (IPTW) perusanalyysiin.

Tiivistelmä epäsuoran vertailun painotetuista ja painottamattomista tuloksista on esitetty **taulukossa 9**. PSA:n perusanalyysissä glofitamabin ESS oli [REDACTED] potilasta ja Pola-BR:n [REDACTED] potilasta. Kaplan-Meier-kuvaajat OS:n ja PFS:n vertailujen tuloksista on esitetty **liitteessä 10**. Hoidon vasteet arvioitiin molemmissa tutkimuksissa Lugano-kriteeristöllä. Glofitamabin haittatapahtumista johtuvien keskeyttämisten vetosuhte Pola-BR:ään verrattuna oli painottamattomassa analyysissä [REDACTED] ja IPTW-painotetussa vertailussa [REDACTED].

**Taulukko 9.** Yhteenveto propensiteettipisteanalyysin PFS, OS, ORR ja CR tuloksista, kun glofitamabi-hoitoa verrataan Pola-BR-hoitoon.

Method for estimating HR / OR	Results		
	OS HR (95% CI)	PFS <sup>a</sup> HR (95% CI)	ORR <sup>a</sup> OR (95% CI)
Unadjusted	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	CR OR (95% CI)		
Unadjusted	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

CI, confidence interval; HR, hazard ratio OS, overall survival; OR, odds ratio; ORR, overall response rate; CR, complete response

<sup>a</sup> INV, investigator

### 3.4.6 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltija esitti glofitamabin hoitovaikutuksen suuruudesta neljä epäsuoraa vertailua, koska NP30179-tutkimus oli yksihaarainen. Vertailuista kolme tehtiin ankkuroimattomina kaltaistettuina epäsuorina vertailuina (unanchored MAIC) ja yksi vertailu propensiteettipisteanalyysinä (PSA). Ankkuroimattomassa tutkimuksessa verrattavilla hoidoilla ei ole yhteistä vertailuhoidoa. Verrattuna ankkuroituun vertailuun, joudutaan ankkuroimattomassa vertailuissa tekemään huomattavasti vahvempia oletuksia, jolloin harhattomien tulosten saamiseksi joudutaan erityisesti oletamaan, että kaikkien vaikutusta muovaavien tekijöiden ja kaikkien ennustavien tekijöiden vaikutus pystytään huomioimaan laskettaessa potilaskohtaisia painokertoimia (20,21). Käytännössä tämän oletuksen

toteutumista ei ole mahdollista täysin arvioida, koska kaikkia vaikuttavia tekijöitä ei joko tunneta tai tietoja niistä ei ole saatavilla.

Tutkimukset epäsuoraan vertailuun oli valittu myyntiluvan haltijan toteuttamaan systemaattiseen kirjallisuuskatsauksen, MAIC-soveltuvuuden arvioinnin sekä saatavilla olevan potilasaineiston perusteella. Glofitamabi-hoidon tulokset perustuivat 21,2 kuukauden seuranta-ajan mediaaniin (tiedonkeruu katkaistu 16.1.2023). Ilmoitettujen vertailuhoitojen seuranta-ajat olivat pidemmät verrattuna glofitamabi-hoidon seuranta-aikaan.

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan R-GemOx-hoito olisi kliinisesti käytetyin hoito solunsalpaajahoidoissa tässä arvioinnissa relevantille potilasjoukolle sisäänottokriteerien perusteella. Tästä hoidosta ei kuitenkaan löytynyt epäsuoraan vertailuun soveltuvaa tietoa, joten myyntiluvan haltija vertasi glofitamabia bendamustiniin-rituksimabiin R-GemOx-hoidon sijaan. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan BR-hoitoa ei käytetä suomalaisessa hoitokäytännössä juurikaan kolmannessa hoitolinjassa. Fimean arviointiryhmän mielestä BR-hoidon tulosten rinnastaminen R-GemOx-hoidon tuloksiin lisää epäsuoraan vertailuun epäluotettavuutta. Lisäksi lähdetietojen ottaminen Etelä-Korealaisesta retrospektiivisestä rekisteritutkimuksesta lisää vertailuun liittyvää epävarmuutta suomalaisessa potilasjoukossa.

BR-hoitoon verrattuna glofitamabin epäsuoran vertailun tulokset suosivat selvästi glofitamabia. Kuitenkin vertailussa oli mukana vain vähän relevanteiksi määriteltyjä kovariaatteja ja edes kaikki korkean prioriteetin kovariaatit eivät olleet vertailussa mukana potilaspopulaatioiden eroavaisuuksien takia. Vertailun efektiivinen otoskoko oli epäsuorista vertailuista korkein, mutta se on silti [REDACTED] glofitamabin lähtötilanteen potilaspopulaatiosta (n = 155). Edellä mainituiden syiden takia Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin BR-hoidon ja glofitamabin välillä liittyy merkittävää epävarmuutta.

CAR-T-hoitojen osalta glofitamabin epäsuoran vertailun tulokset suosivat glofitamabia Kymriah-hoitoon verrattuna ja Yescarta-hoitoa glofitamabiin verrattuna. Yescartaan vertailussa korkean prioriteetin kovariaatteja oli sisällytetty mukaan kattavasti ja Kymriahiin vertailtaessa niukemmin. Molemmissa epäsuorissa vertailuissa efektiiviset otoskoot olivat vain noin [REDACTED] glofitamabin lähtötilanteen potilaspopulaatiosta (n = 155), mikä kuvaa sitä, että NP30179-tutkimuksen kaltaistetut populaatiot eivät vastaa tutkimuksen koko populaatiota. Fimean arviointiryhmän mukaan CAR-T-hoitojen vertailujen matalat efektiiviset otoskoot ja laajat luottamusvälit lisäävät tulosten tulkintaan liittyvää epävarmuutta.

Pola-BR-hoitoon vertailu tehtiin PSA:na (propensity score analysis). PSA oli hyvin raportoitu ja lähtökohtaisesti PSA:n tulokset sisältävät vähemmän harhan lähteitä kuin ankkuroimattoman MAIC:n. Vertailun tulokset suosivat hieman glofitamabia mutta tulosten luottamusvälit olivat laajat. Kuitenkin hoidon lopettaminen haittavaikutusten takia oli vertailun perusteella vähäisempää glofitamabissa kuin Pola-BR-hoidossa ja tämän tuloksen luottamusväli oli hyvä. PSA:ssa glofitamabin efektiivinen otoskoko oli [REDACTED] alkuperäisestä (n = 155) ja Pola-BR:n vain noin [REDACTED] alkuperäisestä (n = 152) populaatiosta. Pienen efektiivisen otoskoon takia PSA:n tuloksiin tulee Fimean arviointiryhmän mielestä suhtautua varauksella.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tehtyjen epäsuorien vertailujen perusteella glofitamabi-hoidon paremmuutta esitettyihin muihin hoitovaihtoehtoihin on vaikea arvioida. Käytännössä glofitamabi-hoidon hyöty/haittasuhde saattaa olla parempi kuin BR-hoidon tai

Pola-BR-hoidon. CAR-T hoitojen osalta tehotuloksiin liittyvien epävarmuustekijöiden takia on mahdotonta arvioida mahdollista paremmuutta (glofitamabi vs. CAR-T hoidot).

### 3.5 Turvallisuus

Glofitamabin turvallisuusprofiilin arviointi perustuu faasin I/II NP30179-tutkimukseen (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022). Ensisijainen turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, jotka saivat vähintään yhden annoksen obinututumabia ja mahdollisesti glofitamabia (n = 154). Näitä potilaita hoidettiin valmisteyhteenvedon mukaisella hoidolla ja heidän hoitonsa keston mediaani oli 79 päivää (vaihteluväli 1–326 pv) ja saatujen hoitosykliden mediaani 5,0 sykliä (keskiarvo 6,5 sykliä, vaihteluväli 1–13 sykliä). Turvallisuuskohortista vähemmän kuin kahdeksan sykliä sai 89 (61,4 %) potilasta ja täydet 12 sykliä 43 (29,7 %) potilasta. Yhteenveto tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 10**. (3) Tässä raportissa keskitytään yhdistetyn turvallisuuskohortin tuloksiin.

**Taulukko 10.** Yhteenveto NP30179-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022) (3, taulukko 39 ja 43,22)

	Kohortti D3 (n = 107) n (% potilaista)	Yhdistetty turvallisuuskohortti (n = 154) n (% potilaista)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	106 (99,1)	152 (98,7)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	64 (59,3) <sup>a</sup>	89 (57,8)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	57 (53,3)	75 (48,7)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	9 (8,4)	14 (9,1)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	7 (6,5)	9 (5,8)
<b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	98 (91,6)	140 (90,9)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	46 (43,0) <sup>b</sup>	64 (42,0) <sup>b</sup>
Vakava haittatapahtuma (SAE)	36 (33,6)	46 (29,9)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	3 (2,8)	5 (3,2)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	0

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

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

<sup>a</sup> n = 108

<sup>b</sup> tiedonkeruu katkaistu 14.3.2022

Lähes kaikilla turvallisuuskohortin potilailla (99 %) ilmeni vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma hoidon aikana. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ilmeni hieman reilu puolella potilaista (58 %). Glofitamabi-hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittoja ilmeni suurimmalla osalla potilaista (91 %). Haittatapahtumien yleisyydessä oli eroja tutkimuksen D3- ja turvallisuuskohortin välillä. Hoidon aikana tapahtuvia vakavia haittatapahtumia raportoitiin enemmän D3-kohortissa kuin turvallisuuskohortissa (53 % vs. 49 %). Glofitamabi-hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia ilmeni turvallisuuskohortissa vähemmän kuin D3-kohortissa (30 % vs. 34 %). (3, taulukko 39 ja 43)

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat olivat elinjärjestelmäluokituksen mukaan immuunijärjestelmän häiriöt (67 %), veren ja imunestejärjestelmän häiriöt (56 %), ruoansulatuskanavan häiriöt (36 %), yleisoireet ja antopaikan reaktiot (31 %), aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt (34 %), tutkimukset (16 %), hermoston häiriöt (14 %), tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt (10 %), hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (ml. kystat ja polyyypit) (11 %) sekä hengityselimiin, rintakehään ja välikarsinaan liittyvät häiriöt (3,9 %). (3)

Yleisimmät turvallisuuspopulaatiolla hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 20 %:lla potilaista, olivat sytokiinioireyhtymä (64 %, ASTCT 2014 -luokitus), neutropenia / neutrofiilien alentunut määrä (38 %), anemia (31 %) ja trombositopenia / verihiutaleiden alentunut määrä (25 %). Yhdistetyn turvallisuus- ja D3-kohortin haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **liitteessä 11a**. (3)

### 3.5.1 Hoidon lopettamiseen, hoidon keskeytykseen tai annoksen muuttamiseen johtaneet haittatapahtumat

Yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (n = 154) hoidon lopettamiseen johtavia haittatapahtumia ilmaantui 14 potilaalle (9,1 %), joista glofitamabi-hoitoon liittyviä oli viidellä potilaalla (3,2 %). Yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään kahdella potilaalla, olivat COVID-19 (1,3 %), neutropenia (1,3 %), sekavuustila (1,3 %) COVID-19-keuhkokuume (0,6 %). (3, taulukko 62)

Hoidon tilapäiseen keskeytykseen tai annoksen muuttamiseen johtavia haittatapahtumia oli 28 (18 %) potilaalla, joista glofitamabi-hoitoon liittyviä oli 16 potilaalla (10 %). Yleisimmät hoidon keskeytykseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista, olivat neutropenia (8,4 %), trombositopenia (2,6 %), COVID-19 (1,9 %), sytokiinioireyhtymä (0,6 %), kuume (0,6 %). (3)

### 3.5.2 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet tapahtumat

NP03179-tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (n = 154) kuoli (15.6.2022 mennessä) 81 potilasta (52,6 %). Näistä 61 potilaalla (75,3 %) kuoleman syynä oli taudin eteneminen. Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia havaittiin turvallisuuskohortissa 9 potilaalla (5,8 %), minkä syitä olivat COVID-19-keuhkokuume (3 potilasta), COVID-19 (3 potilasta), sepsis (2 potilasta) ja sekavuustila (1 potilas). (3, taulukko 39 & s. 125)

### 3.5.3 Vakavat haittatapahtumat (SAE) ja asteen 3–4 haittatapahtumat

Vakavia haittatapahtumia havaittiin turvallisuuskohortissa (n = 154) yhteensä 75 potilaalla (48,7 %). Vakava haittatapahtuma liittyi 46 potilaalla (30 %) glofitamabi-hoitoon. Yleisimmät vakavat haittatapahtumat elinjärjestelmäluokittain, joita esiintyi  $\geq 1$  %:lla potilaista olivat

immuunijärjestelmän häiriöt (22 %), infektiot ja loistartunnat (18 %) sekä veren ja imunestejärjestelmän häiriöt (7 %). Yleisin vakava haittatapahtuma oli sytokiinioireyhtymä (22 %). Muita vakavia haittatapahtumia, joita raportoitiin vähintään kolmella potilaalla, olivat sepsis (4 %), COVID-19-infektio (3 %), COVID-19-keuhkokuume (3 %), tumour flare-reaktio (3 %), anemia (2 %), kuumeinen neutropenia (2 %) ja neutropenia (2 %). (3, taulukko 55)

Asteen 3–4 haittatapahtumia havaittiin 89 potilaalla (58 %). Yleisimpiä, vähintään 5 %:lla potilaista esiintyneitä haittatapahtumia olivat neutropenia (25 %), anemia (8 %), trombosytopenia (7 %), hypofosfatemia (6 %) ja sytokiinioireyhtymä (4 %) (liite 11b) (3).

### 3.5.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Myyntiluvan haltija nosti esiin seuraavat haittatapahtumat erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittatapahtumiksi (AESI), joita ilmeni hoidon aikana yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (n = 154):

- sytokiinioireyhtymä (64 %, ASTCT 2019 -kriteerit)
- neurologiset haittatapahtumat (38 %)
- vakavat infektiot (18 %)
- tumour flare-reaktio (11 %)
- AST, ALT tai kokonaisbilirubiinin nousu (7,1 %)
- kuumeinen neutropenia (2,6 %)
- tuumorilyysioireyhtymä (1,3 %)
- Minkä tahansa asteen disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

Yhteenveto Euroopan ihmislääkekomitean (CHMP) glofitamabi-hoidon turvallisuuteen liittyvistä huomioista on esitetty **taulukossa 11**.

**Taulukko 11.** Yhteenveto EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP) glofitamabi-hoidon turvallisuuteen liittyvistä huomioista (3, taulukko 63).

Huomiot glofitamabi-hoidon turvallisuudesta	
Tärkeät tunnistetut riskit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sytokiinioireyhtymä</li> <li>• tumor flare -reaktio</li> <li>• vakavat infektiot</li> </ul>
Tärkeät mahdolliset riskit	Ei tunnistettu
Puuttuvat tiedot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pitkäaikainen turvallisuus</li> <li>• Turvallisuustiedot niistä potilaista, jotka ovat saaneet aiemmin CAR-T-hoitoa</li> </ul>

### Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymä esiintyi 99 potilaalla (64 %) ja 47 potilaalla (31 %) sytokiinioireyhtymä ilmaantui useammin kuin kerran. Sytokiinioireyhtymätapahtumat olivat vakavuudeltaan pääsääntöisesti haitta-asteen 1–2 tapahtumia ja ne pääsääntöisesti ilmenivät ensimmäisen hoitosyklin aikana. Hoitosyklistä 3 eteenpäin raportoitiin vain vaikeusasteen 1 sytokiinioireyhtymiä. (3)

Vähintään vaikeusasteen 2 sytokiinioireyhtymää esiintyi 27 kertaa yhteensä 25 potilaalla (16 %). Vaikeusasteen 3–4 sytokiinioireyhtymätapahtuma esiintyi 6 potilaalla (3,9 %). Vaikeusasteen 5 tapahtumia ei raportoitu seurannan aikana. Vakava sytokiinioireyhtymä

ilmaantui 34 potilaalla (22 %), joista 16 potilaalla se oli vähintään 2 asteen haittatapahtuma. (3)

### Neurologiset haittatapahtumat

Vähintään vaikeusasteen 2 neurologisia haittatapahtumia havaittiin 22 potilaalla (14 %), jotka saivat glofitamabi-hoitoa. Vaikeusasteen 2 haittatapahtuma esiintyi 18 potilaalla, vaikeusasteen 3 kahdella potilaalla ja yhden potilaan osalta raportoitiin vaikeusasteen 4 myeliitti. Yksi kuolemaan johtanut vaikeusasteen 5 haittatapahtuma johtui potilaan sekavuustilasta liittyen kipuun ja kivun lievityksessä käytettyyn lääkitykseen. (3)

### Vakavat infektiot

Vakavia infektioita esiintyi 28 potilaalla (18 %), joista yleisimpiä, vähintään 2 %:lla potilaista esiintyneitä olivat sepsis (3,9 %), COVID-19-infektio (3,2 %) ja COVID-19-keuhkokuume (3,2 %). Kuolemaan johtaneita infektioita raportoitiin 6 potilaalla (3,9 %). Vaikeusasteen 3–4 neutropenian kanssa samanaikaisesti esiintynyt vakava infektio raportoitiin 4 potilaalla (2,6 %). (3, taulukko 55 & s. 122&125)

### Tumour flare -reaktio

Tumour flare havaittiin 17 potilaalla (11 %), joista 11 potilaan (7,1 %) reaktio oli vähintään vaikeusasteen 2 haittatapahtuma. Tumour flare -reaktio tapahtui 16 potilaalla 1. hoitosyklin ja yhdellä potilaalla 2. hoitosyklin aikana. Reaktion mediaanikesto oli 5,5 päivää (vaihteluväli 1–27 päivää) vähintään vaikeusasteen 2 reaktiolle. Potilaista yhdeksän sai hoitoa tumour flare -reaktioon. (3)

## 3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia glofitamabi-hoidon tehosta uusiutuneen tai hoitoon reagoimaton diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 12**. Tietokannasta tunnistettiin kahdeksan meneillään olevaa tutkimusta, jotka otettiin lähempään tarkasteluun. Tutkimuksista viisi oli faasin II tutkimuksia, kaksi faasin I/II-tutkimuksia ja yksi faasin III tutkimus. Kolmessa tutkimuksesta glofitamabia annetaan ensilinjan hoitona yhdessä joko R-CHOP- tai Pola-R-CHP-hoidon kanssa (NCT04980222, NCT04914741 ja NCT05800366).

Anti-CD-20-pohjaista hoitoa saaneilla potilailla tutkitaan glofitamabin tehoa ja turvallisuutta GPL-hoidon kanssa (NCT05335018). CAR-T-hoitoon ja autologiseen kantasolusiirtoon soveltumattomilla potilailla tutkitaan glofitamabin tehoa ja turvallisuutta maplirpaseptin kanssa (NCT05896163). Faasin III tutkimuksessa (NCT04408638) verrataan glofitamabin ja GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) -yhdistelmähoitoa R-GemOx-hoitoon.

Kahdessa tutkimuksessa (NCT04703686, NCT04889716) tarkastellaan glofitamabin tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka ovat saaneet CAR-T-hoitoa. Tiedonkeruu on päättynyt ensisijaisten tulosmuuttujien osalta toisessa näistä tutkimuksista (NCT04703686). Tutkimuksen tuloksia ei kuitenkaan ole vielä julkaistu. Muiden tutkimusten ensisijaisten muuttujien osalta tiedonkeruiden odotetaan valmistuvan vuosien 2024–2027 aikana.



## 3.7 Pohdinta

Glofitamabille on myönnetty myyntilupa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon aikuispotilailla, joita on hoidettu aikaisemmin vähintään kahdella systeemisellä hoidolla. Myyntilupa on myönnetty ehdollisena, koska pivotaalitutkimus oli yksihaarainen eikä tehosta ollut vielä riittävä näyttöä. EMA:n ihmislääkekomitea (CHMP) on vaatinut myyntiluvan haltijaa toimittamaan faasin III GO41944-tutkimuksen tulokset lisänäyttönä glofitamabin kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta. Tutkimuksessa glofitamabia annostellaan yhdistelmähoitona ja se sisältää ainoastaan DLBCL-potilaita, eikä muita histologisia alatyyppejä enää tutkita.

Nykyinen glofitamabi-hoitoa koskeva tutkimusnäyttö perustuu NP30179-tutkimukseen, joka on faasin I/II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus. Nykyisellään tutkimuksessa on 17 kohorttia, joista 9 on annoslaajennus-kohortteja. D3-kohortti valittiin myyntiluvan pivotaalikohortiksi. NP30179-tutkimus oli alun perin faasin I tutkimus. Sen protokollaa kuitenkin muutettiin tutkimuksen edetessä kymmenen kertaa. Yhdeksännellä muutokerralla protokollaan tutkimukseen otettiin mukaan kohortti D5 (n = 40), jolloin tutkimus laskettiin faasin I/II tutkimukseksi. Pivotaalikohortti valittiin tilastollisessa analyysisuunnitelmassa (SAP), joka valmistui ensimmäisen tiedonkeruun katkaisupäivämäärän jälkeen. EMAn CHMP piti haasteellisena yhden kohortin valintaa monista, sillä tutkimuksessa ei rajoitettu kohorttien määrää tutkimuksen dataperusteisuudesta huolimatta. Myyntiluvan haltija on jatkanut erilaisten glofitamabin ja obinututumabin yhdistelmähoitojen tutkimista valitussa indikaatiossa NP30179-tutkimuksessa.

NP30179-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän (IRC) arvioima täydellinen vaste ja lisäksi kliinistä hyötyä tutkittiin toissijaisilla lopputulosmuuttujilla (ORR, DOR, DOCR, PFS, OS). Tutkimuksessa täydellisen vasteen sai IRC:n mukaan D3-kohortissa 35,2 % potilaista ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 40,0 % potilaista. Kokonaisvasteosuudet vastaavasti olivat 50,0 % ja 51,6 % kohorteissa. Potilaat saivat vasteen (ORR tai CR) keskimäärin 42 päivässä. Kokonaisvasteen keston mediaani oli D3-kohortissa 14,4 kuukautta ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 16,8 kuukautta. Täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu kummassakaan kohortissa. Glofitamabi-hoidon kesto on korkeintaan 12 sykliä eli noin 8,3 kuukautta, tällöin vasteen keston tulokset voivat viitata siihen, että glofitamabi-hoidon vaikutukset säilyvät hoidon lopettamisen jälkeen. Täydellisen vasteen osalta glofitamabin teho säilyi samankaltaisena myös vaikeasti hoidettavilla potilailla verrattuna muihin tutkittuihin kohortteihin.

Yhdistetty turvallisuuskohortti sisälsi kohortit D2S2, D3 ja D5. Varsinkin D5-kohortin tulokset ovat huomattavasti paremmat verrattuna D3-kohortin tuloksiin. Esimerkiksi D3-kohortin PFS-mediaani oli tutkimuksessa 3,7 kuukautta ja D5-kohortin 8,1 kuukautta. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli puolestaan D3-kohortissa 8,9 kuukautta ja D5-kohortin mediaania ei saavutettu tiedonkeruun katkaisupisteessä (15.6.2022). D5-kohortti erosi muista kohorteista siten, että siinä potilaat saivat esilääkityksenä deksametasonia eivätkä hoitavan lääkärin määräämää kortikosteroidihoitoa, kuten muut tutkimuksen potilaat. Sytokiinioireyhtymän ilmaantuvuus ja haittavaikutuksen vakavuus olivat pienempiä potilailla, jotka saivat deksametasonia esilääkityksenä. D5-kohortissa oli enemmän naisia verrattuna D3-kohorttiin (42,5 % vs. 30,6 %).



Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin NP30179-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30-, ja Fact-Lym-mittareilla. Tulokset olivat epä johdonmukaisia ja vastausprosentti mittareissa oli pieni.

NP30179-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ennalta määriteltujen alaryhmien potilaat saivat samankaltaisia täydellisen vasteen tuloksia. Myös yleisesti ottaen hankalasti hoidettavilla potilasryhmillä (refraktorisuus aikaisempaan CAR-T-hoitoon, autologisen kantasolusiirron saaneet ja viimeisimmälle hoitolinjalleen refraktoriset potilaat) täydellisen vasteen osuudet olivat samankaltaiset kuin koko potilaskohortilla. Huomattavaa on kuitenkin, että histologisen alatyypin HGBCL-potilaat, double-hit-, ja double-expressor-potilaat sekä potilaat, joiden edellisestä CD20-vasta-ainehoidosta oli alle kolme kuukautta, saivat muita potilaita huonommat täydellisen vasteen osuudet.

NP30179-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten myyntiluvan haltija arvioi glofitamabin tehoa vertaamalla sitä ankkuroimattomalla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla BR-, Kymriah- ja Yescarta-hoitoihin. Lisäksi Myyntiluvan haltija vertasi glofitamabia propensiteettipisteanalyyseissa Pola-BR-hoitoon. Vertailujen tulokset suosivat glofitamabia verrattuna BR-, Pola-BR- ja Kymriah-hoitoihin. Yescarta-hoito sai vertailussa paremmat tulokset glofitamabiin verrattuna.

Kaikki myyntiluvan haltijan toteuttamat vertailut olivat yksihaaraisen satunnaistamattoman tutkimuksen epäsuoria vertailuja. Tällöin niistä tehtäviin päätelmiin sisältyy lähtökohtaisesti merkittävää epävarmuutta, jonka suuruutta ei voida sinänsä menetelmällisesti validista toteutuksesta huolimatta täysimääräisesti arvioida. Fimean arviointiryhmän toteuttaman naiivin vertailun perusteella vertailujen hoitojen PFS- ja OS-tulokset olivat samankaltaisia. Täydellisen vasteen osuus oli paras Yescarta-hoidolla ja huonoin lonkastuksimabi-tesiriini-hoidolla.

Lähes kaikilla NP30179-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma (98,7 %) yhdistetyssä turvallisuuskohortissa. Myös hoitoon liittyviä haittatapahtumia oli lähes kaikilla (90,9 %). Glofitamabi-hoidon aikana kuoli 81 (52,3 %) potilasta, mistä 9 liittyi haittatapahtumaan (covid-19, sepsis, delirium). Vaikeita, henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste  $\geq 3$ ) todettiin yli puolella potilaista (57,8 %). Vakavia haittatapahtumia oli hieman alle puolella potilaista (48,7 %). Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmaantui hoidon aikana viidelle potilaalle (3,2 %).

Sytokiinioireyhtymä oli yleisin hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (64,3 %) ja kaikki havaitut tapaukset liittyivät glofitamabi-hoitoon. Valtaosa näistä tapahtumista oli haitta-asteen 1–2 tapahtumia ja ne ilmenivät pääsääntöisesti ensimmäisten kahden hoitosyklin aikana. Muita yleisiä turvallisuuskohortissa esiintyneitä haittatapahtumia (vähintään 20 %:lla potilaista) olivat neutropenia (35,7 %), anemia (30,5 %) ja trombosytopenia/alentunut verihiutaleiden määrä (21,4 %).

CHMP:n turvallisuuteen liittyviä huomioita olivat, että pitkäaikaista turvallisuustietoa ei ole vielä saatavilla ja aikaisempaa CAR-T-hoitoa saaneiden potilaiden haittatapahtumia ei raportoitu erikseen.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan sytokiinioireyhtymää esiintyi usein, mutta valtaosassa tapauksia haitta-aste oli lievä ja sitä esiintyi hoidon alussa. Muut havaitut haitat ovat tyypillisiä haittavaikutuksia hematopoieesiin potilailla, jotka ovat saaneet useita aiempia hoitoja, ml. anemia, neutropenia ja trombosytopenia.

## 4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa glofitamabi-hoitoa verrataan polatutsumabi-vedotiiniin + bendamustiiniin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon (pola-BR) ja bendamustiini-rituksimabi-yhdistelmähoitoon (BR). Skenaarioanalyysissä glofitamabi-hoitoa verrataan mallissa CAR-T-hoitoihin (Kymriah ja Yescarta). Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3** Lisäksi esitetään Fimean arvio glofitamabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 12**.

**Taulukko 12.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin rajaus	
Väestö	<p>Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (R/R DLBCL) sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa.</p> <p>Potilaiden ominaispiirteet (NP30179-tutkimuksen turvallisuus- ja hoitoaiepopulaatioihin perustuen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskimääräinen ikä hoidon alkaessa: 63,2 vuotta (SAF-populaatio)</li> <li>• Keskimääräinen paino: 75,0 kg (ITT-populaatio)</li> <li>• Keskimääräinen pituus: 180,0 cm (ITT-populaatio)</li> <li>• Keskimääräinen kehon pinta-ala: 1,86 m<sup>2</sup> (ITT-populaatio)</li> <li>• Miesten osuus: 64,9 % (ITT-populaatio)</li> </ul>
Arvioitava lääkehoito	Glofitamabi-hoito
Vertailuhoidot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatutsumabi-vedotiini + bendamustiini ja rituksimabi (Pola-BR)</li> <li>• Bendamustiini + rituksimabi (BR)</li> </ul>
Lopputulokset	<p>Inkrementaaliset kustannukset (€)</p> <p>Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER)</p> <p>Lisäelinvuodet (LYG)</p> <p>Laatupainotetut elinvuodet (QALY)</p>
<b>Menetelmät</b>	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	<p>Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG)</p> <p>Kustannus-utiliteettianalyysi (€/QALY)</p>

Kustannusvaikuttavuusanalyysin rajaus	
Näkökulma	Terveystieteiden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	40 vuotta
Syklin pituus	1 viikko (7 päivää)
Glofitamabi-hoidon tulosten ekstrapolointi	Epäsuorien vertailujen painotettujen populaatioiden tuloksiin sovitettuja jakaumia
Vertailuhoidojen tulosten ekstrapolointi	BR (bendamustiini + rituksimabi) Pola-BR (polatutusumabi + bendamustiini + rituksimabi) <ul style="list-style-type: none"> <li>Epäsuoran vertailun painotettujen populaatioiden tuloksiin sovitettuja jakaumia</li> </ul>
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen herkkyysanalyysi Deterministinen herkkyysanalyysi Skenaarioanalyysit (CAR-T-soluhoidot: Yescarta, Kymriah)

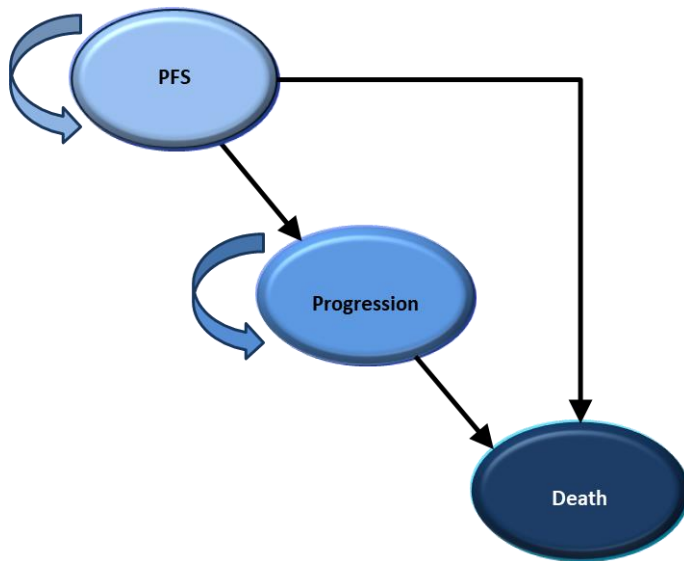
#### 4.1.1 Vertailuhoidot

Perusanalyysin vertailuhoidoiksi oli valittu kliinisten asiantuntijoiden arvion perusteella Pola-BR- ja BR-yhdistelmähoidot. Perusanalyysissä bendamustiini ja rituksimabin (BR) yhdistelmähoidon tehon on oletettu vastaavan R-Gemox-hoidon tehoa. Myyntiluvan haltija on perustellut valintaa rekisteritutkimuksen (Castro et al. 2020), kliinisen asiantuntijalausannon ja glofitamabin NICE:n arvioinnin (NICE 2023; NICE 2020) lähestymistavan pohjalta. Skenaarioanalyysien vertailuhoidoiksi oli valittu CAR-T-soluhoidot Yescarta (aksikabtagenisiloleuseeli) ja Kymriah (tisagenlekleuseeli).

#### 4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) (**kuvio 7**). Potilaat aloittavat tilasta, jossa tauti ei ole edennyt (progression free state, PFS), josta he siirtyvät tilaan "edennyt tauti" (progressed disease, PD) tai tilaan "kuolema" (death). Mallissa potilaan siirtymä tilaan "edennyt tauti" on kokonaiselossaolonajan (OS) ja ajan ennen taudin etenemistä (PFS) tilan erotus. Tila "edennyt tauti" sisältää myös muut hoitolinjat.

Mallin syklin pituus oli yksi viikko ja jokaisen syklin alussa tai lopussa tapahtuvien siirtymien huomioimiseksi kullekin aikavälille toteutettiin puolisyklikorjaus. Aikahorisontti perusanalyysissä oli 40 vuotta, minkä oletettiin riittävän kattamaan kaikki mallissa kertyvät keskeiset terveyshyödyt ja kustannukset. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin perusanalyysissä kolmen prosentin korkokannalla. Mallissa ei huomioitu seuraavien hoitolinjojen hoitoja.



**Kuvio 7.** Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne

#### 4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus kussakin mallin terveydentilassa perustuu myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen kaltaistettujen populaatioiden tulosten ekstrapolointiin. Epäsuora vertailu on käsitelty aiemmin **luvussa 3.4**. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla vertailuhoitojen ja glofitamabin painotettuihin OS:n ja PFS:n Kaplan-Meier-käyriin useita jakaumia, joista valittiin tilastollisen ja visuaalisen tarkastelun sekä kliinisen uskottavuuden perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). Valittuja sovitteita käytettiin koko mallinnuksen ajalta, eikä saatuja Kaplan-Meier tuloksia hyödynnetty mallinnuksessa suoraan.

Perusanalyysissä käytettiin mallinnuksen lisäksi oletusta kahden vuoden kohdalla tapahtuvasta remissiosta sekä glofitamabi-hoitoa että vertailuhoitoja saavilla potilailla, jotka ovat elossa ja sairauden etenemisvapaassa tilassa. Pitkäaikaiseen remissioon siirtyvien potilaiden tauti ei enää etene. Kahden vuoden jälkeen kaikkien mallissa edelleen elossa olevien potilaiden (etenemisvapaassa-tilassa ja edenneessä-tilassa) kuolleisuus muutettiin perustumaan yleistä kuolleisuutta eikä perustumaan ekstrapolaatioihin. Kuolleisuuden mallinnuksessa kahden vuoden jälkeen huomioitiin yhdeksän prosentin suhteellinen ylikuolleisuus verrattuna yleiseen väestöön mahdollisten muiden rinnakkaissairauksien vuoksi. Myyntiluvan haltijan remissio-oletus ja kuolleisuuden perustuminen yleiseen kuolleisuuteen sekä arvio tähän liittyvästä ylikuolleisuudesta perustuivat kliinisen asiantuntijan sekä NICE:n aiempiin (23–25) arviointeihin.

#### **Kokonaiselossaoloaika (OS)**

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoja saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset saatiin myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen painotettujen potilaskohorttien Kaplan-Meier-kuvaajista. Kaplan-Meier-kuvaajiin sovitettiin erilaisia parametrisiä jakaumia. Myyntiluvan haltija valitsi glofitamabi-, BR- ja Pola-BR-hoitojen ekstrapolointiin log normal-jakauman perusanalyysiin sen hyvän tilastollisen ja visuaalisen sopivuuden sekä kliinisen uskottavuuden perusteella. Viiden vuoden jälkeen glofitamabi-

hoidon OS-jakauman perusteella elossa olevien osuus oli noin ■■■ ja 10 vuoden jälkeen noin ■■■.

Myös CAR-T-hoitosten skenaarioanalyysissä potilaiden OS-tiedot saatiin myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen painotettujen kohorttien Kaplan-Meier-kuvaajista. Glofitamabi-hoito ekstrapoloitiin log normal -jakaumalla. Vertailuhoidoja ei ekstrapoloitu samalla jakaumalla, vaan Yescarta-hoito ekstrapoloitiin Gompertz-jakaumalla ja Kymriah-hoito Gen gamma -jakaumalla. Mallissa käytetyt ekstrapoloinnit on esitetty **kuviossa 8**. Eri hoitojen vaihtoehtoisten jakaumien ekstrapolaatiotulokset ja niiden tilastollinen tarkastelu on esitetty tarkemmin **liitteessä 13**.



**Kuvio 8.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio)

### **Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)**

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoidoja saaneiden potilaiden PFS-tulokset saatiin myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen painotettujen potilaskohorttien Kaplan-Meier-kuvaajista. Kaplan-Meier-kuvaajiin sovitettiin erilaisia parametrisiä jakaumia. Perusanalyysissä glofitamabi-, BR- ja Pola-BR-hoidot ekstrapoloitiin Log normal-jakaumalla sen hyvän tilastollisen ja visuaalisen sopivuuden takia.

CAR-T-hoitosten skenaarioanalyysissä glofitamabi-hoidon ekstrapolointiin valittiin Log normal -jakauma. Yescarta-hoito ekstrapoloitiin Gompertz-jakaumalla ja Kymriah-hoito Gen gamma -jakaumalla. Myyntiluvan haltijan käyttämät sovitteet Kaplan-Meier-käyriin on esitetty **kuviossa 9**. Eri hoitojen vaihtoehtoisten jakaumien ekstrapolaatiotulokset on esitetty tarkemmin **liitteessä 14**.



KUVIO POISTETTU

**Kuvio 9.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio)

#### Hoidon kesto ja aika hoidon lopettamiseen (TTOT)

Myyntiluvan haltija ei käyttänyt suoraan NP30179-tutkimuksen raportoitua hoidon keston keskiarvoa. Glofitamabi-hoidon kesto määritettiin TTOT (aika hoidon lopettamiseen) -Kaplan-Meier-estimaatilla. Glofitamabi-hoidon keston liittyvää epävarmuutta myyntiluvan haltija tarkasteli erikseen herkkyysanalyysillä. BR-hoidon TTOT-tulokset ovat Hong ym. 2018 (14) tutkimuksesta ja Pola-BR-hoidon tulokset GO29365-tutkimuksesta (15) (**kuvio 10**).



KUVIO POISTETTU

**Kuvio 10.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin glofitamabi-, BR- ja Pola-BR-hoitojen TTOT-Kaplan-Meier-kuvaaja. (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

TTOT-mallinnuksella glofitamabi-hoidon keston keskiarvo oli ■■■ sykliä (■■■ kk). BR-hoidon keston keskiarvo oli ■■■ sykliä (■■■ kk) molemmille lääkkeille. Pola-BR-hoidon keston keskiarvo oli ■■■ sykliä (■■■ kk) polatutsumabi-vedotiinin osalta, ■■■ sykliä (■■■ kk) bendamustiinin osalta ja ■■■ sykliä (■■■ kk) rituksimabin osalta. Skenaarioanalyysiin valittujen kertahoitoina annettavien CAR-T-soluhoidojen (Yescarta, Kymriah) oletettiin kestävän yhden syklin ajan.

#### 4.1.4 Mallissa huomioitua haittatapahtumia

Mallissa huomioitiin vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat, joita ilmeni NP30179-tutkimuksessa vähintään 2 %:lla potilaista ja vertailututkimuksissa yli kahdella prosentilla potilaista. Lisäksi huomioitiin vähintään toisen asteen sytokiinioireyhtymän glofitamabi-hoidon aikana saaneiden potilaiden kustannukset kyseisellä ja seuraavilla hoitosykleillä. Mallissa ei huomioitu turvallisuustietoja potilaista, jotka olivat saaneet aiemmin CAR-T-hoitoa. Haittatapahtumat ja niiden kustannukset huomioitiin ainoastaan lääkehoitojen aikana, eikä sen jälkeen. CAR-T-hoidojen haittatapahtumien kustannukset huomioitiin kertaalleen hoidon alussa.

#### 4.1.5 Terveysten liittyvä elämänlaatu

Perusanalyysin terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin NP30179-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30-mittarilla. Aineisto muutettiin vastaamaan EQ-5D-3L-mittarin arvoja mallinnusta varten. Arvojen muutos tehtiin mallissa sekä suoralla että epäsuoralla menetelmällä ja ne stratifioitiin taudin etenemisvapaaseen tilaan (PFS) ja edenneen taudin (PD) tilaan. Utiliteettiarvojen oletettiin sisältävän haittatapahtumista aiheutuvat disutiliteetit. Utiliteeteissa otettiin huomioon potilaan ikä ja sukupuoli. Vertailuhoidojen utiliteetit oletettiin samoiksi kuin glofitamabi-hoidolla. Mallissa remissioon siirtyneiden potilaiden utiliteettiarvot olivat 10 % alemmat kuin normaaliväestöllä eivätkä ne kerryttäneet lisäkustannuksia. Mallissa käytetyt utiliteettiarvot on kerätty **taulukkoon 13**.

**Taulukko 13.** Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käytetyt utiliteettiarvot.

Utiliteettiarvon lähde	Taudin etenemisvapaatila (saa hoitoa)	Taudin etenemisvapaatila (ei saa hoitoa)	Edennyt tauti
<b>Perusanalyysi</b>			
NP30179	0,773	0,812	0,681
NP30179 <sup>a</sup>	0,729	0,751	0,637
<b>Skenaarioanalyysit<sup>b</sup></b>			
≤ 10 viikkoa ennen kuolemaa	0,653	0,579	
>10 & ≤ 30 viikkoa ennen kuolemaa	0,728	0,720	
> 30 & ≤ 60 viikkoa ennen kuolemaa	0,731	0,741	
> 60 viikkoa ennen kuolemaa	0,739	0,729	

<sup>a</sup>mallissa käytetyt utiliteettiarvot, epäsuora menetelmä

<sup>b</sup>utiliteetit ennen kuolemaa, epäsuora menetelmä

#### 4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, haittatapahtumien kustannukset, terveydenhuollon resurssien käytöstä aiheutuneet kustannukset ja terminaalivaiheen kustannukset. Kustannuksia arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta, sisällyttäen vain terveydenhuollon suorat kustannukset.

##### Lääke- ja annostelukustannukset

Sairaalassa annettavat lääkkeet esitettiin verottomina tukkuhintoina, ja suun kautta annettavat lääkkeet verottomina vähittäismyyntihintoina käyttäen edullisinta pakkausta. Perusanalyysissa oletettiin, että ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Mallissa käytettyjen lääkepakkausten kustannukset on esitetty **liitteessä 15a**.

Glofitamabia annosteltiin valmisteyhteenvedon mukaisesti (**kuvio 3**) korkeintaan 12 sykliä. Obinutsumabi-esihoito annettiin kerran hoidon alkaessa. Arvioitavan hoidon annostelukustannuksena käytettiin ensimmäisessä syklissä HUS:n Syöpäkeskuksen vuodeosastokäynnin maksua (845 €) ja seuraavissa sykleissä sarjahoitokäyntimaksua (135 €). Vähintään toisen asteen sytokiinioireyhtymän saaneiden potilaiden kyseinen ja seuraavat hoitosykliä annosteltiin vuodeosastokäyntinä (845 €). Näitä potilaita oli 17,5 % mallin ITT-populaatiosta.

##### Terveydenhuollon resurssien käyttö

Terveydenhuollon resurssien käyttö huomioitiin mallissa ajalle ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen. Terveydenhuollon resurssien käyttöä ja kustannuksia on eritelty tarkemmin **liitteessä 16**.

Etenemismuutoksissa (PFS) olevat ja hoitoa saavat potilaat ovat joka vuosi sairaalassa yhteensä 18 päivää. Remission saavuttaneet potilaat eivät aiheuta mallissa lisää hoitokustannuksia myyntiluvan haltijan oletuksen mukaisesti.

##### Haittatapahtumien kustannukset

Mallissa huomioitiin haittatapahtumat, jotka olivat vähintään vaikeusasteen 3 haittatapahtumia ja jotka ilmenivät NP30176-tutkimuksessa vähintään 2 prosentilla potilaista ja muissa vertailututkimuksissa keskimäärin  $\geq 2$  prosentilla potilaista. Lisäksi huomioitiin vähintään toisen asteen sytokiinioireyhtymän glofitamabi-hoidon aikana saaneiden potilaiden kustannukset, joita oletettiin olevan 17,5 % ITT-populaatiosta. Haittatapahtumien kokonaiskustannukset laskettiin kertomalla keskimääräiset haittatapahtumasta aiheutuvat kustannukset hoitoviikkoa kohden hoitoviikkojen lukumäärällä. Glofitamabi-hoidon haittatapahtumien kustannus oli mallissa 1 096 €, BR-hoidon 1 083 € ja Pola-BR-hoidon 509 €. Keskimääräiseksi potilaskohtaiseksi kustannukseksi viikkoa kohden saatiin glofitamabille 66 €, BR-hoidolle 132 € ja Pola-BR-hoidolle 47 €. CAR-T-hoitojen haittatapahtumien kustannukset olivat 2 846 € (Kymriah) ja 4 895 € (Yescarta). Haittatapahtumien esiintyvyys eri hoidoissa ja kustannukset on eritelty tarkemmin **liitteessä 17**.

##### Muut kustannukset

Terminaalihoidon kustannus (11 410 €) huomioitiin mallissa kertaluontoisesti potilaiden siirtyessä mallin tilaan ”kuolema”. Terminaalihoidon kustannuksen arvioinnissa käytetty kustannus perustui Fimean julkaisemiin Kymriah (26) ja Yescarta-hoitoja (27) koskeviin arviointiraportteihin.



Myyntiluvan haltija ei huomioinut perusanalyysissä mahdollisten jatkohoitojen kustannuksia. Skenaarioanalyysissä 20 % potilaista sai mallissa jatkohoittoa glofitamabi-hoidon jälkeen ja malli huomioi nämä kustannukset.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 14**. Diskontaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 18**. Arvioitavan glofitamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) 3 %:n diskonttokorolla on 24 000 €/QALY BR-hoitoon verrattuna ja 20 000 €/QALY Pola-BR-hoitoon verrattuna. Arvioitavalla hoidolla muodostui 3,27 ja 0,87 lisäelinvuotta (2,26 ja 0,62 laatupainotettua elinvuotta) enemmän kuin BR-hoidolla ja Pola-BR-hoidolla.

CAR-T-hoitoihin verrattuna glofitamabi-hoidon ICER oli 180 000 €/QALY, säästö menetettyä QALY:a kohden, (Yescarta). Kymriah-hoitoon verrattuna glofitamabin ICER oli dominoiva. Glofitamabi-hoidolla muodostui 2,33 lisäelinvuotta (1,64 laatupainotettua elinvuotta) vähemmän kuin Yescarta-hoidolla ja 1,43 lisäelinvuotta (0,98 laatupainotettua elinvuotta) enemmän kuin Kymriah-hoidolla.

**Taulukko 14.** Yhteenveto glofitamabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista suhteessa vertailuhoitoihin. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
<b>Perusanalyysi</b>							
Glofitamabi <sup>a</sup>	5,85	4,02	87 758	-	-	-	-
BR	2,58	1,76	32 539	3,27	2,26	54 930	24 306
Pola-BR	5,07	3,46	75 780	0,87	0,62	12 613	20 484
<b>Skenaarioanalyysi</b>							
Yescarta	7,93	5,54	376 274	-2,33	-1,64	-294 490	180 029
Kymriah	6,33	4,41	366 909	1,43	0,98	-281 121	Glofitamabi dominoi

**ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **BR:** bendamustiini-rituksimabi; **Pola-BR:** polatutsumabivedotiini + bendamustiini-rituksimabi

<sup>a</sup>Glofitamabin tiedot perustuvat myyntiluvan haltijan toimittamaan malliin ITT-populaatioissa, inkrementaaliset tulokset on laskettu suhteessa glafitamabin kaltaistettuihin populaatioihin.

Kustannuksiin liittyvät tulokset on eritelty tarkemmin **taulukossa 15**. Suurin osa hoitovaihtoehtojen kustannuseroista tulevat lääke- ja annostelukustannuksista.

**Taulukko 15.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskonttatut (3 %) kustannukset eriteltyinä kustannuslajin mukaan.

Kustannuslaji (€)	Perusanalyysi			Skenaarioanalyysi	
	Glofitamabi <sup>a</sup>	BR	Pola-BR	Yescarta	Kymriah
<b>Ennen taudin etenemistä (PFS)</b>	64 779	13 650	51 476	358 289	348 804
Lääkkeet	52 342	5 380	42 795	327 480	320 217
Annostelu	2 520	2 674	2 112	24 281	24 281
Haittatapahtumat	1 096	1 083	509	4 895	2 846
Resurssien käyttö	8 822	4 513	6 059	1 634	1 459
<b>Edennyttä tautia (PD)</b>	22 979	18 889	24 305	17 985	18 105
Resurssien käyttö	13 538	8 259	14 571	9 298	8 845
Terminaalihoito	9 441	10 630	9 734	8 687	9 259
<b>Yhteensä</b>	<b>87 758</b>	<b>32 539</b>	<b>75 780</b>	<b>376 274</b>	<b>366 909</b>

<sup>a</sup>Glofitamabin kustannukset ITT-populatioissa

#### 4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen ja yksisuuntaisen herkkyysanalyysin sekä skenaarioanalyysien avulla.

Probabilistisen herkkyysanalyysin avulla tarkasteltiin glofitamabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia BR-, ja Pola-BR-hoitoihin verrattuna 1000 iteraatiokierrokseen perustuen. Sen tulokset on raportoitu kuvioiden avulla **liitteessä 19**.

Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli erityisen herkkä mallin oletukselle remissiossa olevien potilaiden elämänlaadun suuruudesta sekä glofitamabin ja polatutumabi-vedotiinin hinnoille, kun verrattiin glofitamabi-hoitoa BR- ja Pola-BR-hoitojen tuloksiin (**liite 20**).

**Liitteessä 21** on esitetty myyntiluvan haltijan vähintään 10 % muutoksen perusanalyysin ICERiin nähden aiheuttavien skenaarioanalyysien tulokset. Tällaisia skenaarioita olivat muun muassa diskonttokoron, aikahorisontin ja ekstrapolaatiojakaumien muutokset. Skenaarioissa ICER:n vaihtelu oli suurta (BR 20 000–76 000; Pola-BR 11 000–84 000). Lisäksi myyntiluvan haltija esitti hinnanalennuskenaarioita, jotka kuvaavat glofitamabin listahintaan tehtävän hinnanalennuksen vaikutusta hoidon kustannusvaikuttavuuteen (€/QALY) BR- ja Pola-BR-hoitoihin verrattuna (**liite 22**). ICER-arvio 20 % alennuksella on noin 20 000 €/QALY ja 40 % alennuksella noin 15 000 €/QALY verrattuna BR-hoitoon. Pola-BR-hoitoon verrattuna ICER-arvio on 20 % alennuksella noin 5 000 €/QALY ja noin 27 % alennuksella 0 €/QALY. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella mahdollisesta hinnoittelumallista.

### 4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä glofitamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde BR-hoitoon verrattuna on 24 000 €/QALY ja Pola-BR-hoitoon

verrattuna 20 000 €/QALY. Skenaarioanalyysinä tehdyissä CAR-T-hoitojen vertailussa glofitamabi-hoidon ICER oli 180 000 €/QALY, säästö menetettyä QALY:a kohden, Yescarta-hoitoon verrattuna ja dominoiva Kymriah-hoitoon verrattuna. Mallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet olivat mallin tietojen perustuminen myyntiluvan haltijan toteuttamiin epäsuoriin vertailuihin, glofitamabi-hoidon kesto, käytetyt ekstrapolaatiojakaumat ja myyntiluvan haltijan käyttämä oletus pitkäaikaisesta remissiosta.

Myyntiluvan haltijan mallissa kustannusvaikuttavuustulokset perustuvat epäsuorien vertailujen painotettuihin populaatioihin ja näiden populaatioiden tuloksiin. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoitusten takia (**luku 3.4.6**). Siten myös kustannusvaikuttavuuden tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Epäsuoriin vertailuihin liittyvien epävarmuustekijöiden takia Fimean arviointiryhmä pitää usean vertailuvalmisteen osalta selkeämpänä tilannetta, jossa kaikkien kustannusvaikuttavuusanalyysien osalta käytetään glofitamabin ITT-populaatiota eikä ITC-populaatiota. Tätä puoltaa myös se, että kaikkien vertailuvalmisteiden käyttöaihe on sama kuin glofitamabilla, eikä niiden käyttöaiheita ole rajoitettu ITC-populaatioita vastaavalla tavalla. Lisäksi lähestymistapa johdonmukaistaa tarkastelua koska käytössä on yhden glofitamabin tulokset, joita vertaillaan vertailuhoitoihin neljien tulosten sijaan.

Mallissa myyntiluvan haltija mallinsi glofitamabi-hoidon keston TTOT-Kaplan-Meier-estimaatin avulla. Mallinnettu glofitamabi-hoidon keston keskiarvo oli ■■■ sykliä. Kuitenkin NP30179-tutkimuksessa raportoitu glofitamabi-hoidon keskimääräisen kesto oli 6,5 sykliä (**luku 3.1.1**). Kustannusvaikuttavuusmallin luotettavuutta vähentää TTOT-Kaplan-Meier-estimaatin tuloksen eroaminen pivotaalitutkimuksen raportoidusta hoidon keston keskiarvosta. Eron syytä ei selkeästi perusteltu.

Hoitojen PFS- ja OS-käyrät mallinnettiin epäsuorien vertailujen painotettujen jakaumien suoralla (parametrisella) mallintamisella ja kyseisen mallin ekstrapolaatiolla. NP30179-tutkimuksen havaintoihin pohjautuvaa Kaplan-Meier-dataa ei hyödynnetty talousmallissa siltä ajanjaksolta kuin havaintoja olisi ollut käytettävissä. Fimean arviointiryhmän mielestä PFS- ja OS-käyrissä Kaplan-Meier-datan käyttäminen tutkimuksen seuranta-ajan osalta vähentää tulosten epävarmuutta verrattuna mallinnetun käyrän soveltamiseen alusta alkaen.

Myyntiluvan haltija oletti mallissa, että kaksi vuotta PFS-tilassa olleet potilaat siirtyvät pitkäaikaiseen remissioon. Näillä potilailla tauti ei enää etene eikä heistä aiheudu lisäkustannuksia. Remissioon päässeiden potilaiden kuolleisuus oletettiin melkein samaksi kuin taustaväestön. Oletusta kahden vuoden PFS-aikaa seuraavasta pitkäaikaisesta remissiosta ei perusteltu selkeästi, eikä se perustu tutkimusnäyttöön. NP30179-tutkimuksen päivitettyjen analyysien Kaplan-Meier-käyristä voidaan havaita, että PFS-tapahtumia havaitaan myös pidennetyllä seuranta-ajalla kahden vuoden jälkeen (**kuvio 6**). Myöskään vertailuvalmisteiden osalta ei voida osoittaa selkeää ajankohtaa remissiolle, mikä olisi näkyvissä **luvussa 3.4** esitetyissä epäsuorissa vertailuissa. Fimean näkemyksen mukaan oletus remissiosta yliarvioi glofitamabilla saatavia terveyshyötyjä eikä arviointiryhmä pidä oletusta remissiosta uskottavana.

Edellä kuvattua oletusta kuolleisuudesta kahden vuoden jälkeiseltä ajalta hyödynnettiin PFS-tilassa olleiden potilaiden lisäksi myös PD-tilaan päätyneiden potilaiden osalta. Siis myös ne elossa olevat potilaat, joiden tauti oli progressoitunut, noudattivat kahden vuoden jälkeen samaa oletusta lähes normaaliväestöä vastaavasta kuolleisuudesta. Fimean näkemyksen mukaan oletus kuolleisuudesta yliarvioi glofitamabilla saatavia terveyshyötyjä eikä arviointiryhmä pidä oletusta uskottavana.

## 4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 16**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset. Fimean arviointiryhmä teki lisäksi herkkyy- ja skenaarioanalyysyjä perusanalyysistään.

**Taulukko 16.** Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
Vertailtu glofitamabin populaatio	Epäsuorien vertailujen populaatiot	ITT-populaatio
Oletus pitkäaikaisen remission ajankohdasta (vuosina)	2,0	Ei käytetty
Glofitamabin PFS-ajan ekstrapolaatio	Log-normaalinen	Seuranta-ajan KM ja log-normaalinen
BR-hoidon PFS-ajan ekstrapolaatio	Log-normaalinen	Seuranta-ajan KM ja log-normaalinen
Pola-BR-hoidon PFS-ajan ekstrapolaatio	Log-normaalinen	Seuranta-ajan KM ja Log-normaalinen
Kymriah-hoidon PFS-ajan ekstrapolaatio	Yleistetty gamma	Seuranta-ajan KM ja yleistetty gamma tail
Yescarta- hoidon PFS-ajan ekstrapolaatio	Gompertz	Seuranta-ajan KM ja Gompertz
Glofitamabin OS-ajan ekstrapolaatio	Log-normaalinen	Seuranta-ajan KM ja log-normaalinenl
BR-hoidon OS-ajan ekstrapolaatio	Log-normaalinen	Seuranta-ajan KM ja log-normaalinenl
Pola-BR-hoidon OS-ajan ekstrapolaatio	Log-normaalinen	Seuranta-ajan KM ja log-normaalinen
Kymriah-hoidon OS-ajan ekstrapolaatio	Yleistetty gamma	Seuranta-ajan KM ja yleistetty gamma
Yescarta-hoidon OS-ajan ekstrapolaatio	Gompertz	Seuranta-ajan KM ja Gompertzl

### 4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 17**. Fimean perusanalyysissä glofitamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 46 000 €/QALY BR-hoitoon verrattuna ja 25 000 €/QALY Pola-BR-hoitoon verrattuna. Glofitamabi-hoidolla muodostui 1,86 (1,27 laatupainotettua elinvuotta) enemmän kuin BR-hoidolla ja 1,01 lisäelinvuotta (0,68 laatupainotettua elinvuotta) enemmän kuin Pola-BR-hoidolla.

CAR-T-hoitoihin verrattuna glofitamabi-hoidon ICER, säästö menetettyä QALY:a kohden, on 111 000 €/QALY (Yescarta) ja 200 000 €/QALY (Kymriah). Glofitamabi-hoidolla muodostui 3,50 ja 1,88 lisäelinvuotta (2,61 ja 1,41 laatupainotettua elinvuotta) vähemmän kuin Yescarta-hoidolla ja Kymriah-hoidolla.

**Taulukko 17.** Yhteenvedo Fimean tekemän kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
<b>Perusanalyysi</b>							
Glofitamabi	2,93	2,01	87 939	-	-	-	-
BR	1,06	0,74	29 563	1,86	1,27	58 376	45 927
Pola-BR	1,92	1,32	70 721	1,01	0,68	17 218	25 202
<b>Skenaarioanalyysi</b>							
Yescarta	6,43	4,62	377 913	-3,50	-2,61	-289 973	111 142
Kymriah	4,81	3,41	369 664	-1,88	-1,41	-281 725	200 342

**ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **BR:** bendamustiini-rituksimabi; **Pola-BR:** polatutsumabivedotiini + bendamustiini-rituksimabi

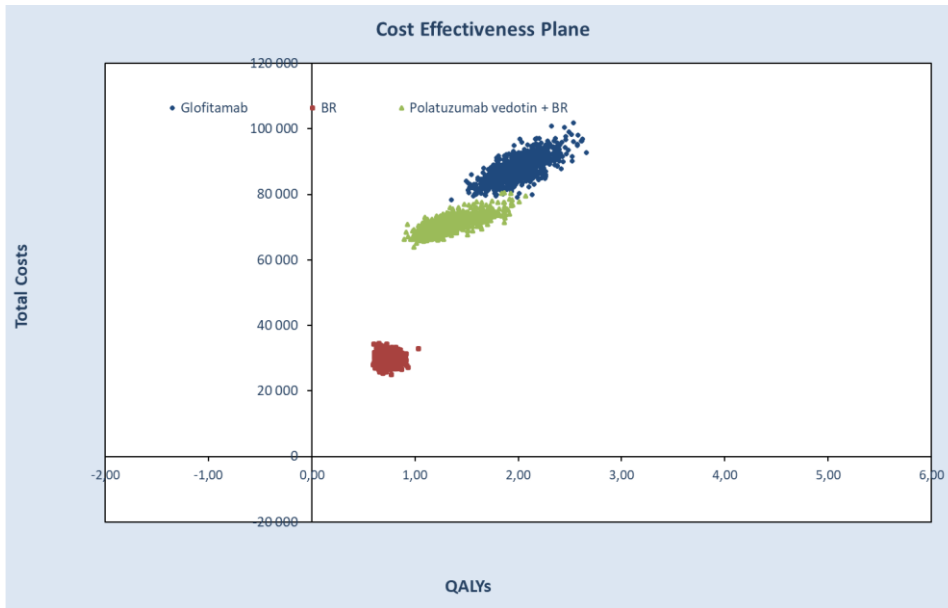
#### 4.4.2 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Fimea tarkasteli myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin ja Fimean perusanalyysiin liittyvää epävarmuutta probabilistisen ja yksisuuntaisen herkkyysanalyysin sekä skenaarioanalyysien avulla.

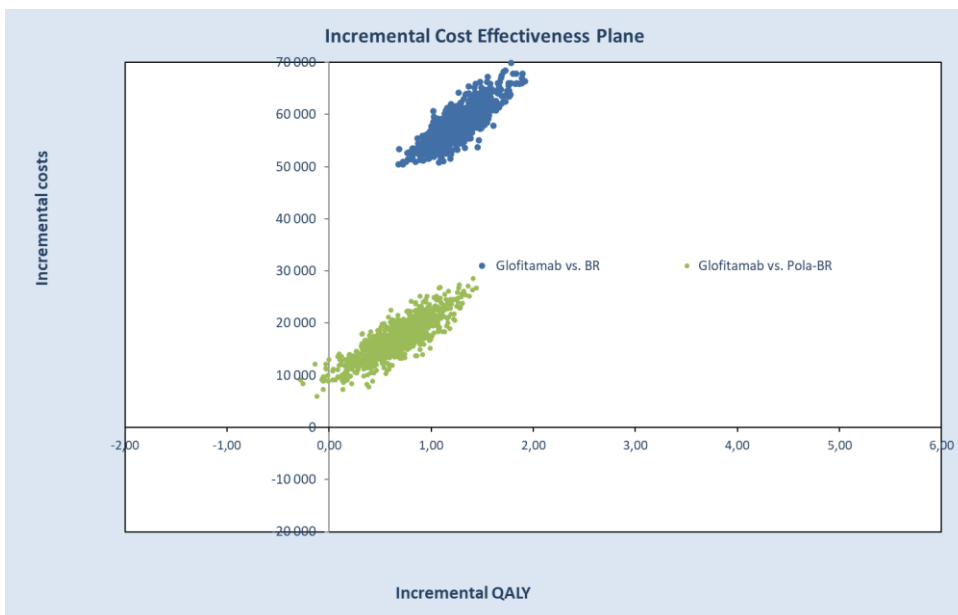
Probabilistisen herkkyysanalyysin avulla tarkasteltiin glofitamabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia BR-, ja Pola-BR-hoitoihin verrattuna 1000 iteraatiokierrokseen perustuen (**kuviot 11 ja 12**). Probabilistinen herkkyysanalyysi Fimean perusanalyysissä vaikuttaa olevan rajatumpi kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä ja laatu-painoitettuina lisäelinvuosina mitattu lisähyöty jäisi vähäisemmiksi (**kuviot 11, 12 ja liitteet 19b, 19c**), tämä ei sinällään kuvasta suoraan mallin rakenteellista epävarmuutta tai Fimean perusanalyysin valintojen oikeellisuutta. Analyysin perusteella glofitamabi-hoito vaikuttaa tuottavan hieman lisähyötyjä suuremmalla kustannuksella kuin Pola-BR- tai BR-hoito.

Yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli erityisen herkkä mallin oletuksille glofitamabin ja polatutsumabi-vedotiinin hinnoista sekä elämänlaadusta ennen taudin etenemistä (**liite 23**).

Skenaarioanalyyseissä arvioitiin kunkin Fimean perusanalyysiin tehdyn muutoksen vaikutusta (**liite 24**). Skenaarioanalyysien avulla ei löytynyt yksittäistä parametrin muutosta, joka olisi selkeästi selittänyt eroa Fimean perusanalyysin ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin välillä. Analyysien erot muodostuvat yksittäisten parametrien muutosten summasta.



**Kuvio 11.** Fimean probabilistisen herkkyyshanalyysin tuloksia (glofitamabi, BR, Pola-BR)



**Kuvio 12.** Fimean probabilistisen herkkyyshanalyysin tuloksia esitettynä inkrementaalisen kustannusvaikuttavuuden suhteen (glofitamabi vs. BR; glofitamabi vs. Pola-BR)

## 4.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusvaikuttavuusmallissa verrattiin glofitamabihoitoa BR-, Pola-BR-, Yescarta- ja Kymriah-hoitoihin. Fimean arviointiryhmän mukaan suurimmat epävarmuudet mallissa liittyvät analyysin perustumiselle epäsuoriin vertailuihin ja niiden painotettuihin populaatioihin, OS- ja PFS-ekstrapolaatiomenetelmiin ja myyntiluvan haltijan oletukseen pitkäaikaisesta remissiosta. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä

glofitamabi-hoidon ICER BR-hoitoon verrattuna oli 24 000 €/QALY, Pola-BR-hoitoon verrattuna 20 000 €/QALY. CAR-T-hoidoista glofitamabi-hoidon ICER oli 180 000 €/QALY, säästö menetettyä QALY:a kohden, Yescarta-hoitoon verrattuna ja dominoiva Kymriah-hoitoon verrattuna.

Myyntiluvan haltijan tekemien ankkuroimattomien epäsuorien vertailujen menetelmiin ja tuloksiin liittyi merkittävää epävarmuutta. Kaikkien vertailujen efektiiviset otoskoot (ESS) olivat matalat, joten kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt kaltaistetut populaatiot eivät vastanneet alkuperäistä NP30179-tutkimuksen populaatiota. Fimean arviointiryhmän mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin tulee suhtautua varauksella. Glofitamabi-hoidon tulosten perustuminen muuttaminen painotetuista populaatioista NP30179-tutkimuksen yhdistetyn turvallisuuskohortin tuloksiin muuttaa Kymriah-hoidon ICER-arvoa muttei juurikaan vaikuta muihin hoitoihin.

Mallissa käytettiin epäsuorista vertailuista saatuja painotettuja PFS- ja OS- jakaumia, jotka mallin oletuksen mukaan ekstrapoloitiin suoraan, eikä tutkimuksista saatua Kaplan-Meier-dataa käytetty suoraan mallintamisessa. Remissio-oletuksen mukaan ekstrapoloituidut OS-käyrät laskivat kahden vuoden jälkeen lähes väestön yleisen kuolleisuuden tasolle. Glofitamabin OS-jakauman mukaan viiden vuoden jälkeen elossa olevien osuus oli noin [REDACTED] ja 10 vuoden jälkeen noin [REDACTED]. Taudin etenemisvapaassa tilassa olevien osuus ekstrapoloituissa jakaumissa oli glofitamabi-hoidon osalta sekä viiden vuoden että kymmenen vuoden jälkeen noin [REDACTED]. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan kyseinen tulos vaikuttaa ylioptimistiselta varsinaisen pitkäaikaisen seurantadatan puuttuessa.

Remissio-oletukseen kahden vuoden kohdalla liittyy merkittäviä epävarmuustekijöitä. Kyse ei kuitenkaan ole esimerkiksi CAR-T- tai geeniterapia-hoidosta eikä myyntiluvanhaltija ole esittänyt uskottavaa selvitystä mihin vaikutusmekanismiin mahdollinen pysyvä ja pitkään kestävä remissio tämän hoidon kohdalla perustuisi. Glofitamabi-hoito annetaan vasta kolmannessa hoitolinjassa, joten oletusta remissiosta ja sen kestosta ei voida pitää uskottavana ilman lisänäyttöä.

Myyntiluvan haltijan oletti yhtäläisen kuolleisuuden niin etenemisvapaassa-tilassa oleville kuin jo edenneessä-tilassa oleville potilaille kahden vuoden kohdalla. Kaikkien elossaolevien potilaiden kuolleisuus oletettiin lähes samaksi kuin normaalilla väestöllä, eikä kuolleisuus perustunut toteutettuihin ekstrapolaatioihin. Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan oletus kuolleisuudesta yliarvioi glofitamabilla saatavia terveyshyötyjä eikä arviointiryhmä pidä oletusta uskottavana.

Fimean perusanalyysissä muutettiin populaatio vastaamaan glofitamabi-hoidon ITT-populaatiota. Lisäksi mallista poistettiin oletus remissiosta ja PFS- ja OS-jakaumat ekstrapoloitiin käyttämällä Kaplan-Meier-jakaumia. Perustelut muutoksille on esitetty **luvussa 4.3**. Malli ei mahdollistanut hoidon keston liittyviä muutoksia, joita olisi voitu pitää myyntiluvan haltijan esittämää perusanalyysiä uskottavimpina.

Myyntiluvan haltijan oletuksilla kustannusvaikuttavuusmallin tulokset olivat paremmat kaikkien vertailuhoidojen osalta Fimean perusanalyysiin verrattuna. Fimean perusanalyysissä glofitamabi-hoidon ICER BR-hoitoon verrattuna oli 46 000 €/QALY ja Pola-BR-hoitoon verrattuna 25 000 €/QALY. CAR-T-hoitoihin verrattuna Fimean laskemat ICER-arvot, säästö menetettyä QALY:a kohden, olivat Kymriah-hoitoon verrattuna 200 000 €/QALY ja Yescarta-hoitoon verrattuna 111 000 €/QALY.

Esitetyt kustannusvaikuttavuuslaskelmat tehtiin listahinnoin. Myyntiluvan haltija esitti hinnanalennusskenaarioita glofitamabin osalta ja niiden vaikutusta kustannusvaikuttavuuteen BR- ja Pola-BR-hoitoihin verrattuna. Myyntiluvan haltija ilmaisi halukkuutensa neuvotella glofitamabin hinnoittelumallista.



## 5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion potilasmäärästä mutta ei erillistä budjettivaikutus-analyysia. Tämän takia budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan kustannusvertailuun ja kustannusvaikuttavuusmalliin sekä osittain Fimean arviointiryhmän laskelmiin.

### 5.1 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio glofitamabi-hoidon potilasmäärästä perustui rekisteridataan, suomalaisten asiantuntijoiden näkemykseen sekä Fimean aiempaan arviointiraporttiin (28). Suomen syöpärekisterin (2) mukaan Suomessa diagnosoitiin vuonna 2020 yhteensä 659 uutta diffuusia suurisoluista B-solulyymfoomaa (DLBCL) sairastavaa potilasta. Myyntiluvan haltijan asiantuntija-arvioiden mukaan glofitamabille soveltuvia kolmannen linjan potilaita olisi noin 40–60 vuosittain huomioiden glofitamabin kliinisen tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit muun muassa taudin vaiheelle ja potilaan yleisilalle.

Myyntiluvan haltija arvioi kolmannen linjan potilaiden määräksi noin 40 potilasta vuosittain, joka on noin 6 % kaikista vuosittain diagnosoiduista potilaista. Arvion mukaan glofitamabi olisi hoitovaihtoehto erityisesti niille potilaille, jotka eivät sovellu CAR-T-hoitoon tai eivät taudin nopean etenemisen vuoksi ehdi saada sitä, tai potilaille, joiden tauti on uusiutunut toisen linjan CAR-T-soluhoidon jälkeen. Huomioiden markkinan jakautuminen arvion kohteena olevan hoidon ja vertailuhoidojen kesken **taulukon 18** mukaisesti, myyntiluvan haltijan arvioi glofitamabin potilasmääräksi noin 15–20 potilasta vuosittain.

Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa oikeasuuntaiselta. Kuten myyntiluvan haltijakin on todennut, saattaa aiempien hoitolinjojen hoitokäytäntöjen kehittyminen vaikuttaa kolmannen linjan potilasmäärään tulevaisuudessa.

**Taulukko 18.** Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärän (n = 40) jakautumisesta eri hoitojen välille vuosina 2023–2027.

Hoito, potilasmäärä	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Nykytilanne</b>					
Glofitamabi	0	0	0	0	0
Pola-BR	10	10	10	10	10
Solunsalpaajahoito, johon liitetään rituksimabi	14	14	14	14	14
CAR-T-soluhoidot (Yescarta, Kymriah)	16	16	16	16	16
<b>Uusi tilanne</b>					
Glofitamabi	0	13	18	18	18
Pola-BR tai solunsalpaajahoito, johon liitetään rituksimabi	24	11	7	7	7
CAR-T-soluhoidot (Yescarta, Kymriah)	16	16	16	16	16

## 5.2 Potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle potilaskohtaisen kustannusvertailun (**taulukko 19**). Potilaiden taustatiedot perustuvat NP30179-tutkimuksen keskiarvoihin. Lääkekustannusten arvioinnissa käytettiin verottomia tukkuhintoja (i.v.) tai verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.). Lääkekustannukset laskettiin edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Pakkauksista ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Laskelmissa käytettyjen lääkkeiden syklikohtaiset annostelut ja hinnat on esitetty **liitteessä 25**.

**Taulukko 19.** Myyntiluvan haltijan esittämät arvioitavan hoidon ja vertailuhoidojen potilaskohtaiset kustannukset keskimääräisen hoidon keston perusteella.

Hoito	Hoidon keston keskiarvo (sykliä)	Lääkekustannukset <sup>d</sup> (€/sykli)	Lääkekustannukset (€/hoito)	Annostelukustannukset (€/hoito)	Yhteensä (€/hoito)
Glofitamabi	6,5	9 156 <sup>e</sup>	58 781	2 406	61 192
<b>Vertailuhoidot</b>					
R-Gemox	5 <sup>a</sup>	1 479	7 397	1 385	8 782
Pola-BR	4,4 <sup>b</sup>	11 328	49 815	1 304	51 146
Yescarta	1 <sup>c</sup>	327 410	327 410	24 281	351 691
Kymriah	1 <sup>c</sup>	320 410	320 410	24 209	344 691

a Shen ym. 2018 tutkimuksen (29) mukaan toteutunut BR-hoidon mediaanikesto, syklin kesto 21 päivää

b GO29365-tutkimuksen (15) mukaan toteutunut keskimääräinen hoidon kesto, syklin kesto 21 päivää

c syklin kesto 7 päivää

d Laskettu valmisteyhteenvedon (8) mukaisella annostuksella ja hoidon kestolla

e Sisältää obinutsumabi-esihoidon kustannuksen

## 5.3 Budjettivaikutukset

Fimea laski glofitamabi-hoidon budjettivaikutukset myyntiluvan haltijan toimittamaan potilasmääräarvioon pohjautuen (**taulukko 18**). Ennen glofitamabi-hoidon käyttöönottoa potilaiden hoito tällä laskelmalla kustantaa arviolta noin 6,2 miljoonaa euroa vuodessa (**taulukko 20**). Ensimmäisenä käyttöönottovuotena glofitamabi-hoidon kokonaiskustannus 13 potilaalle olisi noin 795 000 euroa aiheuttaen noin 452 000 euron budjettivaikutuksen. Seuraavina kolmena vuotena potilasmäärä vakiintuisi 18 potilaaseen vuosittain ja hoidon kokonaiskustannus nousisi noin 1,1 miljoonaan euroon aiheuttaen noin 652 000 euron budjettivaikutuksen vuosittain. Laskelman neljän vuoden ajanjakson aikana glofitamabi-hoito aiheuttaisi noin 2,4 miljoonan euron budjettivaikutuksen, lisäten tämän käyttöindikaation kustannuksia.

**Taulukko 20.** Myyntiluvan haltijan arvio glofitamabi-hoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöön otosta.

Kustannukset (€)	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Nykytilanne</b>	<b>6 205 463</b>	<b>6 205 463</b>	<b>6 205 463</b>	<b>6 205 463</b>	<b>6 205 463</b>
Solunsalpaajahoito, johon liitetään rituksimabi	122 951	122 951	122 951	122 951	122 951
Pola-BR	511 455	511 455	511 455	511 455	511 455
CAR-T-soluhoidot <sup>a</sup>	5 571 057	5 571 057	5 571 057	5 571 057	5 571 057
<b>Glofitamabi osana palveluvalikoimaa</b>	<b>6 205 463</b>	<b>6 657 318</b>	<b>6 857 542</b>	<b>6 857 542</b>	<b>6 857 542</b>
Glofitamabi	0	795 492	1 101 450	1 101 450	1 101 450
Pola-BR tai solunsalpaajahoito, johon liitetään rituksimabi <sup>b</sup>	634 406	290 769	185 035	185 035	185 035
CAR-T-soluhoidot	5 571 057	5 571 057	5 571 057	5 571 057	5 571 057
<b>Budjettivaikutus</b>	<b>0</b>	<b>451 855</b>	<b>652 079</b>	<b>652 079</b>	<b>652 079</b>
<b>Kumulatiivinen budjettivaikutus</b>	<b>0</b>	<b>451 855</b>	<b>1 103 934</b>	<b>1 756 013</b>	<b>2 408 092</b>

<sup>a</sup>Laskettu Kymriah- ja Yescarta-hoitojen kustannusten keskiarvolla

<sup>b</sup>Pola-BR:n ja solunsalpaajahoidon, johon voi liittyä rituksimabi, kustannus on laskettu hoitojen 10/14 suhteella.

## 5.4 Pohdinta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion potilasmäärästä sekä hoitojen markkinaosuuksista. Myyntiluvan haltija arvioi vuosittaisen potilasmäärän olevan tässä indikaatiossa 40 potilasta, joista glofitamabilla tulnaisiin jatkossa hoitamaan 18 potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan arvio potilasmäärästä on uskottava. Myyntiluvan haltija olettaa arvioitavan hoidon korvaavan osittain Pola-BR-, ja solunsalpaajahoidon, johon liittyy rituksimabi. Fimean kliinisen asiantuntijan mielestä oletus on perusteltavissa.

Myyntiluvan haltijan potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat glofitamabi-hoidolle noin 61 000 euroa. Vertailuhoidoille nämä ovat oletetuilla hoitojen kestoilla 8 800–352 000 euroa. Glofitamabi-hoidon kustannukset olisivat noin 10 000–52 409 euroa suuremmat kuin Pola-BR- ja solunsalpaajahoidon, johon liitetään rituksimabi ja 291 000–284 000 euroa pienemmät kuin CAR-T-hoitojen. Myyntiluvan haltijan oletuksen mukaan vuonna 2024 glofitamabi aiheuttaisi noin 452 000 euron budjettivaikutusten, mikä nousisi noin 652 000 euroon glofitamabi-hoidon potilasmäärän vakiinnuttua 18 potilaaseen.

Budjettivaikutuksen arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta glofitamabin potilasmäärän ja vertailuhoidojen markkinaosuuksien suhteen. Budjettivaikutuksen todellinen suuruus riippuu kuitenkin siitä, missä määrin glofitamabi-hoito tulisi korvaamaan Pola-BR- ja solunsalpaajahoitoa, johon liittyy rituksimabi. Koska glofitamabi-hoitoon soveltuvat potilaat eivät välttämättä saa kolmannessa linjassa CAR-T-hoitoa, oletus on, että glofitamabi-hoito ei vaikuta CAR-T-hoitojen vuosittaisiin potilasmääriin. Jos glofitamabi-hoito korvaisi kokonaan Pola-BR- ja solunsalpaajahoidon, johon liittyy rituksimabi, glofitamabi-hoidon vuosittaiset kokonaiskustannukset olisivat noin 1,5 miljoonaa euroa. Tällöin vuosittainen budjettivaikutus olisi listahinnoin noin 834 000 euroa.

## 6 Johtopäätökset

- Glofitamabin kliinistä tehoa ja turvallisuutta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman (DLBCL) hoidossa aikuispotilailla, joita oli aiemmin hoidettu vähintään kahdella systeemisellä hoidolla, tutkittiin faasin I/II avoimessa ja yksihaaraisessa NP30179-tutkimuksessa.
- NP30179-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointikomitean arvioima täydellisen vasteen (CR) osuus. Tutkimuksen D3-kohortin 108 potilaasta 35,2 % ja yhdistetyn turvallisuuskohortin (kohortit D2S2, D3, D5) 155 potilaasta 40 % sai täydellisen vasteen. Täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu 15.6.2022 tiedonkeruun katkaisuun mennessä (tutkimuksen seuranta-ajan mediaani 15 kk).
- Elämänlaatua mitattiin NP30179-tutkimuksessa EORTC-QLQ-C30- ja FACT-Lym-mittareilla. Kyselyihin vastasi vain pieni osuus potilaista ja niiden tulokset olivat epäjohdonmukaisia.
- Myyntiluvan haltija vertasi glofitamabia epäsuorasti bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon (BR), polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon (Pola-BR) sekä CAR-T-hoitoihin (Kymriah ja Yescarta). Vertailujen OS-, ja PFS-, CR-tulokset suosivat glofitamabia verrattuna BR-, Pola-BR- ja Kymriah-hoitoihin sekä Yescarta-hoitoa glofitamabiin verrattuna. Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuorien vertailujen tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean arviointiryhmän toteuttaman naiivin vertailun perusteella vertailtujen hoitojen PFS- ja OS-tulokset olivat samankaltaisia.
- Lähes kaikilla yhdistetyn turvallisuuskohortin potilailla havaittiin hoidon aikana jonkinasteinen haittatapahtuma ja puolella potilaista vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, neutropenia / neutrofiilien alentunut määrä, anemia ja trombosytopenia / alentunut verihitaleiden määrä. Yleisin vakava haittatapahtuma oli sytokiinioireyhtymä.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin suurimmat epävarmuudet liittyivät mallin perustumiseen epäsuorien vertailujen painotettujen populaatioiden tuloksiin, oletukseen pitkäaikaisesta remissiosta sekä PFS- ja OS-tulosten ekstrapolaatiomenetelmiin. Fimean arvion mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy merkittävää epävarmuutta.
- Fimean laskelman mukaan glofitamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 46 000 €/QALY BR-hoitoon verrattuna ja 25 000 €/QALY Pola-BR-hoitoon verrattuna. CAR-T-hoitojen suhteen glofitamabin ICER, säästö menetettyä QALY:a kohden, on noin 111 000 €/QALY Yescarta-hoitoon verrattu ja 200 000 €/QALY Kymriah-hoitoon verrattuna.
- NP30179-tutkimuksen keskimääräisen hoidon keston perusteella (6,5 sykliä), Glofitamabi-hoidon potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus julkisella tukkuhinnalla laskettuna olisi noin 61 000 euroa.
- Myyntiluvan haltija arvioi glofitamabilla hoidettavien potilaiden vuosittaisen määrän olevan 15–20 potilasta. Fimea pitää arviota oikeansuuntaisena. Fimean toteuttaman laskelman mukaan glofitamabi-hoidon vuosittaiset kokonaiskustannukset olisivat noin 800 000–1,1 miljoonaa € ja budjettivaikutus listahinnoin noin 452 000–652 000 €.
- Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella glofitamabin hinnoittelumallista.

## Lähteet

1. Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2024. [Viitattu 13.2.2024]; <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/>
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (C83.3). [Viitattu 5.12.2023]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
3. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. 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:v116–25. DOI:10.1093/annonc/mdv304
5. Terveystieteiden tutkimuskeskus (Palko). Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. 2020 [Viitattu 28.11.2023]; <https://palveluvalikoima.fi/polatutsumabi-vedotiini>
6. FinCCHTA. Julkaisut - Fincchta. [Viitattu 28.11.2023]. <https://oys.fi/fincchta/katsauksia-ja-suosituksia/>
7. Terveystieteiden tutkimuskeskus (Palko). Työn alla olevat suositukset - Palveluvalikoima. [Viitattu 28.11.2023]. <https://palveluvalikoima.fi/suositusprosessi>
8. Columvi (glofitamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005751. European Medicines Agency EMA. 2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/anx\\_159530\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/anx_159530_fi.pdf)
9. Komission työntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle ”Columvi - glofitamab” ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. annettu 7.7.2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/dec\\_159530\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/dec_159530_fi.pdf)
10. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [TA927].
11. Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, ym. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) Large B-cell Lymphoma (LBCL): Extended follow-up and landmark analyses from pivotal phase II study. *Hematol Oncol*. 6 2023;41(S2):144–6. DOI:10.1002/hon.3163\_95

12. Dickinson Michael, Carlo-Stella Carmelo, Morschhauser Franck, ym. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma: extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study. International Conference Malignant Lymphoma (ICML). 2023 [Viitattu 30.1.2024]. <https://medically.roche.com/global/en/oncology/icml-2023/medical-material/ICML-2023-presentation-dickinson-glofitamab-monotherapy-in-patients-pdf.html>
13. Carlo-Stella C, Hutchings M, Offner F, ym. Glofitamab monotherapy induces durable complete remissions and has a manageable safety profile in patients with Richter's transformation. *Hematol Oncol.* 6 2023;41(S2):63–5. DOI:10.1002/hon.3163\_28
14. Hong JY, Yoon DH, Suh C, ym. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol.* 1 8 2018;97(8):1437–43. DOI:10.1007/s00277-018-3317-6
15. 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
16. 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
17. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, ym. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(1):45–56. DOI:10.1056/nejmoa1804980
18. 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
19. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. Faria R, Alava MH, Manca A, ym. NICE DSU Tehcnical Support Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: Methods for comparative individual patient data. 2015. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/observational-data>
21. Filippo DM, Ades AE, Dias S, ym. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/population-adjusted>
22. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, ym. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 15 12 2022;387(24):2220–31. DOI:10.1056/nejmoa2206913



23. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [TA649]. 2020 [Viitattu 20.12.2023]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649>
24. National institute for 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 [TA559]. 2019 [Viitattu 20.12.2023]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>
25. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [TA567]. 2019 [Viitattu 20.12.2023]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567>
26. Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlecleuseeli (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja: 15/2018. 2018 [Viitattu 12.12.2023]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-5624-95-3>
27. Oravilahti T, Gabbouj S, Kiviniemi V. Tecartus manttelisolulymfooman hoidossa: Uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Fimea kehittää, arvioi ja informoi: 6/2021. 2021 [Viitattu 5.1.2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-21-0>
28. Kotajärvi J, Lamminsalo M, Rahkonen A. Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi: 6/2023. 2023 [Viitattu 5.12.2023]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-52-4>
29. Shen QD, Zhu HY, Wang L, ym. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e261–9. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30054-1
30. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, ym. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(4):351–63. DOI:10.1056/nejmoa2115304
31. HUS. Palveluhinnasto 2023. Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. 2023 [Viitattu 19.11.2023]. <https://www.hus.fi/tietoa-meista/hallinto-ja-paatoksenteko/talous/hinnoittelu>
32. VSSHP. T11 Kuvantamisen toimialueen hinnasto 2022. [Viitattu 19.11.2023]. <https://www.varha.fi/fi/tietoa-varhasta/varsinais-suomen-sairaanhoitopiiri/varsinais-suomen-sairaanhoitopiirin-hinnastot-2022>
33. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. THL työpaperi 21/2020. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 12.5.2023]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>

34. VSSH. T12 Laboratoriotoimialue hinnasto 2022. [Viitattu 19.11.2023]. <https://www.varha.fi/fi/tietoa-varhasta/varsinais-suomen-sairaanhoitopiiri/varsinais-suomen-sairaanhoitopiirin-hinnastot-2022>
35. HUS. DRG-hinnasto 2020-2021.
36. Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) suurisoluisten B-solulymfomien hoidossa: Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja: 16/2018. 2018 [Viitattu 5.1.2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-5624-96-0>
37. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, ym. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 1 10 2021 [Viitattu 5.1.2024];22(10):1403–15. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00375-2
38. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, ym. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *communications J Clin Oncol.* 2021;39:1959–70. DOI:10.1200/JCO.20
39. Song YQ, Zhang HL, Huang HQ, ym. Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 19 10 2023; DOI:10.3324/haematol.2023.283802
40. Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, ym. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol.* 22 10 2023;41(4):663–73. DOI:10.1002/hon.3174
41. Rentsch V, Seipel K, Banz Y, ym. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(10). DOI:10.3390/cancers14102516



# Liitteet

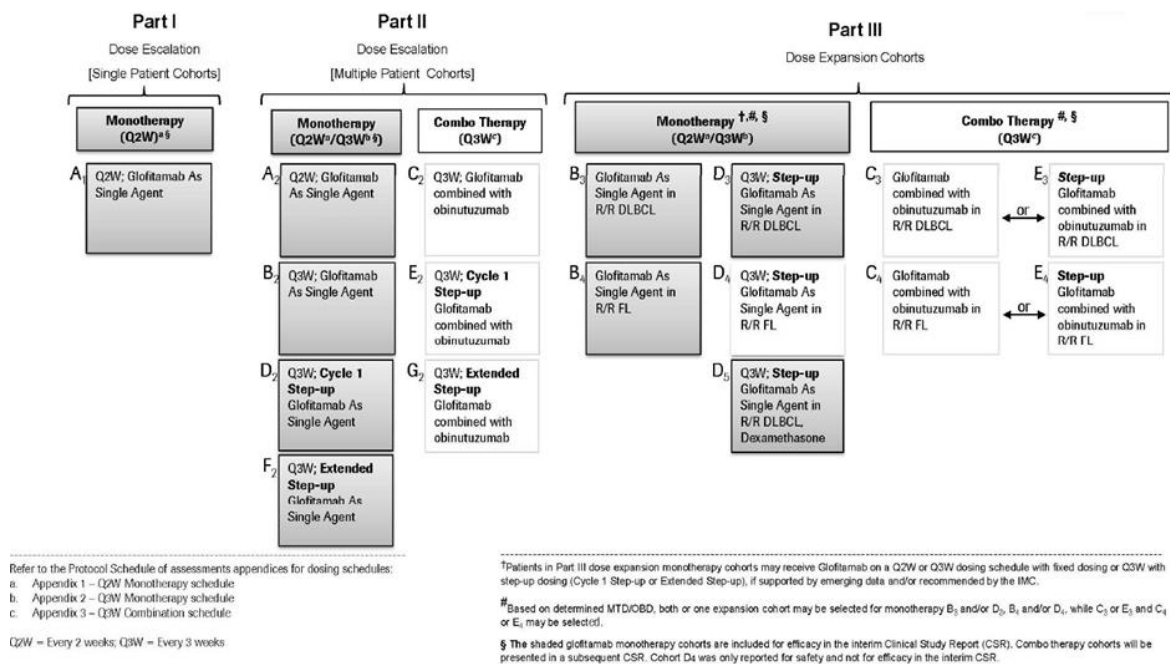
**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät glofitamabi-hoitoon hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 16.2.2024.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Julkaistu 17.10.2023.
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Ei julkaistu.
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Rapid review julkaistu 3.10.2023.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Ei julkaistu.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Luonnos julkaistu 4.1.2024
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Arviointi suunnitteilla.
Ranska ( <a href="#">HAS</a> )	Ei julkaistu.
Ruotsi ( <a href="#">TLV</a> / <a href="#">NT-rådet</a> )	Ei julkaistu.
Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )	Julkaistu 30.10.2023.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Arviointi kesken.
Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )	Arviointi kesken.

Liite 2. NP30179-tutkimuksen tutkimusasetelma ja toteutus (3).

Study ID	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage regimen; Route of Admin.	Number of Subjects	Population	Duration of Treatment	Countries	Study Status; Type of Report
NP30179 FIH	To evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel T cell-bispecific antibody, glofitamab, administered by IV infusion as a single agent and in combination with obinutuzumab following pre-treatment with a fixed dose of obinutuzumab in patients with relapsed/ refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL).	A multicenter, open-label, Phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of glofitamab as a single agent and in combination with obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of obinutuzumab in pts with R/R B-cell non-Hodgkin's lymphoma	Part I and II: Dose escalation in cohorts of R/R NHL patients who received 1 prior line of systemic therapy Fixed dosing: Glofitamab 0.005 mg – 25 mg IV, Q2W or Q3W. Step-up-dosing: Glofitamab 2.5/10/16 mg, 2.5/10/30 mg, 0.5/2.5/10/30 mg IV, Q3W. Part III: Dose expansion in cohorts of R/R DLBCL and R/R FL patients who received ≥2 prior lines of systemic therapy Fixed dosing: Glofitamab 10/16 mg IV, Q3W Step-up-dosing: Glofitamab 2.5/10/30 mg IV, Q3W.	458 treated patients	Patients with R/R B-cell NHL Planned: Up to 300 patients during dose escalation (Part I-II), approx. 560 patients across expansion cohorts (Part III) Enrolled: 458 patients treated in Parts I-III (Part I and II: 222 patients; Part III: 236 patients)	Initial and retreatment 12 cycles Q2W or Q3W dosing	EU: BE, CZ, DK, FI, FR, IT, PL, ES Non-EU: AU, CA, NZ, Taiwan, US	Full Interim CSR*

Liitekuvio 2a. NP30179-tutkimuksen tutkimusasetelma (3, taulukko 3)



Liitekuvio 2b. NP30179-tutkimuksen vaiheet ja potilasryhmät (3, kuvio 11).

**Liite 3.** NP30179-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (3).**Key Efficacy Inclusion Criteria**

- Age  $\geq$  18 years.
- Depending upon study part, a history or status of: 1) a histologically-confirmed hematological malignancy that was expected to express CD20; 2) relapse after or failure to respond to at least one prior treatment regimen; and 3) no available treatment options that were expected to prolong survival (e.g., standard chemotherapy or autologous stem cell transplant [ASCT]). Eligible R/R NHL patients included:
- Parts I and II dose escalation cohorts:
  - Grades 1–3b FL; MZL (splenic; nodal; extra-nodal); MCL; DLBCL; PMBCL; Richter's transformation; and trFL
- Part III DLBCL expansion cohorts:
  - DLBCL cohort (DLBCL NOS, HGBCL), PMBCL and trFL. Patients must have relapsed after or failed to respond to at least two prior systemic treatment regimens (including at least one prior regimen containing anthracycline, and at least one containing an anti CD20-directed therapy). Cohorts D3 and D5
- Measurable disease, defined as at least one bi-dimensionally measurable nodal lesion, defined as  $> 1.5$  cm in its longest dimension, or at least one bi-dimensionally measurable extranodal lesion, defined as  $>1.0$  cm in its longest dimension
- Able to provide a fresh biopsy from a safely accessible site, per investigator determination, providing the patient had more than one measurable target lesion
  - In the absence of a fresh biopsy, the most recent archival tumor tissue samples.
- ECOG Performance Status of 0 or 1
- Life expectancy (in the opinion of the investigator) of  $\geq 12$  weeks
- Adequate liver function: total bilirubin  $\leq 1.5$  x ULN. Patients with documented history of Gilbert's Syndrome and in whom total bilirubin elevations are accompanied by elevated indirect bilirubin are eligible; AST/ALT  $\leq 3$  x ULN.
- Adequate hematological function: Neutrophil count of  $\geq 1.5 \times 10^9$  cells/L; platelet count of  $\geq 75,000/\mu\text{L}$  (and platelet transfusion free within 14 days prior to administration of Gpt); Hemoglobin (Hb)  $\geq 10.0$  g/dL (6.2 mmol/L); transfusion free within 21 days prior to administration of Gpt.
- Adequate renal function: serum creatinine  $\leq 1.5$  x ULN or a creatinine clearance (CrCl) calculated by Cockcroft-Gault formula of  $\geq 50$  mL/min for patients in whom, in the investigator's judgment, serum creatinine levels did not adequately reflect renal function.

- Negative serologic or polymerase chain reaction (PCR) test results for acute or chronic HBV infection. Note: Patients whose HBV infection status could be determined by serologic test results were to be negative for HBV by PCR to be eligible for study participation.

### **Key Efficacy Exclusion Criteria**

- Inability to comply with protocol mandated hospitalizations and restrictions
- Patients with a known or suspected history of HLH
- Patients with acute bacterial, viral, or fungal infection at baseline
- Patients with known active infection, or reactivation of a latent infection, whether bacterial, viral (including, but not limited to, EBV, cytomegalovirus (CMV), hepatitis B, hepatitis C, and HIV), fungal, mycobacterial, or other pathogens (excluding fungal infections of nail beds) or any major episode of infection requiring hospitalization or treatment with IV antibiotics (for IV antibiotics this pertains to completion of last course of antibiotic treatment) within 4 weeks of dosing
- Prior treatment with systemic immunotherapeutic agents, including but not limited to radioimmunoconjugates, antibody-drug conjugates, immune/cytokines and monoclonal antibodies within 4 weeks or five half-lives of the drug, whichever was shorter, before Gpt infusion
- Treatment with standard radiotherapy, any chemotherapeutic agent, or treatment with any other investigational anti-cancer agent, including CAR-T therapy (within 4 weeks prior to Gpt infusion)
- Prior allogeneic stem cell transplantation (SCT)
- Autologous SCT within 100 days prior to Gpt infusion
- Current or past history of CNS lymphoma
- Significant cardiovascular disease
- History of autoimmune disease
- Patients with another invasive malignancy in the last 2 years (with the exception of basal cell carcinoma and tumors deemed by the investigator to be of low likelihood for recurrence)
- Patients with another invasive malignancy in the last 2 years (with the exception of basal cell carcinoma and tumors deemed by the investigator to be of low likelihood for recurrence)
- Received systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to Gpt infusion. Treatment with corticosteroid  $\leq 25$  mg/day prednisone or equivalent is allowed. Inhaled and topical steroids were permitted.

**Liite 4. NP30179-tutkimuksen tavoitteet ja lopputulosmuuttujien määritelmät**

Primary objectives	Endpoints/Outcome Measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of glofitamab as single agent (<i>and in combination with obinutuzumab</i>) following obinutuzumab pre-treatment (Gpt) in patients with relapsed/refractory CD20+ B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (R/R NHL).</li> <li>To determine the maximum tolerated dose (MTD) or optimal-biologic dose (OBD) and DLTs of glofitamab as single agent (<i>and in combination with obinutuzumab</i>) following Gpt in patients with R/R NHL.</li> <li>To determine a recommended dose and schedule of glofitamab as a single agent (<i>and in combination with obinutuzumab</i>) following Gpt.</li> </ul>	<p><b>Primary safety and tolerability outcome measures:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The safety and tolerability of glofitamab was assessed using the following primary safety outcome measures:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence and nature of DLTs (Parts I and II) when glofitamab was given as a single agent IV.</li> <li>(<i>Incidence and nature of DLTs when glofitamab was given in combination with obinutuzumab</i>).</li> </ul> </li> <li>Safety and tolerability were additionally assessed using the following safety outcome measures:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence, nature, and severity of all adverse events</li> <li>Incidence of anti-drug antibody (ADA) formation and events related to immune complex deposition and activation</li> <li>Incidence of cytokine-release related events (cytokine-release syndrome [CRS] and infusion-related reactions [IRRs]) according to the grading criteria in <a href="#">Lee (2014)</a></li> <li>Changes in clinical laboratory values: hematology and biochemistry test results</li> <li>Changes in vital signs, including systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, pulse rate, and body temperature</li> <li>Incidence of ECG abnormality</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Primary pharmacokinetic outcome measures:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The following PK parameters were derived from the serum concentration-time profiles of glofitamab following administration, when appropriate as data allowed:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Total exposure (area under the concentration-time curve [AUC])</li> <li>Maximum serum concentration (<math>C_{max}</math>)</li> <li>Minimum serum concentration (<math>C_{min}</math>)</li> <li>Clearance (CL)</li> <li>Volume of distribution (<math>V_z</math>)</li> </ul> </li> </ul>

(3, taulukko 11)

Primary objectives (Cont.)	Endpoints/Outcome Measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the efficacy of glofitamab as single agent following Gpt in patients diagnosed with DLBCL (R/R DLBCL not otherwise specified [NOS], high-grade B-cell lymphoma [<i>HGBCL</i>], primary mediastinal B-cell lymphoma [<i>PMBCL</i>], DLBCL arising from FL [transformed FL; trFL]) (<i>and R/R FL</i>) as measured by Independent Review Committee (IRC)-assessed complete response rate according to standard NHL response criteria (Lugano Classification, <a href="#">Cheson et al. 2014</a>).</li> </ul>	<p><b>Primary efficacy outcome measure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IRC-assessed complete response (CR) rate determined according to standard NHL response criteria (Lugano classification, <a href="#">Cheson et al. 2014</a>).</li> </ul>
Secondary objectives	Endpoints/Outcome Measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>To establish the safety, tolerability, and pharmacokinetics of Gpt.</li> <li>To make a preliminary assessment of the anti-tumor activity of glofitamab as a single agent (<i>and in combination with obinutuzumab</i>) following Gpt in patients with R/R NHL.</li> <li>To assess the incidence of ADAs to glofitamab.</li> <li>To assess pharmacodynamic (PD) biomarkers, including but not limited to tumor tissue B- and T-cell content and T-cell activation status in a subset of patients.</li> </ul>	<p><b>Secondary efficacy outcome measures</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INV-assessed CR rate (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>(<i>IRC- assessed CR rate [Cheson et al. 2007]</i>)</li> <li>IRC-assessed overall response rate (ORR) (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>INV-assessed ORR (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>(<i>IRC-assessed ORR [Cheson et al. 2007]</i>)</li> <li>IRC - and INV-assessed duration of complete response (DOCR) (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>IRC- and INV-assessed duration of response (DOR) (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>IRC-assessed progression-free survival (PFS) INV-assessed PFS</li> <li>Overall survival</li> <li>IRC-assessed time to first complete response (TFCR) (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>INV-assessed TFCR (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>IRC-assessed time to first overall response (TFOR) (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> <li>INV-assessed TFOR (Lugano classification: <a href="#">Cheson et al. 2014</a>)</li> </ul>



Secondary objectives (Cont.)	Endpoints/Outcome Measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>In Part III of the study, to assess disease-related symptoms, function, and health-related quality of life (HRQoL) according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) Lymphoma scale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence of anti-drug antibody (ADA) formation and events related to immune complex deposition and activation</li> <li>Change from baseline in physical function, role function, and health-related quality of life (HRQoL) according to responses on the EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)</li> <li>Change from baseline in disease-related symptoms according to responses on the FACT-Lymphoma Subscale (FACT-Lym LymS)</li> </ul>
Exploratory objectives	Endpoints/Outcome Measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the relationship between glofitamab, as a single agent (and in combination with obinutuzumab) (following Gpt) exposure and PD biomarkers, including, but not limited to, soluble mediators, peripheral B- and T-cell number and T-cell activation status, as appropriate.</li> <li>To make a preliminary assessment of tumor burden and/or biologic markers that might act as predictors of the safety or anti-tumor activity of glofitamab as single agent (and in combination with obinutuzumab) including, but not limited to minimal residual disease status (MRD), immune-modulatory phenotypic markers, and soluble mediators.</li> <li>To assess the anti-tumor activity of retreatment with glofitamab as single agent (and in combination with obinutuzumab) of patients who achieved an objective response (CR or partial response (PR) or stable disease (SD) and who subsequently show disease progression or relapse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soluble mediators</li> <li>Peripheral B- and T-cell number</li> <li>T-cell activation status</li> <li>Tumor subtype (e.g., activated B-cell vs. germinal center B-cell) assessed at baseline in archived material.</li> <li>CR</li> <li>ORR</li> <li>DOR</li> <li>PFS</li> <li>OS</li> <li>Safety</li> </ul>

**Liite 5.** NP30179-tutkimuksen kohorttien ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (3, taulukot 14-16).

	<b>D3-kohortti (n = 108)</b>	<b>Yhdistetty turvallisuukskohortti (n = 155)</b>	<b>D5-kohortti (n = 40)</b>
Age			
Median, years (range)	66,0 (21-90)	66,0 (21-90)	73,0 (27-86)
<65 years, n (%)	50 (46,3)	71 (45,8)	16 (40,0)
≥65 years, n (%)	58 (53,7)	84 (54,2)	24 (60,0)
Sex, n (%)			
Male	75 (69,4)	101 (65,2)	23 (57,5)
Female	33 (30,6)	54 (34,8)	17 (42,5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	6 (5,6)	9 (5,8)	3 (7,5)
Not Hispanic or Latino	83 (76,9)	121 (78,1)	34 (85,0)
Not stated	17 (15,7)	21 (13,5)	3 (7,5)
Unknown	2 (1,9)	4 (2,6)	0
Race, n (%)			
Asian	6 (5,6)	7 (4,5)	1 (2,5)
Black or African American	1 (0,9)	3 (1,9)	2 (5,0)
White	80 (74,1)	119 (76,8)	34 (85,0)
Unknown	21 (19,4)	26 (16,8)	3 (7,5)
Weight (kg)			
Mean, (SD)	75,6 (15,7)	75,0 (16,4)	74,4 (18,8)
Median, (range)	74,2 (45,0-151,1)	73,7 (44,4-151,1)	71,0 (44,4-118,9)
Height (cm)			
Mean, (SD)	171,6 (9,8)	170,5 (10,1)	168,0 (10,4)
Median, (range)	173,0 (144,0-193,0)	171,0 (141,0-193,0)	170,0 (141,0-185,4)
BMI, (kg/m <sup>2</sup> )			
Mean, (SD)	25,6 (4,8)	25,7 (5,0)	26,2 (5,7)
Median, (range)	24,8 (17,6-45,1)	24,8 (17,6-45,1)	26,0 (17,6-44,5)
ECOG status at the Baseline, n (%)			
0	50 (46,3)	69 (44,5)	14 (35,0)
1	57 (52,8)	84 (54,2)	25 (62,5)
2	0	1 (0,6)	1 (2,5)
Missing/Unknown	1 (0,9)	1 (0,6)	0
Cancer Hist. Subtype II, n (%)			
Diffuse Large B-Cell Lymphoma	77 (71,3)	110 (71,0)	29 (72,5)

	D3-kohortti (n = 108)	Yhdistetty turvallisuuskohortti (n = 155)	D5-kohortti (n = 40)
High Grade B-Cell Lymphoma	8 (7,4)	10 (6,5)	2 (5,0)
Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma	6 (5,6)	6 (3,9)	0
Transformed Follicular Lymphoma	17 (15,7)	29 (18,7)	9 (22,5)
Ann Arbor Staging, n (%)			
STAGE I	10 (9,3)	10 (6,5)	0
STAGE II	16 (14,8)	25 (16,1)	9 (22,5)
STAGE III	18 (16,7)	31 (20,0)	10 (25,0)
STAGE IV	61 (56,5)	85 (54,8)	20 (50,0)
Unknown	3 (2,8)	4 (2,6)	1 (2,5)
Risk Factors for IPI, n (%)			
0	5 (4,6)	5 (3,2)	0
1	15 (13,9)	24 (15,5)	7 (17,5)
2	32 (29,6)	45 (29,0)	12 (30,0)
3	37 (34,3)	55 (35,5)	16 (40,0)
4	19 (17,6)	26 (16,8)	5 (12,5)
Extranodal Disease, n (%)			
No	38 (35,2)	60 (38,7)	21 (52,5)
Yes	70 (64,8)	95 (61,3)	19 (47,5)
Bulky Disease > 6 cm, n (%)			
No	63 (58,3)	90 (58,1)	23 (57,5)
Yes	44 (40,7)	64 (41,3)	17 (42,5)
Bulky Disease > 10 cm, n (%)			
No	92 (85,2)	135 (87,1)	36 (90,0)
Yes	15 (13,9)	19 (12,3)	4 (10,0)
Prior Cancer-related Surgery, n (%)	36 (33,3)	55 (35,5)	15 (37,5)
Prior Radiotherapy, n (%)	33 (30,6)	49 (31,6)	13 (32,5)
Prior Cancer Therapy, n (%)			
Chemotherapy	108 (100)	155 (100)	40 (100)
Anti-CD20 Monoclonal Antibody	108 (100)	155 (100)	40 (100)
Non Anti-CD20 Monoclonal Antibody	18 (16,7)	25 (16,1)	7 (17,5)
Conditioning Regimen For Stem Cell Transplant	21 (19,4)	31 (20,0)	6 (15,0)
Signaling Pathway Inhibitor	11 (10,2)	17 (11,0)	3 (7,5)



	D3-kohortti (n = 108)	Yhdistetty turvallisuuskohortti (n = 155)	D5-kohortti (n = 40)
Immunotherapy Non Stem Cell Transplant	10 (9,3)	14 (9,0)	4 (10,0)
PI3K Inhibitor	3 (2,8)	3 (1,9)	0
CAR-T Therapy	38 (35,2)	52 (33,5)	13 (32,5)
Anthracycline	106 (98,1)	152 (98,1)	39 (97,5)
Alkylator	108 (100)	155 (100)	40 (100)
Immunomodulatory Imide	16 (14,8)	22 (14,2)	5 (12,5)
Autologous Stem Cell Transplant	18 (16,7)	28 (18,1)	6 (15,0)
Other	26 (24,1)	36 (23,2)	9 (22,5)
Number of Prior Lines of Cancer Therapy, n (%)			
Mean, (SD)	3,1 (1,2)	3,1 (1,2)	3,0 (1,1)
Median, (range)	3,0 (2-7)	3,0 (2-7)	3,0 (2-7)
Numbers of Prior Lines of Cancer Therapy, n (%)			
2	43 (39,8)	61 (39,4)	17 (42,5)
3	34 (31,5)	49 (31,6)	12 (30,0)
4	18 (16,7)	27 (17,4)	8 (20,0)
5	7 (6,5)	10 (6,5)	2 (5,0)
6	4 (3,7)	5 (3,2)	0
7	2 (1,9)	3 (1,9)	1 (2,5)
Time from Last Prior Therapy to First Study Treatment (months), n (%)			
< 3	56 (51,9)	79 (51,0)	19 (47,5)
≥ 3	49 (45,4)	71 (45,8)	19 (47,5)
Time from Last Prior CD20 Therapy to First Study Treatment (months), n (%)			
< 3	38 (35,2)	49 (31,6)	10 (25,0)
≥ 3	65 (60,2)	101 (65,2)	30 (75,0)
Time from Last Prior Therapy to First Study Treatment (months)			
Mean, (SD)	7,5 (17,8)	6,7 (15,3)	4,8 (6,7)
Median, (range)	2,6 (0,3-147,3)	2,7 (0,3-147,3)	3,1 (0,8-33,3)
Time from Last Anti-CD20 Therapy to First Study Treatment (months)			
Mean, (SD)	12,7 (26,9)	12,2 (23,5)	10,0 (12,3)

	<b>D3-kohortti (n = 108)</b>	<b>Yhdistetty turvallisuuskohortti (n = 155)</b>	<b>D5-kohortti (n = 40)</b>
Median, (range)	4,2 (0,9-198,9)	4,75 (0,9-198,9)	5,0 (0,9-58,7)
Relapse or Refractory to Any Prior Therapy, n (%)			
Refractory	97 (89,8)	139 (89,7)	36 (90,0)
Relapse (No Refractory)	11 (10,2)	16 (10,3)	4 (10,0)
Relapse or Refractory to Last Line of Prior Therapy, n (%)			
Refractory	90 (83,3)	131 (84,5)	35 (87,5)
Relapse	18 (16,7)	24 (15,5)	5 (12,5)
Relapse or Refractory to First Line of Prior Therapy, n (%)			
Refractory	65 (60,2)	91 (58,7)	22 (55,0)
Relapse	43 (39,8)	64 (41,3)	18 (45,0)
Relapse or Refractory to Any Prior Anti-CD20 Therapy, n (%)			
Refractory	92 (85,2)	129 (83,2)	32 (80,0)
Relapse	16 (14,8)	26 (16,8)	8 (20,0)
Relapse or Refractory to Any Prior Alkylator Therapy, n (%)			
Refractory	91 (84,3)	128 (82,6)	33 (82,5)
Relapse	17 (15,7)	27 (17,4)	7 (17,5)
Relapse or Refractory to Any Prior CAR-T Therapy, n (%)			
Refractory	34 (31,5)	46 (29,7)	11 (27,5)
Relapse	4 (3,7)	6 (3,9)	2 (5,0)
Unknown	70 (64,8)	103 (66,5)	27 (67,5)
Relapse or Refractory to Any Prior Pi3K Therapy			
Refractory	2 (1,9)	2 (1,3)	0
Relapse	1 (0,9)	1 (0,6)	0
Unknown	105 (97,5)	152 (98,1)	40 (100)

**Liite 6.** NP30179-tutkimuksen yhdistetyn turvallisuuskohortin tehotulokset (tiedonkeruu katkaistu 16.1.2023). (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)



**Liitekuvio 6a.** NP30179-tutkimuksen turvallisuuskohortin täydellisen vasteen keston Kaplan-Meier-kuvaaja



**Liitekuvio 6b.** Turvallisuuskohortin Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta ennen taudin etenemistä

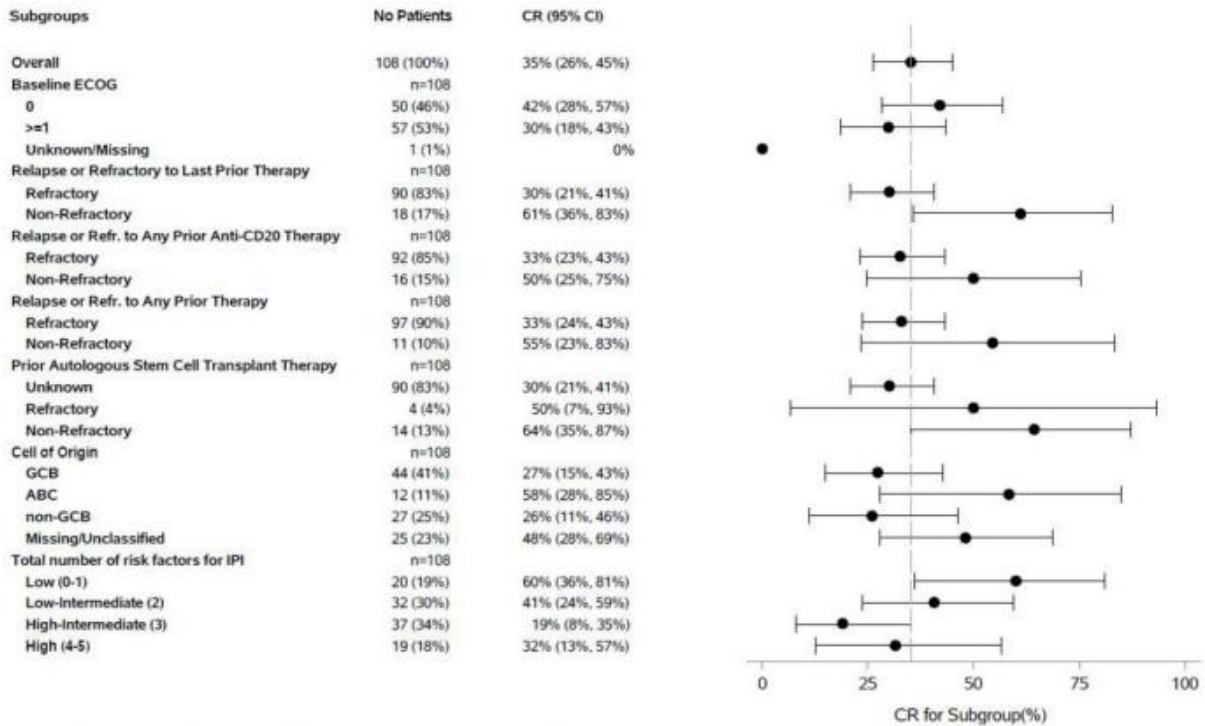
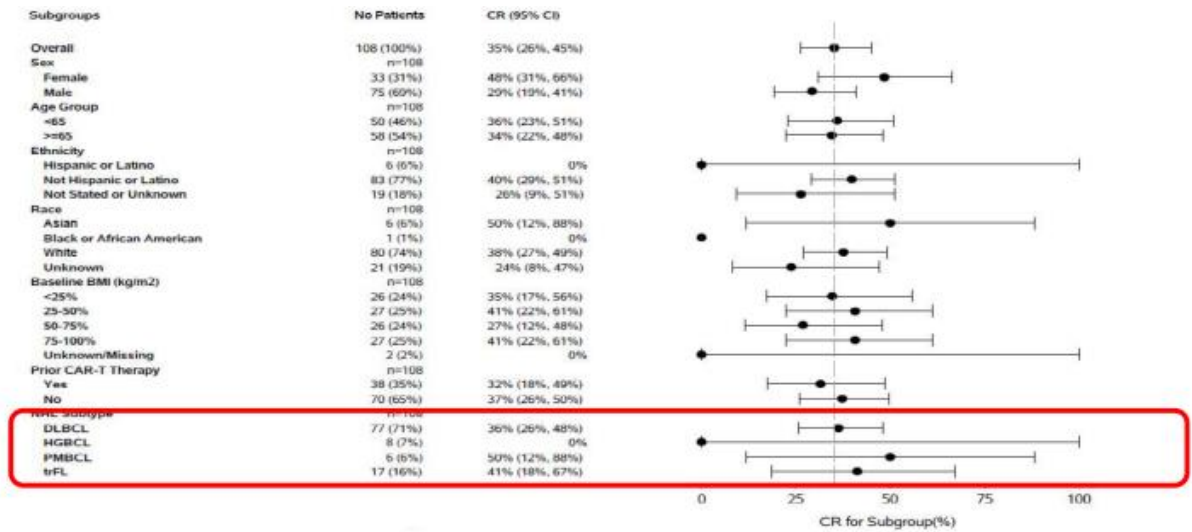


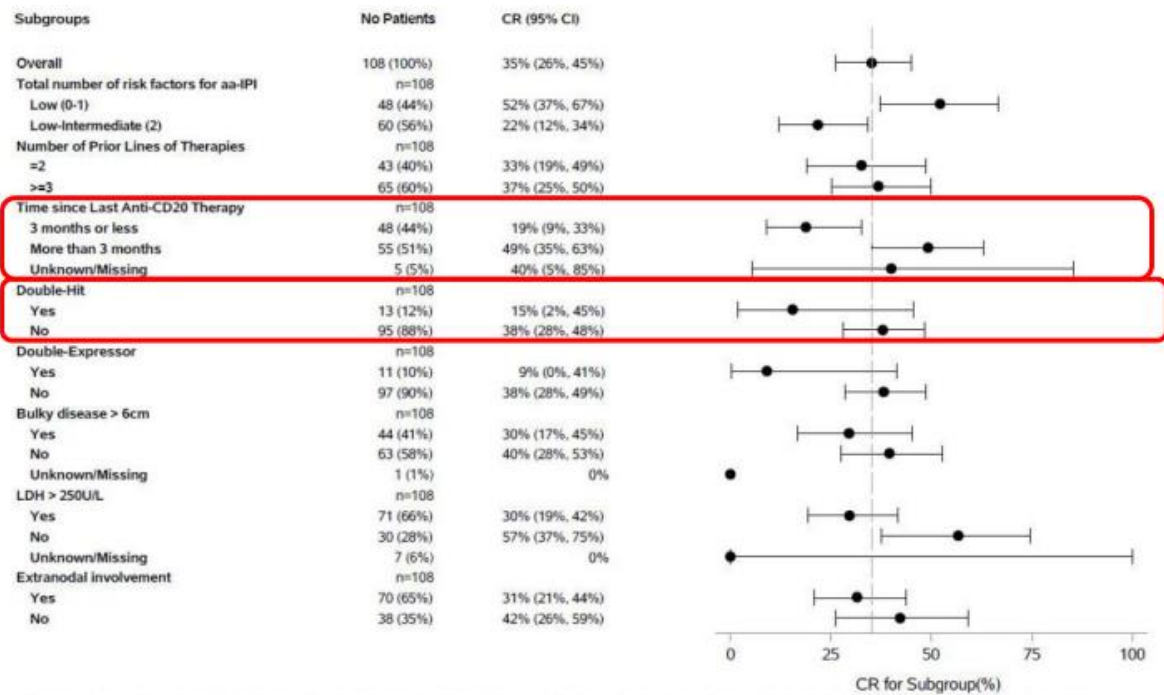
**Liitekuvio 6c.** Turvallisuuskohortin Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossaoloajasta

**Liite 7.** NP30179-tutkimuksen D5-kohortin tehotulokset puolueettoman arviointikomitean arvioimana (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022) (3).

	Kohortti D5 (n = 40)
<b>Kokonaiselossaoloaika (OS)</b>	
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NE (8,1-NE)
12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	54,2 (35,6–72,8)
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>	
PFS-tapahtumia, n (%)	
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	8,1 (3,4-NE)
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	NE (NE-NE)
<b>Hoitovasteen saavuttaminen</b>	
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	52,5 (36,1–68,5)
<ul style="list-style-type: none"> <li>täydellinen vaste, n (%) (95 %:n LV)</li> </ul>	47,5 (31,5-63,9)
<b>Vasteen kesto (DoR)</b>	
kokonaisvasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	8,4 (NE-NE)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR), päivää (95 %:n LV)	42,0 (40,0–43,0)
Täydellisen vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	8,4 (NE-NE)
Aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR), päivää (95 %:n LV)	43,0 (40,0–50,0)

**Liite 8.** Alaryhmäanalyysin tulokset NP30179-tutkimuksessa (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022).





Liitekuvio 8a. Alaryhmäanalyysien tulokset D3-kohortin osalta (3, taulukko 14).

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 8b.** Alaryhmäanalyysien tulokset yhdistetyn turvallisuuskohortin (n = 155) osalta NP30179-tutkimuksessa (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022) (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).





[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- a [REDACTED]
- b [REDACTED]
- c [REDACTED]

**Liite 10.** Myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen Kaplan-Meier-kuvaajat (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).



**Liitekuvio 10a.** Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta, kun glofitamabia verrataan BR:ään.



**Liitekuvio 10b.** Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta, kun glofitamabia verrataan BR:ään.



**Liitekuvio 10c.** Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta, kun glofitamabia verrataan Yescartaan.



**Liitekuvio 10d.** Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä myyntiluvan haltijan toteuttamassa epäsuorassa vertailussa, kun glofitamabia verrataan Yescartaan.



**Liitekuvio 10e.** Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta, kun glofitamabia verrataan Kymriah-hoitoon.



**Liitekuvio 10f.** Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä myyntiluvan haltijan toteuttamasta epäsuorasta vertailusta, kun glofitamabia verrataan Kymriah-hoitoon.



**Liitekuvio 10g.** Kokonaiseelossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja myyntiluvan haltijan toteuttamasta IPTW-painotetusta PSA:sta glocitamabin ja Pola-BR:n välillä.



**Liitekuvio 10h.** Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä myyntiluvan haltijan toteuttamasta IPTW-painotetusta PSA:sta glocitamabin ja Pola-BR:n välillä.



**Liitekuvio 10i.** Kokonaiseelossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja myyntiluvan haltijan toteuttamasta painottamattomasta PSA:ta glocitamabin ja Pola-BR:n välillä



**Liitekuvio 10j.** Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä myyntiluvan haltijan toteuttamasta painottamattomasta PSA:sta glocitamabin ja Pola-BR:n välillä.

**Liite 11.** NP30179-tutkimuksen D3- ja turvallisuuskohorteissa ilmenneet haittatapahtumat.

**Liitetaulukko 11a.** Yleisimmät haittatapahtumat NP30179-tutkimuksessa, joita ilmeni vähintään 10 %:lla potilaista (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022) (3, taulukko 41).

Yleisimmät haittatapahtumat	D3-kohortti (n = 107) n (% potilaista)	Turvallisuuskohortti (n = 154) n (% potilaista)
	Vaikeusaste 1–5	Vaikeusaste 1–5
<b>Immuunijärjestelmän häiriöt</b>		
Sytokiinioireyhtymä	78 (72.9)	103 (66.9)
<b>Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt</b>		
Neutropenia/ alentunut neutrofiilien määrä	39 (36.4)	55 (35.7)
Anemia	32 (29.9)	47 (30.5)
Trombosytopenia/ alentunut verihiutaleiden määrä	23 (21.5)	33 (21.4)
<b>Ruuansulatuskanavan häiriöt</b>		
Ripuli	13 (12.1)	20 (13.0)
Ummetus	11 (10.3)	21 (13.6)
Pahoinvointi	11 (10.3)	16 (10.4)
Vatsakipu	9 (8.4)	13 (8.4)
<b>Yleisoireet ja antopaikkaan liittyvät haitat</b>		
Kuume	18 (16.8)	25 (16.2)
Uupumus	12 (11.2)	18 (11.7)
Astenia	8 (7.5)	13 (8.4)
<b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</b>		
Hypofosfatemia	17 (15.9)	27 (17.5)
Hypomagnesemia	17 (15.9)	22 (14.3)
Hypokalsemia	12 (11.2)	19 (12.3)
Hypokalemia	9 (8.4)	17 (11.0)
<b>Tutkimukset</b>		
Alanine aminotransferase increased	7 (6.5)	13 (8.4)
Gamma-glutamyltransferase	7 (6.5)	10 (6.5)
Aspartate aminotransferase	7 (6.5)	12 (7.8)



Yleisimmät haattatapahtumat	D3-kohortti (n = 107) n (% potilaista)	Turvallisuuskohortti (n = 154) n (% potilaista)
Blood alkaline phosphatase	6 (5.6)	13 (8.4)
<b>Hermoston häiriöt</b>		
Päänsärky	11 (10.3)	15 (9.7)
Huimaus	2 (1.9)	8 (5.2)
<b>Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt</b>		
Selkäkipu	10 (9.3)	16 (10.4)
<b>Hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (ml. kystat ja polyyppit)</b>		
Tumor flare	13 (12.1)	17 (11.0)
<b>Hengityselimiin, rintakehään ja välikarsinaan liittyvät häiriöt</b>		
Yskä	3 (2.8)	6 (3.9)

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

**Liitetaulukko 11b.** Yleisimmät vaikeusasteen 3–4 haattatapahtumat NP30179-tutkimuksessa, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista (tiedonkeruu katkaistu 15.6.2022) (3, taulukko 43)

	D3-kohortti <sup>a</sup> (n = 108) n (% potilasta)	Turvallisuuskohortti <sup>a</sup> (n = 154) n (% potilasta)
Mikä tahansa 3-4 vaikeusasteen haattatapahtuma	64 (59.3)	89 (57.8)
<b>Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt</b>	37 (34.3)	54 (35.1)
Neutropenia	28 (25.9)	39 (25.3)
Anemia	9 (8.3)	12 (7.8)
Trombositopenia	7 (6.5)	10 (6.5)
<b>Infektiot ja loistartunnat<sup>b</sup></b>	12 (11.1)	18 (11.7)
<b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt<sup>b</sup></b>	10 (9.3)	17 (11.0)
Hypofosfatemia	4 (3.7) <sup>c</sup>	9 (5.8)
<b>Immuunijärjestelmän häiriöt</b>	5 (4.6)	6 (3.9)
Sytokiinioireyhtymä <sup>c</sup>	5 (4.6)	6 (3.9)
<b>Tutkimukset</b>	12 (11.1)	18 (11.7)

<sup>a</sup> Patients with R/R DLBCL (includes DLBCL NOS, trFL, PMBCL, HGBCL) with ≥ 2 prior lines of systemic therapy treated with glofitamab 2.5/10/30mg.

<sup>b</sup> No PTs with ≥ 5 incidence.

<sup>c</sup> Indicates SOCss and PTs that occur with <5% frequency, which are included in the table for completeness.

**Liite 12.** Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

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

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 7.12.2023. Hakutermit: Glofitamab | DLBCL - Diffuse Large B Cell Lymphoma | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 9 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 8 tutkimusta, ja 1 tutkimus hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 1): NCT06050694

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
<a href="#">NCT04889716</a>	Patients with history of relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma who have relapsed after or failed to respond to at least two prior standard systemic treatment (CAR-T)	Drug: mosunetuzumab Drug: glofitamab Drug: obinutuzumab	42	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete metabolic response (CMR) rate</li> <li>• Non-hematologic dose limiting toxicity (DLT) associated with early administration of Mosunetuzumab</li> <li>• Non-hematologic DLT associated with early administration of glofitimab</li> <li>• Hematologic DLT associated with early administration of Mosunetuzumab and glofitimab</li> </ul>	31.12.2024
<a href="#">NCT04914741</a>	Younger patients with higher-risk Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) or High Grade B-Cell Lymphoma (HGBCL)	Drug: Rituximab Drug: Cyclophosphamide Drug: Doxorubicin Drug: Vincristine Drug: Prednisolone Drug: Glofitamab Drug: Polatuzumab vedotin	80	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRAEs</li> <li>• The Relative Dose Intensity (RDI) of the chemotherapy backbone</li> <li>• Early chemotherapy discontinuation rate</li> </ul>	01/2024
<a href="#">NCT05896163</a>	Patients with R/R DLBCL who have received at least	Drug: maplirpaccept (PF-07901801)	70	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose limiting toxicities (DLT)</li> </ul>	02.03.2027

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
	one first line of treatment for NHL and not eligible for or unwilling to undergo high dose chemotherapy and subsequent stem cell transplant and/or is unable to receive approved CAR-T-cell therapy	Drug: Glofitamab Drug: Obinutuzumab		<ul style="list-style-type: none"> <li>Objective Response (OR)</li> </ul>	
<a href="#">NCT05335018</a>	Patients With R/R Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	Drug: Glofitamab, Poseltinib, Lenalidomide	76	Overall Response Rate (ORR)	30.11.2025
<a href="#">NCT04408638</a>	Patients With R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	Drug: Obinutuzumab Drug: Glofitamab Drug: Rituxumab Drug: Tocilizumab Drug: Gemcitabine Drug: Oxaliplatin	270	Overall survival (OS), defined as the time from randomization to date of death from any cause	15.04.2025
<a href="#">NCT05800366</a>	Patients with previously untreated high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Drug: Glofitamab Drug: Polatuzumab Drug: Rituximab	40	Complete Response (CR) Rate	15.09.2026
<a href="#">NCT04703686</a>	Patients with R/R DLBCL (cohort 1) and disease after anti-CD19 CAR T-cells therapy	Drug: Obinutuzumab Drug: RO7082859 (glofitamab)	67	OS	10.01.2023
<a href="#">NCT04980222</a>	Circulating Tumor (ct) DNA High-Risk Patients with Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	Drug: Glofitamab Drug: Tocilizumab Drug: Doxorubicin Drug: Vincristine Drug: Prednisone Drug: Rituximab Drug: Cyclophosphamide	40	End of Treatment Complete Response (EOT CR) Rate	01.06.2025

**Liite 13.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin (OS) liittyvät painotetut tulokset.



**Liitekuvio 13a.** Glofitamabi-hoidon kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 13b.** Glofitamabi-hoidon OS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Glofitamab, ITT unweighted	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log-normal	████████	████████
Gen Gamma	████████	████████
Log-logistic	████████	████████
Gompertz	████████	████████
Gamma	████████	████████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 13c.** BR-hoidon kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 13d.** BR-hoidon OS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	BR	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log-normal	████████	████████
Gen Gamma	████████	████████
Log-logistic	████████	████████
Gompertz	████████	████████
Gamma	████████	████████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 13e.** Pola-BR-hoidon kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 13f.** Pola-BR-hoidon OS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Pola-BR	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log-normal	████████	████████
Gen Gamma	████████	████████
Log-logistic	████████	████████
Gompertz	████████	████████
Gamma	████████	████████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 13g.** Skenaarioanalyysissä käytetyt Yescarta-hoidon kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 13h.** Yescarta-hoidon OS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Yescarta	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log-normal	████████	████████
Gen Gamma	████████	████████
Log-logistic	████████	████████
Gompertz	████████	████████
Gamma	████████	████████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion



KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 13i.** Skenaarioanalyysissä käytetyt Kymriah-hoidon kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 13j.** Kymriah-hoidon OS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Kymriah	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	██████	██████
Weibull	██████	██████
Log-normal	██████	██████
Gen Gamma	██████	██████
Log-logistic	██████	██████
Gompertz	██████	██████
Gamma	██████	██████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

**Liite 14.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin (PFS) liittyvät tulokset.



**Liitekuvio 14a.** Glofitamabi-hoidon PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 14b.** Glofitamabi-hoidon PFS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Glofitamab, ITT unweighted	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log-normal	████████	████████
Gen Gamma	████████	████████
Log-logistic	████████	████████
Gompertz	████████	████████
Gamma	████████	████████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 14c.** BR-hoidon PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 14d.** BR-hoidon PFS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	BR	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	██████	██████
Weibull	██████	██████
Log-normal	██████	██████
Gen Gamma	██████	██████
Log-logistic	██████	██████
Gompertz	██████	██████
Gamma	██████	██████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 14e.** Pola-BR-hoidon PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 14f.** Pola-BR-hoidon PFS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Pola-BR	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	████████	████████
Weibull	████████	████████
Log-normal	████████	████████
Gen Gamma	████████	████████
Log-logistic	████████	████████
Gompertz	████████	████████
Gamma	████████	████████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion



**Liitekuvio 14g.** Skenaarioanalyysissä käytetyt Yescarta-hoidon PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 14h.** Yescarta-hoidon PFS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Yescarta	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	██████	██████
Weibull	██████	██████
Log-normal	██████	██████
Gen Gamma	██████	██████
Log-logistic	██████	██████
Gompertz	██████	██████
Gamma	██████	██████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 14i.** Skenaarioanalyysissä käytetyt Kymriah-hoidon PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatio).

**Liitetaulukko 14j.** Kymriah-hoidon PFS-käyrien AIC- ja BIC-arvot.

Parametric distribution	Kymriah	
	AIC (rank)	BIC (rank)
Exponential	██████	██████
Weibull	██████	██████
Log-normal	██████	██████
Gen Gamma	██████	██████
Log-logistic	██████	██████
Gompertz	██████	██████
Gamma	██████	██████

**AIC:** Akaike Information Criterion; **BIC:** Bayesian Information Criterion

**Liite 15.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä lääke- ja annostelukustannuksia.

**Liitetaulukko 15a.** Lääkkeiden hankintakustannukset Suomen Apteekkariliiton hinnaston mukaan 15.8.2023 verottomina tukkuhintoina tai verottomina vähittäismyyntihintoina.

Lääkeaine	Yksikkö (vials/tabs)	Vahvuus per yksikkö	Listahinta	Viite
Glofitamab	1	2,5	774,00	Roche Oy, list price of Columvi
Glofitamab	1	10	3 096,00	Roche Oy, list price of Columvi
Rituximab (small)	2	100	394,75	Rixathon 100 mg
Rituximab (large)	1	500	986,87	Rixathon 500 mg
Polatuzumab vedotin (small)	1	30	2 014,29	Polivy
Polatuzumab vedotin (large)	1	140	9 400,00	Polivy
Bendamustine (small)	1	25	39,00	Bendamustine Medac 25 mg
Bendamustine (large)	1	100	156,00	Bendamustine Medac 100 mg
Kymriah	1	1	320 000,00	Kymriah
Fludarabine phosphphate	5	50	297,00	Fludarabin Edewe 5 x 2ml
Yescarta	1	1	327 000,00	Yescarta
Cyclophosphamide	1	500	33,00	Sendoxan 500 mg
Cyclophosphamide	1	1 000	17,93	Sendoxan 1000 mg Orifarm
Doxorubicin	1	10	3,88	Doxorubicin accord
Doxorubicin	1	50	8,10	Doxorubicin accord
Doxorubicin	1	200	425,52	Zolsketil/Caelyx
Vincristine	1	1	28,80	Oncovin
Prednisolone	100	20	14,60	Prednisolon 20 mg 100 tbl, retail price excl. VAT
Obinituzumab	1	1 000	3 831,79	Gazyvaro
Gemcitabine	1	200	13,60	Gemcitabin Sandoz 40mg/ml 5x200mg/5ml
Gemcitabine	1	1 000	16,66	Gemcitabin Accord 100mg/ml 10 ml
Oxaliplatin	1	50	16,13	Oxaliplatin Accord 10ml
Oxaliplatin	1	100	32,35	Oxaliplatin Accod 20 ml

**Liitetaulukko 15b.** Lääkkeen annostelu ja annosteluajataulu.

Lääkeaine	Hoito	Annostelu	Annos	Annos sykliä kohden
Gazyva pre-treatment (1000 mg)	Glofitamab <sup>a</sup>	fixed	1 000.00	1.00
Glofitamab 2.5 mg	Glofitamab <sup>a</sup>	fixed	2.50	1.00
Glofitamab 10 mg	Glofitamab <sup>a</sup>	fixed	10.00	1.00
Glofitamab 30 mg	Glofitamab <sup>a</sup>	fixed	30.00	0.33
Rituximab	Pola-BR/BR <sup>a; b</sup>	mg/m <sup>2</sup>	375.00	varies from 0.5 to 0.33 <sup>e</sup>
Bendamustine	Pola-BR/BR <sup>a</sup>	mg/m <sup>2</sup>	90.00	2.00
Polatumumab vedotin	Pola-BR <sup>a</sup>	mg/kg	1.80	0.33
Yescarta	Yescarta <sup>a</sup>	fixed	1.00	1.00
Kymriah	Kymriah <sup>a</sup>	fixed	1.00	1.00
Cyclophosphamide	Pre-medication: Yescarta <sup>a</sup>	mg/m <sup>2</sup>	500.00	3.00
Cyclophosphamide	Pre-medication: Kymriah <sup>a</sup>	mg/m <sup>2</sup>	250.00	3.00
Fludarabine phosphate	Pre-medication: Yescarta <sup>a</sup>	mg/m <sup>2</sup>	30.00	3.00
Fludarabine phosphate	Pre-medication: Kymriah <sup>a</sup>	mg/m <sup>2</sup>	25.00	3.00
Cyclophosphamide	R-CHOP/ R-CVP <sup>c</sup>	mg/m <sup>2</sup>	750.00	0.33
Doxorubicin	R-CHOP <sup>c</sup>	mg/m <sup>2</sup>	50.00	0.33
Vincristine	R-CHOP/ R-CVP <sup>c</sup>	mg/m <sup>2</sup>	1.40	0.33
Prednisolone	R-CHOP/ R-CVP <sup>c</sup>	fixed	100.00	5
Gemcitabine	R-GEMOX <sup>d</sup>	mg/m <sup>2</sup>	1 000.00	0.50
Oxaliplatin	R-GEMOX <sup>d</sup>	mg/m <sup>2</sup>	100.00	0.50

a SmPC of the product; b Hong et al. (2018) (14); c R-CHOP dose in Tilly et al. 2022 (30).; d Shen et al. 2018 (29); e BR: 375mg/m<sup>2</sup> every 21 days; POLA+BR: 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 of each cycle; R-GEMOX: 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 every 14 days

**BR**, bendamustine plus rituximab; **CHOP**, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; **CVP**, cyclophosphamide, vincristine, prednisone; **GEMOX**, gemcitabine/oxiplatin; **Pola**, polatumumab vedotin; **R**, rituximab.



**Liite 16.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä terveydenhuollon resurssien kustannuksia.

**Liitetaulukko 16a.** Terveydenhuollon resurssien käyttö ja kustannukset myyntiluvan haltijan mallissa.

Supportive care	Resource use of PFS on Tx (Weekly use)	Resource use of PFS off Tx (Weekly use)	Resource use of PPS (Weekly use)	Unit cost (€)	Source
<b>Health care professionals and hospital resource use</b>					
Oncologist (visit)	0.31	0.08	0.23	159.00	(31)
Radiologist (visit)	0.08	0.08	0.02 <sup>a</sup>	69.00	(31)
Nurse (visit)	0.31	0.00	0.23	159.00	(31)
CT scan	0.08	0.00	0.00	1 055.00	(32)
Inpatient day	0.35	0.00	0.12	845.00	(31)
<b>Treatment follow-up</b>					
Full blood counts	0.31	0.08	0.06 <sup>b</sup>	61.32	(33) <sup>c</sup>
Blood count	0.23	0.00	0.05 <sup>b</sup>	2.68	(33) <sup>c</sup>
Liver function	0.31	0.08	0.06 <sup>b</sup>	0.89	(34) <sup>c</sup>
Renal function	0.31	0.08	0.06 <sup>b</sup>	2.68	(33) <sup>c</sup>

**PFS:** progression-free survival; **PPS:** post-progressed survival; **CT:** computerized tomography; **Tx:** treatment; **LDH:** lactate dehydrogenase.

<sup>a</sup> 4–5 times only for patients who receive treatment in PPS state (20 % patients); <sup>b</sup> estimated only for patients who receive treatment in PPS state (20 % patients); <sup>c</sup> Cost from 2017 inflated to year 2023 price level using index for public expenditure on municipal health services.

**Liitetaulukko 16b.** Edenneen taudin kertaluontoiset kustannukset (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali)

Resurssi	Yksikkökustannus (€)	Potilaiden osuus (%)	Lähde
ECG	20	20	(32, 1272 PT-EKG)
MRI	364	2	(32, WX1CG)
PET-CT	1 055	20	(32)
Bone marrow biopsy	99	15	(31)
Tumor biopsy	320	20	(31)

**ERG:** Electroretinogram; **MUGA:** multigated acquisition; **MRI:** magnetic resonance imaging; **PET-CT:** Positron Emissions Tomography – Computerized Tomography.

**Liite 17.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioimat haittatapahtumat sekä niiden kustannukset (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).

Haittatapahtuma	Ilmaantuvuus					Yksikkö- kustannus (€) <sup>a</sup>	Yksikkökustannuksen lähde
	Glofi- tama- bi <sup>b</sup>	BR <sup>c</sup>	Pola- BR <sup>d</sup>	Kym- riah <sup>e</sup>	Yes- carta <sup>f</sup>		
Anemia	5	19	20	17	43	286	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Sytokiinioireyhtymä	5	0	0	26	13	10 511	(36) (31, 2532005) 2 doses tosilizumab: Assumed to be as in NP30179. Tosilizumab costs based on AFP prices 15.8.2023.
Aivokuume	0	0	0	0	21	10 291	(35, 020A); Clinical expert interview 2021
Hypofosfatemia	11	0	0	0	0	7 025	(35, 300); Clinical expert interview 2023
Alhainen verenpaine	0	0	0	9	14	282	(35, 905O); Clinical expert interview 2023
Febriili neutropenia	5	11	7	15	31	4 063	(35, 399); Clinical expert interview 2023
Leukopenia	0	0	16	0	0	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Lymphopenia	6	0	12	0	0	287	(35); Clinical expert interview 2023
Alentunut lymfosyyttien määrä	0	0	12	0	0	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Alentunut neutrofiilien määrä	0	0	22	21	0	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Neutropenia	49	40	101	0	79	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Alentunut verihiutaleiden määrä	0	0	8	13	0	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Kuume	0	0	0	4	14	285	(35, 420); Clinical expert interview 2023
Trombosytopenia	4	34	42	0	38	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023
Alentunut valkosolujen määrä	0	0	17	17	29	287	(35, 916O); Clinical expert interview 2023

<sup>a</sup> Health care price index of public expenditure; <sup>b</sup> NP30179; <sup>c</sup> Hong et al. 2018 (14); <sup>d</sup> GO29365 (15); <sup>e</sup> Neelapu et al. 2017 (16); <sup>f</sup> Schuster et al. 2021(37)

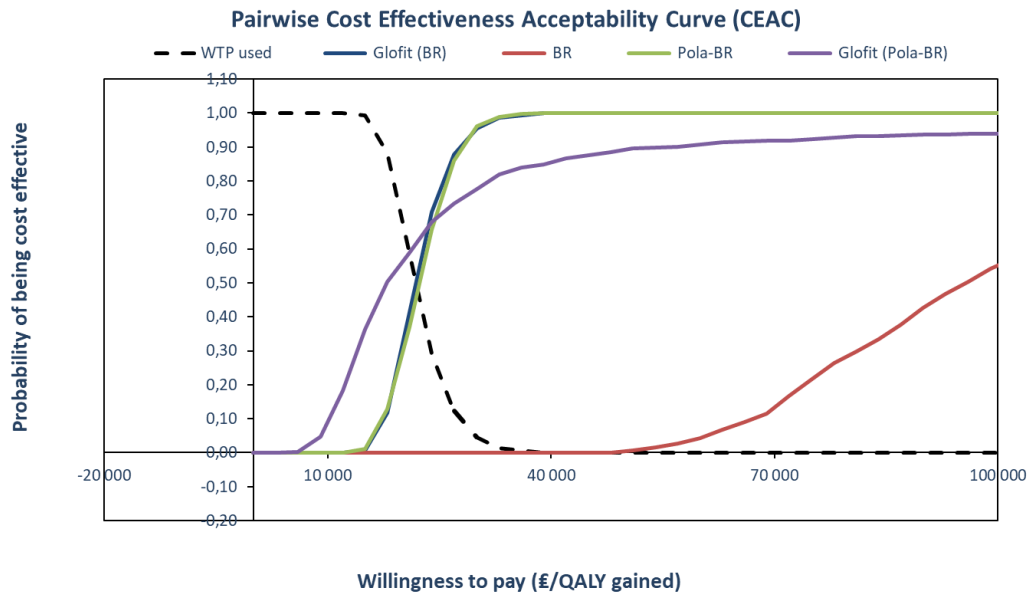
**Liite 18.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Glofitamabi <sup>a</sup>	8.07	5.54	91 137	-	-	-	-
BR	3.42	2.33	34 496	4.65	3.21	56 640	17 648
Pola-BR	6.94	4.73	79 723	1.26	0.89	12 587	14 122

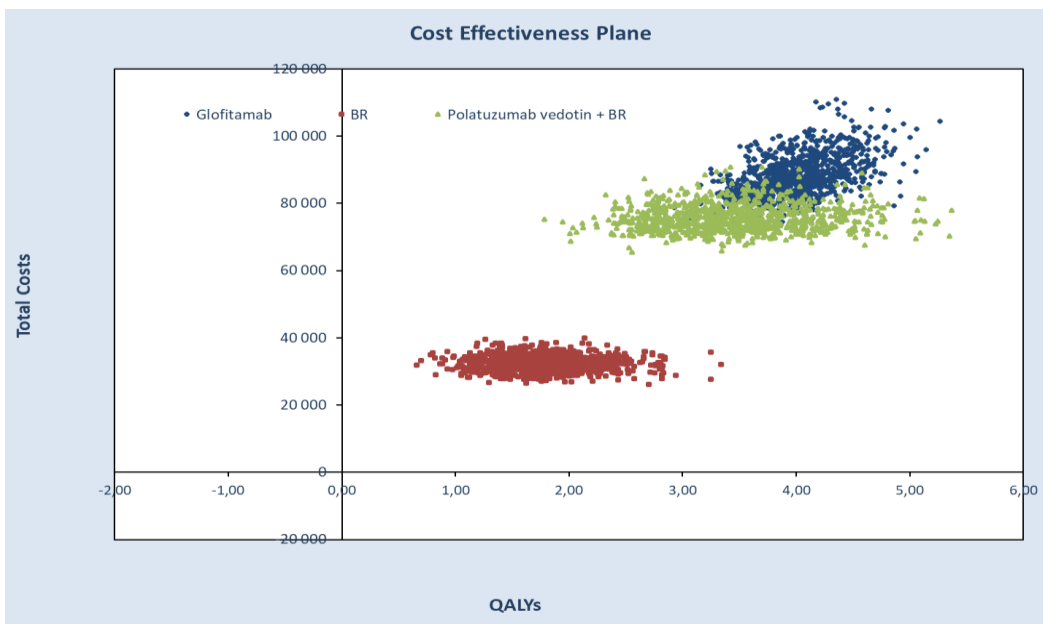
**ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **BR:** bendamustiini-rituksimabi; **Pola-BR:** polatutsumabivedotiini + bendamustiini-rituksimabi

<sup>a</sup> Glofitamabin tiedot perustuvat glofitamabi-hoidon ja BR-hoidon vertailuun

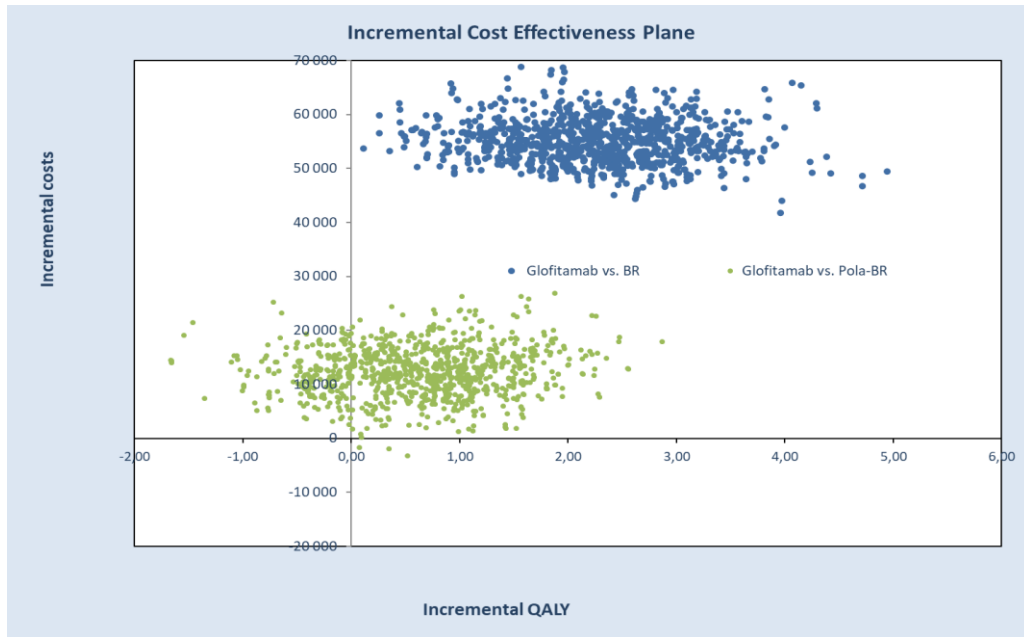
**Liite 19.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset (Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).



**Liitekuvio 19a.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyytasolla.

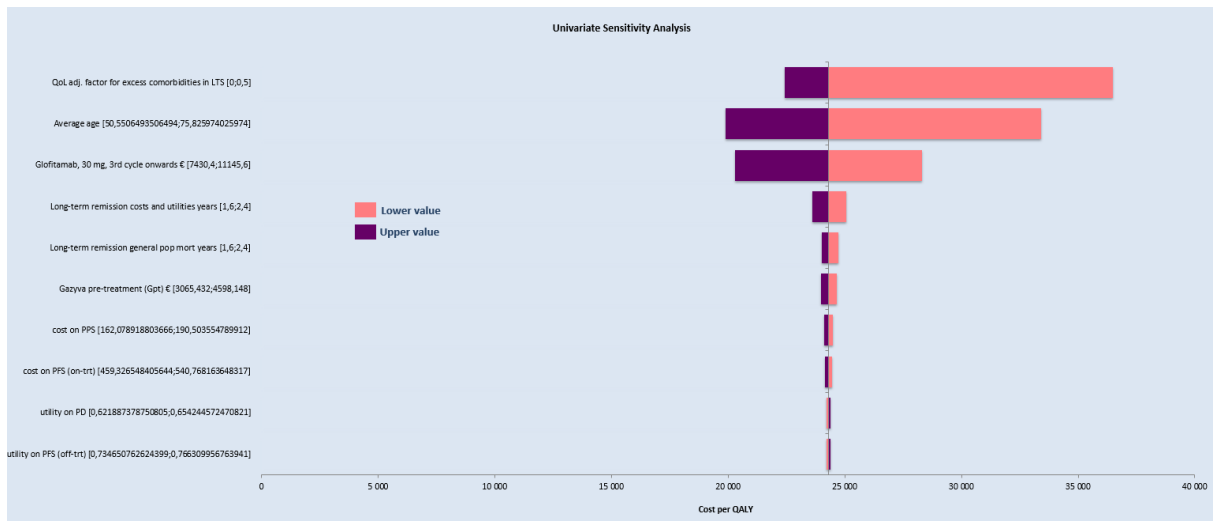


**Liitekuvio 19b.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tuloksia (glofitamabi, BR, Pola-BR)

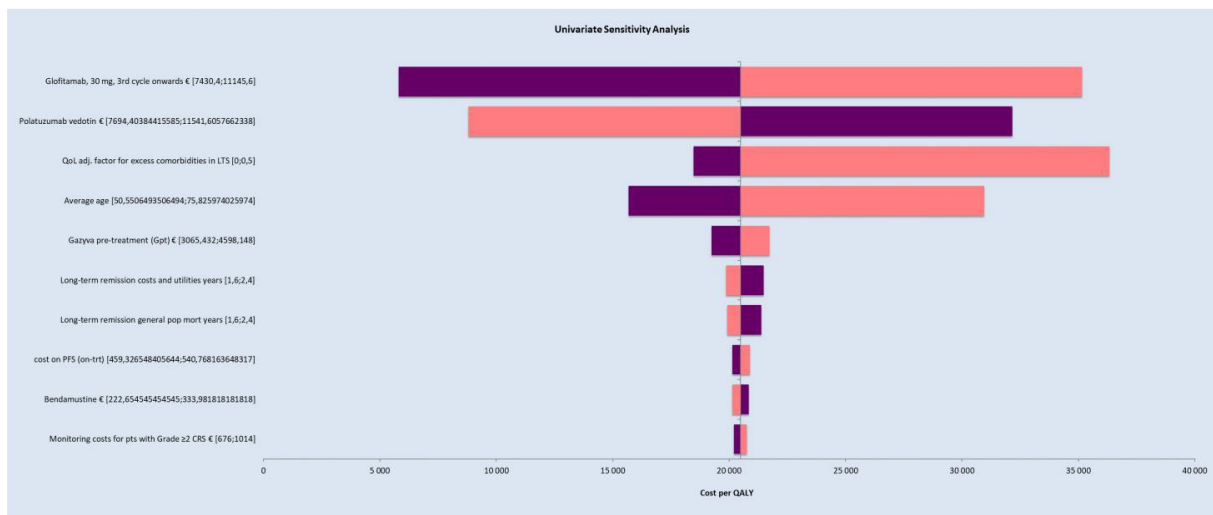


**Liitekuvio 19c.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tuloksia esitettyinä inkrementaalisen kustannusvaikuttavuuden suhteen (glofitamabi vs BR, glofitamabi vs. Pola-BR)

**Liite 20.** Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisen herkkyyshanalyysin tuloksia



**Liitekuvio 20a.** Tornado-diagrammi yksittäisten parametrien vaikutuksesta ICER-arvoon(€/QALY), kun verrataan glofitamabi-hoitoa BR-hoittoon.



**Liitekuvio 20b.** Tornado-diagrammi yksittäisten parametrien vaikutuksesta ICER-arvoon (€/QALY), kun verrataan glofitamabi-hoitoa Pola-BR-hoittoon.

**Liite 21.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat  $\pm 10\%$  perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Parametri ja muutos	ICER
<b>Perusanalyysi (BR)</b>	<b>24 306</b>
Discount rates: C: 5% E: 5%	29 005
Time horizon: 5 years	75 835
Time horizon: 10 years	43 439
Time horizon: 20 years	28 770
Extrapolation of OS - glofitamab	
KM with Exponential tail	29 256
KM with Weibull tail	27 285
KM with Gamma tail	27 728
Extrapolation of PFS - glofitamab	
Exponential	27 285
Gompertz	21 652
KM with Log-normal tail	21 751
KM with Gen Gamma tail	20 627
KM with Log-logistic tail	21 724
KM with Gompertz tail	20 139
KM with Bayesian Average	20 662
Costs	
Post prog. tx costs based on clinical expert estimates	21 866
<b>Perusanalyysi (Pola-BR)</b>	<b>20 484</b>
Assumptions	
Discount rates: C: 0% E: 0%	14 122
Discount rates: C: 5% E: 5%	25 220
Time horizon: 5 years	84 353
Time horizon: 10 years	40 940
Time horizon: 20 years	24 422
Excess background mortality risk – data source	
Howlader 2017	22 880
Extrapolation of OS - glofitamab	
Exponential	27 961
Log-logistic	22 861
KM with Exponential tail	74 568
KM with Weibull tail	32 996
KM with Log-normal tail	25 950
KM with Gen Gamma tail	24 204

Parametri ja muutos	ICER
KM with Log-logistic tail	27 859
KM with Gamma tail	37 144
KM with Bayesian Average	24 285
Extrapolation of PFS - glofitamab	
Exponential	35 681
Gen Gamma	14 207
Log-logistic	23 441
Gompertz	14 697
Gamma	22 888
KM with Exponential tail	26 734
KM with Log-normal tail	15 499
KM with Gen Gamma tail	12 500
KM with Log-logistic tail	15 358
KM with Gompertz tail	11 044
Bayesian Average	16 242
KM with Bayesian Average	13 349
Extrapolation of OS - Pola-BR	
Exponential	31 282
Weibull	28 245
Log-logistic	17 788
Gamma	32 816
KM with Exponential tail	16 093
KM with Weibull tail	16 593
KM with Log-normal tail	16 513
KM with Gen Gamma tail	17 275
KM with Log-logistic tail	16 254
KM with Gompertz tail	17 212
KM with Gamma tail	16 410
KM with Bayesian Average	16 815
Extrapolation of PFS - Pola-BR	
Exponential	25 327
Weibull	27 870
Gen Gamma	25 089
Log-logistic	15 973
Gamma	29 704
KM with Exponential tail	14 206
KM with Weibull tail	17 965

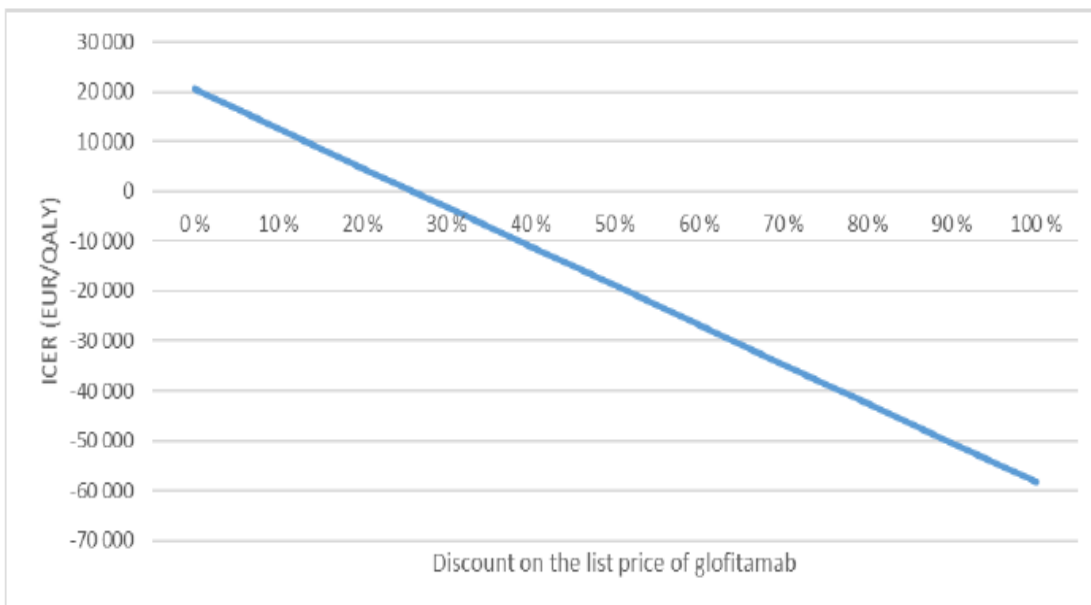


Parametri ja muutos	ICER
KM with Gen Gamma tail	22 982
KM with Gamma tail	16 963
Bayesian Average	23 360
KM with Bayesian Average	14 206
Costs	
Post prog. tx costs based on clinical expert estimates	13 805

**Liite 22.** Myyntiluvan haltijan esittämät glofitamabin hinnan skenaarioalennukset ja niiden vaikutus ICER-arvoihin.

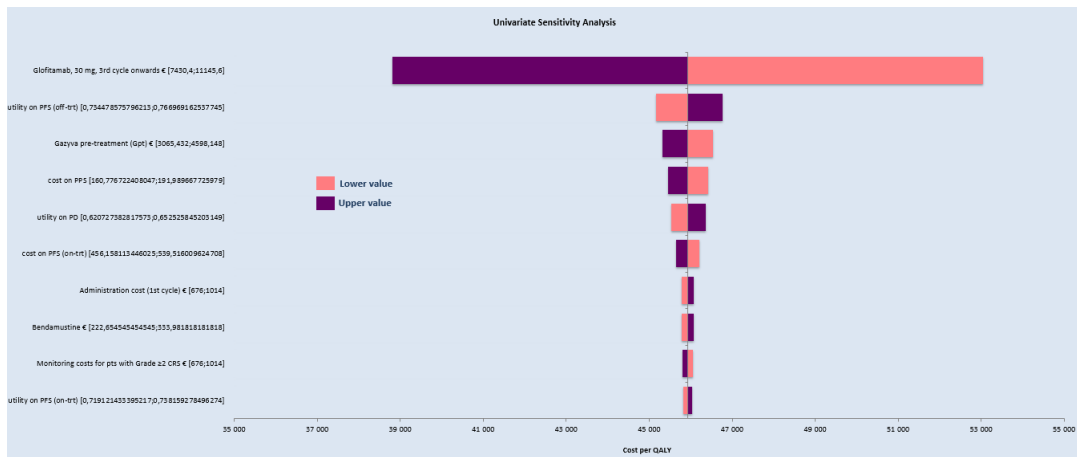


**Liitekuvio 22a.** Glofitamabi-hoidon ICER-verrattuna BR-hoitoon

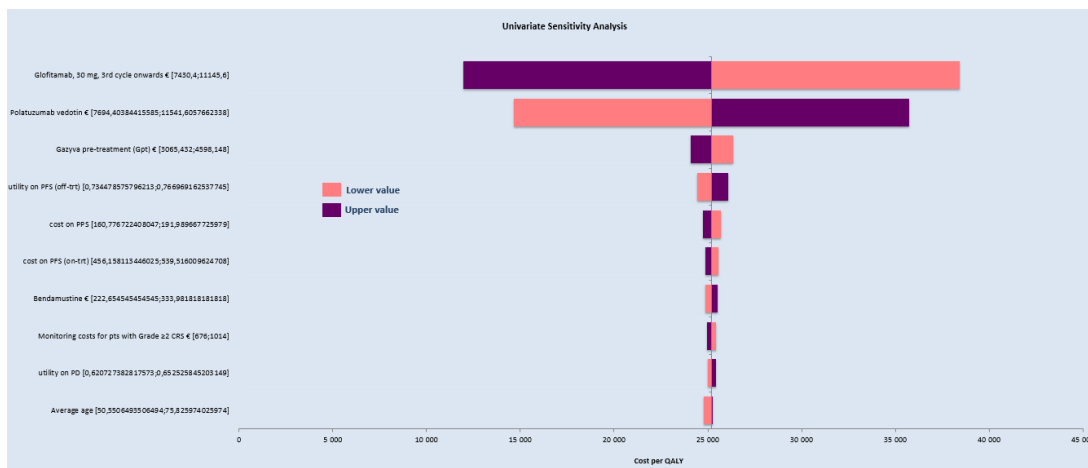


**Liitekuvio 22b.** Glofitamabi-hoidon ICER-verrattuna Pola-BR-hoitoon

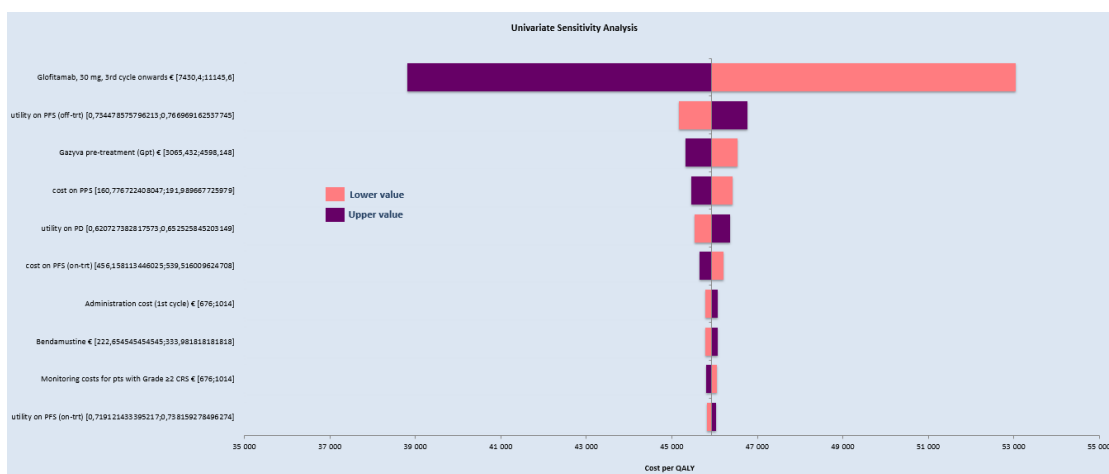
**Liite 23.** Fimean yksisuuntaisen herkkyyshanlyysin tuloksia



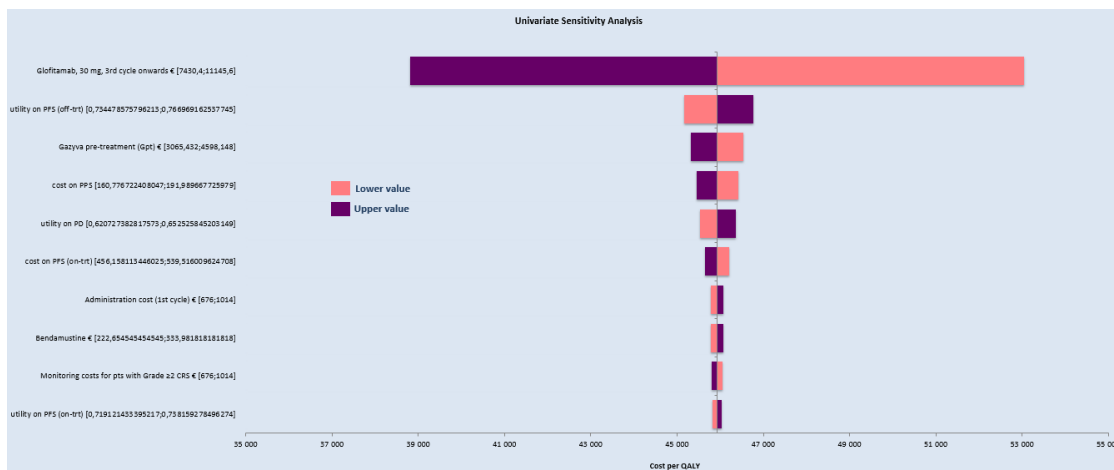
**Liitekuvio 23a.** Tornado-diagrammi yksittäisten parametrien vaikutuksesta ICER-arvoon(€/QALY), kun verrataan glofitamabi-hoitoa BR-hoitoon



**Liitekuvio 23b.** Tornado-diagrammi yksittäisten parametrien vaikutuksesta ICER-arvoon(€/QALY), kun verrataan glofitamabi-hoitoa Pola-BR-hoitoon



**Liitekuvio 23c.** Tornado-diagrammi yksittäisten parametrien vaikutuksesta ICER-arvoon(€/QALY), kun verrataan glofitamabi-hoitoa Kymriah-hoitoon



**Liitekuvio 23d.** Tornado-diagrammi yksittäisten parametrien vaikutuksesta ICER-arvoon(€/QALY), kun verrataan glofitamabi-hoitoa Yescarta-hoitoon.

Liite 24. Fimean skenaarioanalyysit.

Skenaario	Muutoksen kohde	Fimean perusanalyysi	Skenaario / Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	ICER €/QALY Glofitamabi vs.			
				BR	Pola-BR	Kymriah	Yescarta
Fimean perusanalyysi				45 927	25 202	200 342	111 142
1	Compare against	Glofit trial population	ITC population	45 970	24 159	1 506 442	124 304
2	Set utilities and costs for PFS equal to those in the general population after (years)	Ei käytetty	2,0	38 161	18 097	213 350	118 968
3	Set mortality for the cohort (PFS + PD) equal to the general population after (years)	Ei käytetty	2,0	36 335	24 380	419 452	169 569
4	Select PFS parametric distribution for Glofitamab	KM with Log-normal tail	Log-normal	46 989	26 845	198 169	110 351
5	Select PFS parametric distribution for BR	KM with Log-normal tail	Log-normal	46 406	25 202	200 342	111 142
6	Select PFS parametric distribution for Polatumab vedotin + BR	KM with Log-normal tail	Log-normal	45 927	25 981	200 342	111 142
7	Select PFS parametric distribution for Kymriah	KM with Gen Gamma tail	Gen Gamma	45 927	25 202	205 240	111 142
8	Select PFS parametric distribution for Yescarta	KM with Gompertz tail	Gompertz	45 927	25 202	200 342	110 727
9	Select parametric distribution for Glofitamab	KM with Log-normal tail	Log-normal	43 275	23 616	217 123	115 662
10	Select parametric distribution for BR	KM with Log-normal tail	Log-normal	46 068	25 202	200 342	111 142
11	Select parametric distribution for	KM with Log-normal tail	Log-normal	45 927	28 575	200 342	111 142

Skenaario	Muutoksen kohde	Fimean perusanalyysi	Skenaario / Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	ICER €/QALY Glofitamabi vs.			
				BR	Pola-BR	Kymriah	Yescarta
	Polatuzumab vedotin + BR						
12	Select parametric distribution for Kymriah	KM with Gen Gamma tail	Gen Gamma	45 927	25 202	182 763	111 142
13	Select parametric distribution for Yescarta	KM with Gompertz tail	Gompertz	45 927	25 202	200 342	96 093
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>				24 306	20 484	- Glofitamabi dominoi	180 029

**Liite 25.** Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset hoitosykliä kohden.

Lääkeaine	Annostelu	Lääkekustannukset per hoitosykli (€) [21 päivää]
<b>Arvioitava hoito</b>		
Glofitamabi	2,5 mg	774,00 (1. syklin 8. päivä)
	10 mg	3 096,00 (1. syklin 15. päivä)
	30 mg	9 288,00 (2.–12. syklin 1. päivä)
Obinututsumabi, esi-hoito	1 000 mg	3 831,79 (1. syklin 1. päivä)
<b>Vertailuhoidot</b>		
Rituksimabi	375 mg	1 459,80
Polatutsumabi-vedotiini	1,80 mg/kg	9 618,00
Bendamustiini	90,00 mg/m <sup>2</sup>	278,32
Kymriah	1	320 000,00 (1. sykli)
Yescarta	1	327 000,00 (1. sykli)

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

ISBN 978-952-7299-59-3

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