

Talketamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
5/2024

Talketamabi uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2024

Julkaisuajankohta huhtikuu/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 978-952-7299-63-0
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Marko Lamminsalo

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

Jarno Kotajärvi

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

Atte Rahkonen

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

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Yliääkäri
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 klinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	7
Abstract	10
Lyhenteet	13
1 Arvioinnin tavoite	15
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	16
2.1 Multippeli myelooma	16
2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen multippelin myelooman hoidossa.....	16
2.3 Talketamabi	17
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit.....	18
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	19
3.1 Talketamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	19
3.1.1 MonumenTAL-1-tutkimus	20
3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat	24
3.2 Talketamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	25
3.2.1 Vaste talketamabi-hoitoon	26
3.2.2 Aika vasteen saavuttamiseen (TTR) ja vasteen kesto (DOR)	26
3.2.3 Minimaalinen jäännöstauti (MRD)	26
3.2.4 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	27
3.2.5 Kokonaiselossaoloaika (OS)	27
3.2.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL)	28
3.3 Alaryhmäanalyysit	29
3.4 Epäsuora vertailu.....	29
3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät.....	29
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset	31
3.4.3 Yhteenveto ja Fimean kommentit epäsuorasta vertailusta.....	32
3.5 Turvallisuus	32
3.5.1 Kuolemat	35
3.5.2 Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)	35
3.5.3 Immunogeenisyys	36
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	36
3.7 Pohdinta	37
4 Kustannusvaikuttavuus	39
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	39
4.1.1 Vertailuhoito	40
4.1.2 Mallin rakenne	41
4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	41
4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat	44

4.1.5	Terveysteen liittyvä elämänlaatu	45
4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset	45
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	48
4.2.1	Perusanalyysin tulokset.....	48
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	49
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 50	
4.4	Fimean skenaarioanalyysit	51
4.5	Pohdinta	54
5	Kustannukset ja budjettivaikutus.....	56
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	56
5.2	Potilasmääräarvio	57
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	59
5.3.1	Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	59
5.3.2	Fimean skenaario potilaskohtaisista kustannuksista.....	60
5.4	Budjettivaikutukset.....	61
5.4.1	Myyntiluvan haltijan arvio talketamabin budjettivaikutuksista.....	61
5.4.2	Fimean arvio talketamabi budjettivaikutuksista	62
5.5	Pohdinta	63
6	Johtopäätökset	65
	Lähteet.....	66
	Liitteet.....	70

Tiivistelmä

Laminsalo M, Kotajärvi J, Rahkonen A. Talketamabi edenneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2024. 105 s. ISBN 978-952-7299-63-0.

Avainsanat: talketamabi, multippeli myelooma

Tämän arvioinnin kohteena on talketamabi, joka on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Talketamabi on bispesifinen, humanisoitu IgG4-PAA-vasta-aine, joka kohdentuu etenkin myeloomasolujen pinnalla oleviin GPRC5D-reseptoreihin ja T-solujen pinnalla oleviin CD3-reseptoreihin. Talketamabi tuo T-soluja GPRC5D:tä ilmentävien solujen yhteyteen aiheuttaen myeloomasolujen hajoamisen.

Näyttö talketamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen faasin I/II avoimeen monikeskustutkimukseen (MonumenTAL-1). Ensisijainen lopputulosmuuttuja MonumenTAL-1-tutkimuksen faasissa II oli objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana IMWG-kriteereihin perustuen. Toissijaiset lopputulosmuuttujat ovat vasteen kesto, vähintään erittäin hyvän osittaisen vasteen saaneiden osuus, vähintään täydellisen vasteen saaneiden osuus, täydellinen vasteen lisäehdoin saaneiden osuus, aika vasteeseen, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), minimaalisen jäännöstaudin osuus, turvallisuusprofiili, immunogeenisyys, elämänlaatu ja ORR korkean sytogeneettisen riskin potilailla. MonumenTAL-1-tutkimuksessa talketamabia valmisteyhteenvedon mukaisella suositusannoksella sai yhteensä 288 potilasta, joista 143 potilasta sai talketamabia kerran viikossa (0,4 mg/kg Q1W) ja 145 potilasta joka toinen viikko (0,8 mg/kg Q2W). Potilaiden aiemmin saamien hoitojen määrän mediaani oli 5,0.

MonumenTAL-1-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja ORR BICR:n arvioimana oli 74 % 0,4 mg/kg Q1W ja 72 % 0,8 mg/kg Q2W annostelua saaneilla. Hoitovasteen saavuttamisen mediaanit olivat vastaavasti 1,2 ja 1,3 kuukautta. Vasteen keston mediaani oli 0,4 mg/kg Q1W annostelulla 9,5 kuukautta mutta 0,8 mg/kg Q2W annostelulla sitä ei oltu vielä saavutettu. Vähintään täydellisen vasteen sai 34 % ja 39 % potilaista, vastaavasti. PFS:n mediaanit olivat 7,5 kuukautta ja 14,2 kuukautta ja OS:n mediaania ei oltu vielä saavutettu kummassakaan potilasjoukossa, kun seuranta-aikojen mediaanit olivat 19 kuukautta ja 13 kuukautta. Minimaalisen jäännöstaudin osalta 31 % ja 30 % potilaista oli negatiivisia raja-arvolla 10^{-5} . Potilaista noin kolmannes kuoli tutkimuksen aikana.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MonumenTAL-1-tutkimuksen faasin II aikana EORTC QLQ-C30-, EQ-5D-5L- ja PGIS-elämänlaatumittareilla. Saatuja suotuisia viitteitä hoidon tehosta ja siedettävyydestä tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaarisesta tutkimuksesta ja useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni.

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaisivat heikompiin vasteosuuksiin huonoennusteisissa ryhmissä, joissa taudin vaihe oli III R-ISS-riskiluokituksella tai tauti oli levinnyt luuston

ulkopuolelle. Tuloksista tehtäviä päätelmiä rajoittaa kuitenkin pienet ryhmäkoot eikä voida sanoa jonkun potilasryhmän hyötyvän talketamabi-hoidosta muita enemmän.

Suoria vertailuja talketamabi-hoidon tehosta verrattuna muihin valmisteisiin ei ole saatavilla. Myyntiluvan haltija toimitti epäsuoran vertailun, jossa talketamabi-hoitoa verrattiin nykyisen hoitokäytännön mukaisesti annettuihin myeloomahoitoihin sekä [REDACTED]. Näissä vertailuissa talketamabi näyttäytyi pääosin parempana kuin lääkärin valitsemat hoidot [REDACTED]. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoituksista johtuen ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina.

Talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla saaneista 339 potilaasta kaikilla havaittiin vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haitta-asteen 3 haittatapahtumia ilmeni 39–45 %:lla potilaista ja haitta-asteen 4 haittatapahtumia noin 29–47 %:lla potilaista sekä vakavia haittatapahtumia ilmeni 48–57 %:lla potilaista. Talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein saaneessa potilasryhmässä yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (75 %), makuhäiriö (49 %), anemia (46 %), suun kuivuminen (40 %) ja painon lasku (41 %). Tällä ryhmällä lisäksi havaittiin vähemmän hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia kuin talketamabi-hoitoa 0,4 mg/kg viikon välein saaneella potilasryhmällä (37 % vs. 59 %).

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä talketamabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli noin 155 000 €/QALY nykyhoitokäytännön mukaiseen SoC-hoitokoriin verrattuna [REDACTED]. ICER-arvoon liittyy epävarmuutta erityisesti aikahorisonttiin ja ekstrapolaatiojakaumiin liittyen. Fimean skenaarioanalyysissä ICER vaihteli [REDACTED] ja SoC-hoitokoriin verrattuna välillä 127 000–295 000 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain [REDACTED] arvioitavaa hoitoa saavaa potilasta hoidon käyttöönoton jälkeisinä vuosina. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio vaikuttaa oikean suuntaiselta. Fimean arviointiryhmä käytti budjettilaskelmissa aiempiin arviointiraportteihin perustuvaa arviota 10–20 potilasta.

Fimea arvioi talketamabi-hoidon potilaskohtaisten kokonaiskustannusten olevan listahinnoin noin 281 000 euroa 12 kuukauden hoidolle. Tämä on noin 90 000 euroa enemmän kuin vastaavan kestoisen hoito teklistamabilla. 10–20 potilaan hoidon kokonaiskustannukset vuositasolla olisivat talketamabilla noin 2,8–5,6 miljoonaa euroa.

Fimea arvioi talketamabi-hoidon vuosittaisen budjettivaikutuksen olevan noin 1,4–3,7 miljoonaa euroa. Arvio pohjautuu Fimean arvioon potilasmäärästä (10–20 talketamabia saavaa potilasta) ja vuosittaisista hoitokustannuksista sekä myyntiluvan haltijan arvioon eri hoitojen osuuksista. Budjettivaikutukseen liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen vertailtavien hoitojen kestoajoista ja annostelutiheydestä.

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

Laminsalo M, Kotajärvi J, Rahkonen A. Talkvetamab i behandlingen av avancerat multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2024. 105 s. ISBN 978-952-7299-63-0.

Nyckelord: talkvetamab, multipelt myelom

Föremålet för denna bedömning är talkvetamab, som är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression under den senaste behandlingen. Talkvetamab är en bispecifik, humaniserad IgG4-PAA-antikropp som riktar sig särskilt mot GPRC5D-receptorer på myelomceller och mot CD3-receptorer på T-celler. Talkvetamab för samman T-celler med celler som uttrycker GPRC5D och bidrar till att bryta ner myelomcellerna.

Bevisen på talkvetamabs effekt och säkerhet grundar sig i huvudsak på en öppen multicenterstudie i fas I/II (MonumenTAL-1). Den primära resultatvariabeln i fas II av MonumenTAL-1-studien var den objektiva totala responsfrekvensen (ORR) bedömd av en blindad oberoende utvärderingsgrupp (BICR) enligt IMWG-kriterierna. Sekundära resultatvariabler är responsens varaktighet, andel med minst mycket bra partiell respons, andel med komplett respons, andel med stringent komplett respons, tid till första respons, överlevnadstid innan sjukdomen framskridit (PFS), total överlevnadstid (OS), minimal residualsjukdom, säkerhetsprofil, immunogenicitet, livskvalitet och ORR för patienter med hög tumörbörda. I MonumenTAL-1-studien fick sammanlagt 288 patienter talkvetamab med rekommenderad dos enligt produktresumén, av vilka 143 patienter fick talkvetamab en gång i veckan (0,4 mg/kg Q1W) och 145 patienter varannan vecka (0,8 mg/kg Q2W). Medianen för antalet tidigare behandlingar var 5,0.

MonumenTAL-1-studiens primära resultatvariabeln ORR bedömd av BICR var 74 procent för dem som fick Q1W-doseringen 0,4 mg/kg och 72 procent för dem som fick Q2W-doseringen 0,8 mg/kg. Medianerna för att uppnå respons var på motsvarande sätt 1,2 och 1,3 månader. Medianen för responsens varaktighet var med Q1W-doseringen 0,4 mg/kg 9,5 månader, men med Q2W-doseringen 0,8 mg/kg hade den ännu inte uppnåtts. Minst 34 procent respektive 39 procent av patienterna fick minst komplett respons. Medianerna för PFS var 7,5 månader och 14,2 månader och medianen för OS hade ännu inte uppnåtts i någondera patientgruppen, medan medianerna för uppföljningstiderna var 19 månader och 13 månader. I fråga om minimal residualsjukdom var 31 procent och 30 procent av patienterna negativa med gränsvärdet 10^{-5} . Ungefär en tredjedel av patienterna dog under studien.

Den hälsorelaterade livskvaliteten mättes under fas II i MonumenTAL-1-studien med livskvalitetsmätarna EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L och PGIS. De positiva tecknen på behandlingens effekt och tolerabilitet ska emellertid tolkas med försiktighet, eftersom det är fråga om en enarmad undersökning och antalet patienter som fått flera behandlingscykler är litet.

Resultaten av undergruppsanalyserna indikerar att responsandelarna är sämre i grupper med dålig prognos, där sjukdomsfasen var uttryckt i riskklass III R-ISS eller där sjukdomen hade spridit sig utanför skelettet. Slutsatserna av resultaten begränsas dock av de små gruppstorlekarna, och det går inte att säga att någon patientgrupp skulle ha större nytta av talkvetamab-behandling än andra.

Direkta jämförelser av effekten av talkvetamab-behandling i förhållande till andra preparat finns inte att tillgå, och således lämnade innehavaren av försäljningstillståndet en indirekt jämförelse till Fimea, där talkvetamab-behandlingen jämfördes med behandlingar mot myelom enligt nuvarande behandlingspraxis och med [REDACTED]. I dessa jämförelser visade sig talkvetamab i huvudsak vara bättre än de behandlingar som läkaren valt, [REDACTED]. Fimea anser att resultaten av en indirekt jämförelse är förknippade med osäkerhet på grund av begränsningarna i de indirekta jämförelserna och att resultaten högst kan anses vara riktgivande.

Av de 339 patienter som fick talkvetamab-behandling med doser enligt produktresumén observerades minst en biverkning av någon form hos alla patienter, svåra eller livshotande biverkningar i invaliditetsgrad 3 hos 39–45 procent av patienterna, biverkningar i invaliditetsgrad 4 hos cirka 29–47 procent av patienterna och allvarliga biverkningar hos 48–57 procent av patienterna. I den patientgrupp som fick 0,8 mg/kg talkvetamab med två veckors intervall var de vanligaste biverkningarna cytokinfrisättningssyndrom (75 %), dysgeusi (49 %), anemi (46 %), muntorrhet (40 %) och viktminskning (41 %). Hos denna grupp observerades därtill färre biverkningar som ledde till att behandlingen tillfälligt avbröts än hos den patientgrupp som fick 0,4 mg/kg talkvetamab varannan vecka (37 % vs 59 %).

I den grundläggande analysen av försäljningstillståndsinnehavarens kostnadseffektivitetsanalys var den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för talkvetamab (ICER) cirka 155 000 €/QALY jämfört med SoC-behandlingskorgen enligt nuvarande vårdpraxis [REDACTED]. ICER-värdet är förknippat med osäkerhet särskilt i anslutning till tidshorisonten och extrapolationsfördelningen. I Fimeas scenarioanalyser varierade ICER mellan [REDACTED] och mellan 127 000 och 295 000 €/QALY jämfört med SoC-behandlingskorgen.

Enligt försäljningstillståndsinnehavaren kan det i Finland årligen finnas [REDACTED] patienter som får den vård som är föremål för bedömning under åren efter att behandlingen tagits i bruk. Enligt Fimeas kliniska expert verkar uppskattningen av antalet patienter vara trovärdig. Fimeas utvärderingsgrupp använde 10–20 patienter i budgetkalkylerna på basis av tidigare utvärderingsrapporter.

Fimea uppskattar att de patientspecifika totalkostnaderna för behandlingen med talkvetamab till listpris är cirka 281 000 euro för en 12 månaders behandling. Detta är cirka 90 000 euro mer än en behandling av motsvarande längd med teklistamab. De totala kostnaderna för behandlingen av 10–20 patienter per år med talkvetamab är cirka 2,8–5,6 miljoner euro.

Fimea uppskattar att den årliga budgeteffekten av talkvetamab-behandlingen är cirka 1,4–3,7 miljoner euro. Uppskattningen grundar sig på Fimeas uppskattning av antalet patienter (10–20 patienter som får talkvetamab) och de årliga vårdkostnaderna samt på försäljningstillståndsinnehavarens uppskattning av olika behandlingars andelar. Budgeteffekt är föremål för betydande osäkerhet på grund av varaktigheten och frekvensen för de behandlingar som jämförs.

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

Laminsalo M, Kotajärvi J, Rahkonen A. Talquetamab for the treatment of advanced multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2024. 105 p. ISBN 978-952-7299-63-0

Keywords: talquetamab, multiple myeloma

This assessment concerns talquetamab, which is intended as a monotherapy for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in adult patients who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy. Talquetamab is a bispecific humanised IgG4-PAA antibody that targets in particular the GPRC5D receptors on the surface of myeloma cells and CD3 receptors on the surface of T cells. Talquetamab directs T cells to cells expressing GPRC5D, causing the death of multiple myeloma cells.

Evidence of the efficacy and safety of talquetamab is mainly based on one phase I/II open multicentre study (MonumentAL-1). The primary outcome variable in phase II of the MonumentAL-1 study was the objective total response rate (ORR) evaluated by the blinded independent central review committee (BICR) on the basis of the IMWG criteria. Secondary outcome variables include duration of response, share of those who had at least a very good partial response, share of those who had at least a complete response, share of those who had a stringent complete response, time to response, progression-free survival (PFS), overall survival time (OS), minimal residual disease (MRD), safety profile, immunogenicity, quality of life and ORR in patients with a high risk of cytogenesis. In the MonumentAL-1 study, a total of 288 patients received talquetamab at the recommended dose listed in the summary of product characteristics. Of these patients, 143 received talquetamab once a week (0.4 mg/kg Q1W) and 145 patients once every two weeks (0.8 mg/kg Q2W). The median number of prior therapies was 5.0.

In MonumentAL-1 study, the primary outcome variable ORR assessed by BICR was 74% with a dosage of 0.4 mg/kg Q1W and 72% with a dosage of 0.8 mg/kg Q2W. The median time to response was 1.2 and 1.3 months, respectively. The median duration of response was 9.5 months in 0.4 mg/kg Q1W patient group and was not yet reached in 0.8 mg/kg Q2W patient group. Respectively, at least 34% and 39% of patients received a complete response. The medians for PFS were 7.5 months and 14.2 months, and the median for OS had not yet been reached in either patient group, whereas the medians of the follow-up were 19 months and 13 months. 31% and 30% of patients were minimal residual disease negative at the limit value of 10^{-5} . Approximately one third of the patients died during the study.

During phase II of the MonumentAL-1 study, health-related quality of life was measured using the EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L and PGIS quality of life questionnaires. However, favourable indications of the effectiveness and tolerability of treatment should be interpreted with caution, as this is a single-arm study and the number of patients who have received multiple treatment cycles is small.

The results of sub-group analyses suggest that response rates are lower in poor prognosis groups where the disease phase was III expressed with a R-ISS risk category or the disease had spread outside the skeletal system. However, the conclusions drawn from the results are limited by small group sizes and it cannot be said that one patient group benefits from talquetamab therapy more than others.

There are no direct comparisons available on the effectiveness of talquetamab in comparison with other products. The marketing authorisation holder provided an indirect comparison in which talquetamab therapy was compared with myeloma therapy administered in accordance with the SoC and [REDACTED]. In these comparisons, talquetamab appeared mainly better than the treatments selected by the physician [REDACTED]. In Fimea's view, the results of indirect comparisons involve uncertainty due to the limitations of indirect comparisons and can be considered indicative at best.

At least one adverse event of varying grades was observed in all 339 patients who received talquetamab therapy with doses listed in the summary of product characteristics; 39-45% of patients had severe or life-threatening grade 3 adverse events and around 29-47% of patients has grade 4 adverse events and 48–57% of patients had serious adverse events. The most common adverse events in 0.8 mg/kg Q2W patient group were cytokine syndrome (75%), dysgeusia (49%), anaemia (46%), dry mouth (40%) and weight loss (41%). In addition, fewer adverse events leading to a temporary interruption of treatment were observed in this group than in 0.4 mg/kg Q1W patient group (37% vs. 59 %).

In the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of talquetamab was approximately 155,000 EUR/QALY compared to the SoC therapy basket with current therapy practices [REDACTED]. The ICER value is associated with uncertainty, especially in relation to time horizon and extrapolation distributions. In Fimea's scenario analyses, ICER varied [REDACTED] and between 127,000 and 295,000 EUR/QALY in comparison to the SoC therapy basket.

According to the marketing authorisation holder's assessment, there could be [REDACTED] patients receiving the assessed therapy each year in Finland in the years following its introduction. According to Fimea's clinical expert, the patient number estimate seems to be in the right direction. In its budget calculations, Fimea's assessment team used an estimate based on 10–20 patients as had been done in previous assessment reports.

Fimea estimates that the total cost of talquetamab therapy per patient is approximately EUR 281,000 at list prices for 12 months of therapy. This is about EUR 90,000 more than for teclistamab therapy of the same duration. The total annual cost of talquetamab therapy for 10–20 patients would be approximately EUR 2.8-5.6 million.

Fimea estimates that the annual budget impact of talquetamab therapy will be approximately EUR 1,4–3,7 million. The estimate is based on Fimea's estimate on the number of patients (10–20 patients receiving talquetamab) and annual therapy costs as well as the marketing authorisation holder's estimate of the share of different therapies. The budget impact is subject to significant uncertainty due to the duration and frequency of the treatments being compared.

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

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BCMA	B-solujen kypsymsiantigeeni (B-cell maturation antigen)
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
BICR	Sokkoutettu, riippumaton arviointiryhmä (blinded independent central review)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EORTC QLQ-C30	Elämänlaatumittari (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 Item)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS -kysymyksen
HR	Riskitiheysuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICANS	ICANS-oireyhtymä (immune cell associated neurotoxicity syndrome)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LDH	Laktaattidehydrogenaasi
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
LYG	Saavutetut elinvuodet (life years gained)
MRD	Minimaalinen jäännöstitauti (minimal residual disease)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)

PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PGIS	Elämänlaatumittari (Patient Global Impression of Severity)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
Q1W	Kerran viikossa
Q2W	Kerran kahdessa viikossa
R-ISS	Myelooman riskiluokitus (Revised-International Staging System)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
s.c.	Ihonalainen (subcutaneous)
sCR	Täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SoC	Nykyhoitokäytäntö (standard of care)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTR	Aika vasteeseen (time to response)
VGPR	Erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää talketamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia potilailla, jotka sairastavat uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa ja jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntaja, proteasomin estäjä ja CD38-vasta-aine, ja joiden tauti on edennyt viimeisimmän hoidon aikana
Arvioitava lääkehoito	Talketamabi (Talvey)
Vertailuhoito	Myeloomalääkkeiden yhdistelmät (Kd, KPd, KCd, EPd, IsaPd, IRd, PCd, Pd) Teklistamabi
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuudet Aika vasteen saavuttamiseen ja hoitovasteen kesto (DOR) Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Multippeli myelooma

Multippeli myelooma on hematologinen syöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudille on ominaista lisääntynyt plasmaselujen määrä luuytimessä sekä komplikaatiot kuten hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia, kohonnut infektioherkkyys ja osteolyttiset luustomuutokset.

Myelooma on käytännössä nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa väijäämättä sairauden uusiutuminen. Myelooman hoidot ovat kuitenkin kehittyneet, ja nykyisin sairautta voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja näin pyrkiä pitämään sairaus kontrollissa (1). Myelooman hoidossa tavoitellaan pitkäkestoista aikaa ennen taudin etenemistä, kokonaiselinaikaa sekä hyvää elämänlaatua mahdollisimman vähin haitoin (2,3). Hoidon tavoitteena on mahdollisimman hyvä (parempi kuin osittainen vaste) ja kestävä vaste, sillä saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan, joka kuluu seuraavaan hoitoon.

Suomen syöpärekisterin mukaan vuoden 2021 lopussa Suomessa oli elossa 2 213 henkilöä, joilla oli todettu myelooma tai muu plasmaselutauti¹. Samana vuonna uusia tapauksia todettiin yhteensä 383, ja kuolleita raportoitiin 294. Viiden vuoden suhteellisen elossaolo-osuuden luku oli noin 43 % vuosina 2019–2021. (4)

2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen multippelin myelooman hoidossa

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2023 (5). Hoitosuosituksen mukaan uusiutuneen multippelin myelooman hoitovaihtoehtoihin vaikuttaa vaste aiemmille hoidoille, saavutetut remissiot ja niiden kesto. Myeloomaryhmän hoitosuosituksessa kerrotaan yksityiskohtaisesti ensimmäisen ja toisen hoitolinjan hoitovaihtoehtoista. Suositukset myöhempien linjojen vaihtoehtoista eivät ole yhtä selkeitä, sillä hoidon valinta riippuu potilaan aiemmin saamista hoidoista ja niihin reagoimattomuudesta. Hoitosuosituksessaan Suomen myeloomaryhmä mainitsee bispesifisen vasta-aineen teklistamabin ja CAR-T-hoitojen (idekabtageenivikleuseeli ja siltakabtageeniautoleuseeli) käyttämisen mahdollisuuden neljännessä hoitolinjassa tai sen jälkeen.

Tämän arvioinnin kannalta relevantteja hoitovaihtoehtoja myelooman neljänteen tai myöhempään hoitolinjaan on viime vuosina hyväksytty Euroopassa (6–11)

- CAR-T-hoitaja: idekabtageenivikleuseeli ja siltakabtageeniautoleuseeli,
- BCMA-vasta-aine-lääkeaine-konjugaatti: belantamabi-mafodotiini,

¹ ICD-10: C90 Myelooma ja muut plasmaselutaudit.

- selineksori yhdessä deksametasonin kanssa sekä
- bispesifisiä vasta-aineita: teklistamabi ja elranatamabi.

Näistä teklistamabi on arviointiraportin kirjoittamisen aikana Suomessa kaupan ja elranatamabi Fimean arvioitavana. Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) on antanut belantamabi-mafodotiinista lausunnon, jonka mukaan valmistetta ei suositella kuuluvaksi Suomen terveydenhuollon palveluvalikoimaan eikä EMA myöskään suosittelen valmisteen myyntiluvan uusimista (12,13). Teklistamabi on ollut Suomessa toistaiseksi käytössä yksittäisillä potilailla ja valmisteen käyttäminen vaatii potilaskohtaisen käyttöluvan. Palko on antanut myönteisen suosituksen siltakabtageeniautoleuseelin (Carvykti) käytöstä, jonka myötä valmiste kuuluu terveydenhuollon palveluvalikoimaan, mutta valmiste ei ole toistaiseksi kaupan Suomessa (14). Uusista valmisteista talketamabin vertailuhoidoksi näin ollen soveltuu teklistamabi.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan seuraavat yhdistelmähoitot olisivat sopivia ensisijaisia vertailuhoitoja talketamabille:

- Elotutumabi-pomalidomidi-deksametasoni (EPd)
- Iksatsomibi-lenalidomidi-deksametasoni (IRd)
- Isatuksimabi-pomalidomidi-deksametasoni (IsaPd)
- Karfilsomibi-deksametasoni (Kd)
- Karfilsomibi-pomalidomidi-deksametasoni (KPd)
- Karfilsomibi-syklofosfamidi-deksametasoni (KCd)
- Pomalidomidi-deksametasoni (Pd)
- Pomalidomidi-syklofosfamidi-deksametasoni (PCd)

Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan teklistamabi ei ole ensisijainen vertailuhoito, sillä se ei ole laajassa käytössä vaan vaatii potilaskohtaisen luvan.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näiden yhdistelmähoitojen käyttökelpoisuus sopivaksi vertailuhoidoksi riippuu potilaan aiemmista hoidoista, ja refraktorisuudesta esimerkiksi karfilsomibille, pomalidomille ja daratumumabille (isatuksimabi on CD38-vasta-aine, kuten daratumumabi). Joka tapauksessa useamman lääkkeen kombinaatioterapia on suositeltavaa aina, kun se on mahdollista optimaalisen hoitovasteen saavuttamiseksi. Mikäli potilaan tauti etenee aiemman hoidon jälkeen (potilas on saanut immunomodulatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta) ja varsinkin kun tauti on refraktaari edellä mainituille hoidoille, teklistamabi on tehokkain vaihtoehto (lukuun ottamatta CAR-T-soluhoidoja, kuten Carvykti) ja siksi ensisijainen vertailuhoito talketamabille.

2.3 Talketamabi

Talketamabi on kaksoisspesifinen, humanisoitu IgG4-PAA-vasta-aine, joka kohdentuu etenkin myeloomasolujen pinnalla oleviin GPRC5D-reseptoreihin ja T-solujen pinnalla oleviin CD3-reseptoreihin. Talketamabi edistää lisääntyneitä T-soluvälitteistä sytotoksisuutta rekrytoimalla CD3:a ilmentäviä T-soluja GPRC5D:tä ilmentävien solujen yhteyteen. Tämä johtaa T-solujen aktivoitumiseen ja indusoi sen jälkeisen GPRC5D:tä ilmentävien solujen hajoamisen. (15)

Talketamabi on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (15,16). Talketamabille myönnettiin ehdollinen myyntilupa Euroopassa elokuussa 2023 (16). Ehdollinen myyntilupa edellyttää myyntiluvan haltijaa toimittamaan talketamabin turvallisuuteen liittyviä pitkäaikaisseurannan tuloksia niiden valmistuttua faasin I/II pivotaalitutkimuksesta vuonna 2024 sekä faasin III tutkimuksesta vuonna 2027. Talketamabille ei ole myönnetty myyntilupaa muihin käyttöaiheisiin. (16)

Talketamabi annetaan pistoksena ihon alle. Valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annostus perustuu potilaan painoon ja annostellaan joko viikoittain tai joka toinen viikko. Viikoittain annosteltaessa annostus on:

- Viikko 1, 1. päivä: 0,01 mg/kg
- Viikko 1, 3. päivä: 0,06 mg/kg
- Viikko 1, 5. päivä: 0,4 mg/kg
- Sen jälkeen kerran viikossa: 0,4 mg/kg

Joka toinen viikko annosteltaessa annostus on:

- Viikko 1, 1. päivä: 0,01 mg/kg
- Viikko 1, 3. päivä: 0,06 mg/kg
- Viikko 1, 5. päivä: 0,4 mg/kg
- Viikko 1, 7. päivä: 0,8 mg/kg
- Sen jälkeen kerran joka toinen viikko: 0,8 mg/kg

Viikoittaisten annosten välillä pitää olla vähintään kuusi päivää ja joka toinen viikko annettavien annosten välillä pitää olla vähintään 12 päivää. Valmistetta antavilla terveydenhuollon ammattilaisilla tulee olla riittävä lääketieteellinen koulutus ja käytössä asianmukaiset hoitovälineet vaikea-asteisten reaktioiden kuten sytokiinioireyhtymän (CRS) ja neurotoksisuuden (ICANS-oireyhtymä) hoitamiseksi. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan ihonalaisesta antotavasta huolimatta varsinkin talketamabin käytön aloitus edellyttää sairaalaolosuhteita. (15)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa. Irlanti suosittelee pika-arvioinnissaan täysimääräisen HTA-arvioinnin tekemistä. Muiden maiden arviointien aikatauluista ei ole tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Talketamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Talketamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla², Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (16) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö talketamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen faasin I/II avoimeen monikeskustutkimukseen (MonumentAL-1). Yhteenveto MonumentAL-1-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	MonumentAL-1	
	Faasi I	Faasi II
Tutkimusasetelma	Faasin I avoin yksihaarainen monikeskustutkimus	Faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03399799 EudraCT Number: 2017-002400-26 64407564MMY1001 CR108404	ClinicalTrials.gov: NCT04634552 EudraCT Number: 2017-002400-26 TALMMY1001-PT3 CR108920
Potilaat	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multipplel myeloomaa sairastavat aikuispotilaat	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multipplel myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta.
Interventio	Talketamabi eri annosteluilla: ^a 0,4 mg/kg Q1W (n = 21) 0,4 mg/kg Q1W tai 0,8 mg/kg Q2W (n = 17) ^b 0,8 mg/kg Q2W (n = 36)	Talketamabi eri annosteluilla: Kohortti A: 0,4 mg/kg Q1W (n = 122) Kohortti B: 0,4 mg/kg Q1W (n = 34) ^b Kohortti C: 0,8 mg/kg Q2W (n = 109)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoitoa	Ei vertailuhoitoa
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Annosta rajoittava toksisuus (DLT) Turvallisuus	Kokonaisvasteisuus (ORR)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Farmakokinetiikka Immunogeenisyys Kokonaisvasteisuus (ORR) Vasteen kesto (DOR) Aika vasteeseen (TTR) Aika ennen taudin etenemistä (PFS)	Vasteen kesto (DOR) Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), tai parempi osuus Täydellinen vaste (CR), tai parempi osuus Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR) Aika vasteeseen (TTR)

² Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (19.2.2024) hakutermein [talquetamab]. Hakutuloksia löytyi 30 kappaletta, joista tunnistettiin 1 artikkeli (19), joka kuvasi käyttöaiheen mukaista tutkimusta.

MonumenTAL-1		
	Faasi I	Faasi II
		Aika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Minimaalinen jäännöstauti (MRD) negatiivisuusaste Turvallisuus Farmakokinetiikka Immunogeenisyys Elämänlaatu Kokonaisvasteisuus potilailla, joilla on korkean sytogeneettisen riskin tauti
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Ensimmäinen välianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2022): <ul style="list-style-type: none"> • 0,4 mg/kg Q1W: 11,7 kk (1,0–21,2 kk) • 0,8 mg/kg Q2W: 4,2 kk (0,7–13,7 kk) Välianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 12.9.2022): <ul style="list-style-type: none"> • 0,4 mg/kg Q1W: 14,9 kk (0,5–29,0 kk) • 0,8 mg/kg Q2W: 8,6 kk (0,2–22,5 kk) Päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023): <ul style="list-style-type: none"> • 0,4 mg/kg Q1W: 18,8 kk (2,7–32,9 kk) ^c • 0,4 mg/kg Q1W tai 0,8 mg/kg Q2W: 15,3 kk (4,9–29,0 kk) ^b • 0,8 mg/kg Q2W: 12,7 kk (0,2–26,1 kk) ^c 	
Lähteet	<ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (17,18) Ensimmäinen välianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2022): <ul style="list-style-type: none"> • Chari ym. 2022 (19) Välianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 12.9.2022): <ul style="list-style-type: none"> • EPAR (16) Päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023): <ul style="list-style-type: none"> • EPAR (16) 	

Q1W: Yhden viikon välein; **Q2W:** Kahden viikon välein.

^a Talketamabia ihon alle (s.c.) valmisteyhteenvetdon mukaisella annoksella saaneet potilaat

^b Potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin T-soluja uudelleen ohjaavaa hoitoa (kuten CAR-T-hoito tai kaksoisspesifinen vasta-aine-hoito)

^c Annostelun mukaan yhdistetty faasin I ja II potilasjoukko

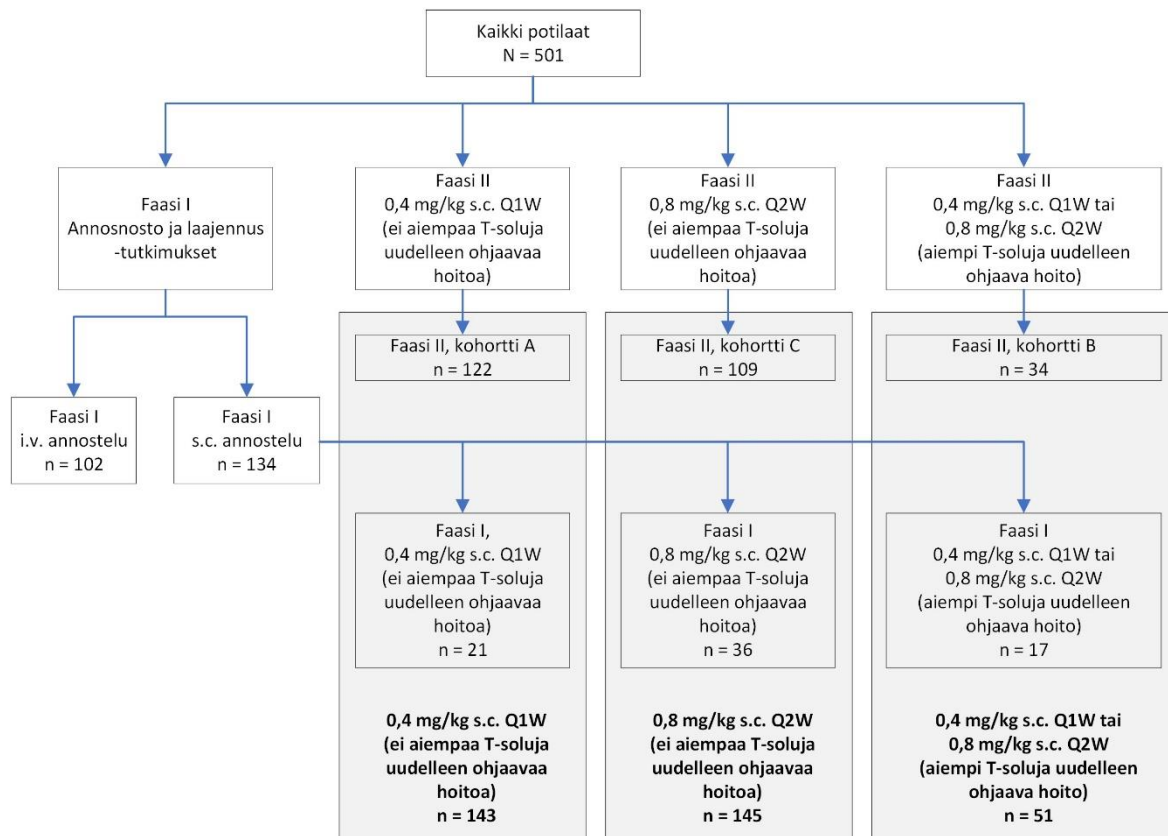
3.1.1 MonumenTAL-1-tutkimus

MonumenTAL-1 on monikansallinen, avoin, faasin I/II yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa talketamabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa vähintään neljännen hoitolinjan potilailla. Tutkimuskokonaisuus koostui kolmesta vaiheesta: faasin I annoksen määritystutkimus ja annoksen laajentaminen sekä faasi II. Faasissa I tutkittiin valmisteen antoa laskimoon (i.v.) ja ihon alle (s.c.), mutta vain ihonalainen antotapa eteni faasiin II nopeamman annostelun ja tasaisempien pitoisuusprofiilien takia. Faasissa II tutkittiin kahta annosta (0,4 mg/kg viikoittain tai 0,8 mg/kg kahden viikon välein).

MonumenTAL-1-tutkimukseen otettiin kaikkiaan 501 potilasta, joista 288 sai valmisteyhteenvetdon mukaista suositusannostelua. Heistä 143 potilasta sai

valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta kerran viikossa (0,4 mg/kg Q1W) ja 145 potilasta joka toinen viikko (0,8 mg/kg Q2W) (**kuvio 1**). Faasissa II nämä potilaat jakautuivat kohorttiin A (n = 122, annos 0,4 mg/kg) ja kohorttiin C (n = 109, annos 0,8 mg/kg). Lisäksi tutkimuksessa huomioitiin aiemmin T-soluja uudelleen ohjaavaa hoitoa (BCMA-kohdennetut bispesifiset vasta-aineet ja CAR T-hoito) saaneet 51 potilasta (kohortti B). Heistä 17 potilasta oli faasissa I (9 potilasta 0,4 mg/kg ja 8 potilasta 0,8 mg/kg) ja 34 potilasta faasissa II (0,4 mg/kg).

Tässä arvioinnissa keskitytään valmisteyhteenvedon mukaista suositusannostelua saaneisiin potilaisiin. Tuloksia esitetään molempien annostelujen osalta painottaen joka toinen viikko tapahtuvaa annostelua (0,8 mg/kg Q2W), sillä myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan se otetaan todennäköisemmin käyttöön Suomessa. Aiemmin T-soluja uudelleen ohjaavaa hoitoa saaneiden potilaiden (kohortti B) tuloksia ei käsitellä tekstissä mutta ne esitetään taulukoissa. Tutkimus on edelleen käynnissä.



Kuvin 1. MonumentAL-1-tutkimuksen potilaiden jakautuminen (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023). Potilaat on edelleen jaoteltu antoreitin (laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.)), annostelun (viikoittain tai joka toinen viikko) sekä aiemmin saadun T-soluja uudelleen ohjaavan hoidon (mukaan lukien BCMA-kohdennetut bispesifiset vasta-aineet ja CAR T-hoidot) perusteella. Q1W: kerran viikossa; Q2W: kerran kahdessa viikossa; s.c.: pistos ihon alle. Lähde: soveltaen (16, kuvio 11).

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

MonumenTAL-1-tutkimukseen otettiin mukaan uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavia aikuisia potilaita, jotka olivat saaneet multippelin myelooman hoitoon vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja CD38-vasta-ainetta. Multippeli myelooma tuli olla mitattavissa IMWG-kriteerien (International Myeloma Working Group) mukaisesti. ECOG-toimintakykyluokka tuli olla 0–1 (faasi I) tai 0–2 (faasi II). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet aiempaa T-soluja uudelleen ohjaavaa hoitoa viimeisen kolmen kuukauden sisällä tai jotka olivat saaneet aiempaa GPRC5D-kohdennettua hoitoa. Tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereitä on esitetty tarkemmin **liitteessä 2.** (15,16)

Interventio ja vertailuhoito

MonumenTAL-1-tutkimuksen faasissa II talketamabi annettiin potilaille pistoksena ihon alle faasissa I määritetyllä painoon perustuvalla annoksella ja antovälillä (**kuvio 1**). Kohortissa A nostovaiheen annos oli 0,01 ja 0,06 mg/kg kahdesta neljään päivän välein, minkä jälkeen siirryttiin kahdesta neljään päivän tauon jälkeen viikoittaiseen hoitoannokseen 0,4 mg/kg. Hoitoannokset annettiin 28 päivän sykleillä päivinä 1, 8, 15 ja 22. Kohortissa C nostovaiheen annos oli 0,01, 0,06 ja 0,3 mg/kg kahdesta neljään päivän välein, minkä jälkeen siirryttiin kahdesta neljään päivän tauon jälkeen joka toinen viikko annosteltavaan hoitoannokseen 0,8 mg/kg. Hoitoannokset annettiin 28 päivän sykleillä päivinä 1 ja 15. Kohortissa B annostelu oli kohortin A tai C mukainen. Talketamabi-hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä.

MonumenTAL-1-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa.

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Talketamabia 0,4 mg/kg s.c. Q1W annostelulla saaneiden potilaiden (n = 143) seuranta-ajan mediaani oli 14,9 kuukautta (vaihteluväli 0,5–29,0 kk) välianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 12.9.2022). Tällöin 64 % potilaista oli yhä mukana tutkimuksessa ja hoito jatkui 25 %:lla potilaista. Hoidon keskeyttäminen johtui pääosin taudin etenemisestä (57 %). Päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) seuranta-ajan mediaani oli 18,8 kuukautta (vaihteluväli 2,7–32,9 kuukautta). (16)

Talketamabia 0,8 mg/kg s.c. Q2W annostelulla saaneiden potilaiden (n = 145) seuranta-ajan mediaani oli 8,6 kuukautta (vaihteluväli 0,2–22,5 kuukautta) välianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 12.9.2022). Tällöin 77 % potilaista oli yhä mukana tutkimuksessa ja hoito jatkui 49 %:lla potilaista. Hoidon keskeyttäminen johtui pääosin taudin etenemisestä (32 %). Päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) seuranta-ajan mediaani oli 12,7 kuukautta (0,2–26,1 kk). Hoidon oli keskeyttänyt 59 % potilasta pääosin taudin etenemisestä johtuen (35 %). Hoidon keston mediaani oli 8,8 kuukautta (vaihteluväli 0,1–25,7 kuukautta). (16)

Valmisteyhteenvedon mukaista annostusta saaneista potilaista (n = 288) noin puolet (49 %) sai vähintään yhden jatkohoidon. Jatkohoidot on esitetty tarkemmin **taulukossa 3** myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin perustuen. (20)

Taulukko 3. Jatkohoidot talketamabia ihon alle annoksella 0,4 mg/kg viikon välein tai 0,8 mg/kg kahden viikon välein saaneilla potilailla. Yksittäisistä lääkeaineista on nostettu alaryhmien eniten käytetyt lääkeaineet. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

	0,4 mg/kg Q1W (n = 143) n (%)	0,8 mg/kg Q2W (n = 145) n (%)	Yhteensä (n = 288) n (%)
Vähintään yksi jatkohoito	██████	██████	██████
Radioterapia	██████	██████	██████
Antineoplastiset lääkeaineet	██████	██████	██████
Alkyloivat aineet	██████	██████	██████
• ██████	██████	██████	██████
Monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-aine-lääke-konjugaatit	██████	██████	██████
• ██████	██████	██████	██████
Kasvialkaloidit ja muut luonnon valmisteet	██████	██████	██████
• ██████	██████	██████	██████
Antineoplastiset tutkimuslääkkeet	██████	██████	██████
Muut antineoplastiset aineet	██████	██████	██████
• ██████	██████	██████	██████
Systeemiset kortikosteroidit	██████	██████	██████
• ██████	██████	██████	██████
Immunosuppressantit	██████	██████	██████
• ██████	██████	██████	██████

Lopputulospuuttajat

Faasin I ensisijaisina lopputulospuuttujina olivat annosta rajoittava toksisuus (DLT) mitattuna hoitoon liittyvien haitta-asteen ≥ 3 hematologisten tai ei-hematologisten haittatapahtumien määränä ja talketamabin turvallisuus mitattuna potilaiden kokemien haittatapahtumien määränä. Toissijaisina lopputulospuuttujina olivat farmakokinetiikka ja immunogeenisyys, kokonaisvasteosuus (ORR), kliininen hyötyosuus (CBR), vasteen kesto (DOR), aika vasteeseen (TTR) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Vasteosuudet perustuivat IMWG (International Myeloma Working Group) 2016 kriteereihin perustuviin arvioihin. (16,17)

Faasin II ensisijainen lopputulospuuttaja oli riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioima IMWG 2016 kriteereihin perustuva objektiivinen ORR. Toissijaisia lopputulospuuttujia olivat DOR, vähintään erittäin hyvä osittainen vasteen (VGPR) saaneiden osuus, vähintään täydellisen vasteen (CR) saaneiden osuus, täydellinen vaste lisäehdoin (sCR) osuus, TTR, PFS, kokonaiselossaoloaika (OS), minimaalinen jäännöstauti (MRD) negatiivinen osuus, turvallisuus, immunogeenisyys, elämänlaatu ja ORR korkean sytogeneettisen riskin potilailla. Vasteosuudet perustuivat BICR:n IMWG 2016 kriteereihin perustuviin arvioihin. (16,18)

3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

Yhteenveto MonumenTAL-1-tutkimuksen potilaiden ja heidän sairautensa keskeisistä ominaispiirteistä tutkimuksen lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 4**.

Valmisteyhteenveton mukaan suositusannosta saaneet potilaat on kerätty faaseista I ja II, kuten edellä on esitetty (**kuvio 1**). Yksityiskohtainen kuvaus ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 4**.

Taulukko 4. Yhteenveto MonumenTAL-1-tutkimuksen faasien I ja II potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä. (16)

	0,4 mg/kg Q1W ^a (n = 143)	0,8 mg/kg Q2W ^a (n = 145)	Aiempi T-solujen ohjaushoito ^{a,b} (n = 51)
Mediaani ikä, vuosina (vaihteluväli)	67,0 (46–86)	67,0 (38–84)	61,0 (38–78)
Sukupuoli, mies, n (%)	78 (54,5)	83 (57,2)	31 (60,8)
Mediaani paino, kg (vaihteluväli)	72,00 (41,3–126,0)	74,00 (47,1–133,6)	77,30 (40,2–121,5)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)			
0	44 (30,8)	56 (38,6)	22 (43,1)
1	86 (60,1)	81 (55,9)	28 (54,9)
2 ^c	13 (9,1)	8 (5,5)	1 (2,0)
R-ISS-luokitus, n (%)			
I	28 (20,3)	33 (23,9)	8 (17,0)
II	96 (69,6)	86 (62,3)	33 (70,2)
III	14 (10,1)	19 (13,8)	6 (12,8)
Sytogeneettinen riskitaso, n (%)			
Normaali riskitaso	91 (68,9)	91 (71,1)	26 (59,1)
Korkea riskitaso	41 (31,1)	37 (28,9)	18 (40,9)
Luuytimen plasmassoluja ≥ 60 %, n (%)	17 (12,3)	32 (22,7)	7 (15,2)
Luuytimen ulkopuolinen plasmasytooma, n (%)	33 (23,1)	39 (26,9)	16 (31,4)
Aiempien hoitojen määrän mediaani, n (vaihteluväli)	5,0 (2–13)	5,0 (2–17)	6,0 (3–15)
Aiempi kantasolunsiirto, n (%)	113 (79,0)	114 (78,6)	45 (88,2)
Triplarefraktorinen, n (%)^d	106 (74,1)	100 (69,0)	43 (84,3)
Pentarefraktroninen, n (%)^d	42 (29,4)	34 (23,4)	21 (41,2)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **Q1W:** Yhden viikon välein; **Q2W:** Kahden viikon välein.

^a Kaikki faaseissa I ja II kyseistä valmisteyhteenveton mukaan suositusannosta saaneet potilaat

^b Annoksella 0,4 mg/kg Q1W (n = 43) ja 0,8 mg/kg Q2W (n = 8) saaneet yhdessä.

^c Potilaat, joiden ECOG oli 2 hyväksyttiin mukaan vasta tutkimuksen faasissa II

^d Triplarefraktorinen; Hoitoon reagoimaton yhdelle immuunivasteen muuntajalle, yhdelle proteasomin estäjälle ja yhdelle CD38-vasta-aineelle. Pentarefraktroninen: Hoitoon reagoimaton vähintään kahdelle immuunivasteen muuntajalle, kahdelle proteasomin estäjälle ja yhdelle CD38-vasta-aineelle.

3.2 Talketamabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan MonumenTAL-1-tutkimuksen tuloksia pääosin viimeisimmästä analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) (**taulukko 5**).

Taulukko 5. Yhteenvedo keskeisistä MonumenTAL-1-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023). (16)

	0,4 mg/kg Q1W ^a (n = 143)	0,8 mg/kg Q2W ^a (n = 145)	Aiempi T-solujen ohjaushoito ^{a,b} (n = 51)
Kokonaiselossaoloaika (OS) ja kuolemat			
Kuolleiden määrä, n (%)	48 (33,6)	33 (22,8)	20 (39,2)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NE (25,6–NE)	NE (20,1–NE)	NE (11,6–NE)
9 kuukauden elossaolo-osuus, %	81,0	83,0	72,5
12 kuukauden elossaolo-osuus, %	76,4	77,4	59,6
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	7,5 (5,7–9,4)	14,2 (9,6–NE)	5,1 (3,4–12,3)
9 kuukauden PFS-osuus, % ^d	43,8	58,9	40,9
12 kuukauden PFS-osuus, % ^d	34,9	54,4	38,1
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto			
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV) ^c	106 (74,1) (66,1–81,1)	104 (71,7) (63,7–78,9)	33 (64,7) (50,1–77,6)
• täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), n (%)	34 (23,8)	43 (29,7)	15 (29,4)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	14 (9,8)	13 (9,0)	3 (5,9)
• erinomainen osittainen vaste (VGPR), n (%)	37 (25,9)	32 (22,1)	10 (19,6)
• osittainen vaste (PR), n (%)	21 (14,7)	16 (11,0)	5 (9,8)
Minimaalinen vaste (MR), n (%)	2 (1,4)	0	0
Stabiili tauti, n (%)	24 (16,8)	27 (18,6)	14 (27,5)
Progressiivinen tauti, n (%)	6 (4,2)	9 (6,2)	3 (5,9)
Vaste ei arvioitavissa, n (%)	5 (3,5)	5 (3,4)	1 (2,0)
Vasteen keston (DOR) mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	9,5 (6,7–13,3)	NE (13,0–NE)	11,9 (4,8–NE)
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTR) mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	1,15 (0,2–10,9)	1,25 (0,2–9,2)	1,1 (-)
Parhaimman vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	2,23 (0,8–12,7)	3,04 (0,3–12,9)	2,1 (-)

	0,4 mg/kg Q1W ^a (n = 143)	0,8 mg/kg Q2W ^a (n = 145)	Aiempi T-solujen ohjaushoito ^{a b} (n = 51)
Negatiivinen minimaalinen jäännöstauti (10 ⁻⁵), n (%)	44 (30,8)	43 (29,7)	9 (17,6)

Q1W: yhden viikon välein; **Q2W:** kahden viikon välein; **NE:** Ei arvioitavissa tai saavutettu (Not estimable)

^a Kaikki faaseissa I ja II kyseistä valmisteyhteenvetön mukaista suositusannosta saaneet potilaat

^b Annoksella 0,4 mg/kg Q1W (n = 43) ja 0,8 mg/kg Q2W (n = 8) saaneet yhdessä.

^c ORR = sCR + CR + VGPR + PR

^d Faasin II potilaat

3.2.1 Vaste talketamabi-hoitoon

Päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) talketamabia 0,4 mg/kg Q1W annostuksella saaneista potilaista 74 % sai vähintään osittaisen vasteen ja 34 % vähintään täydellisen vasteen (**taulukko 5**). Talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostuksella saaneilla potilailla vastaavat hoitovasteen osuudet olivat 72 % ja 39 %.

3.2.2 Aika vasteen saavuttamiseen (TTR) ja vasteen kesto (DOR)

Hoitovasteen 0,4 mg/kg Q1W annostelulla saavuttaneilla potilailla (n = 106) mediaaniaika ensimmäisen osittaisen tai paremman vasteen saavuttamiseen oli 1,2 kuukautta (vaihteluväli 0,2–10,9 kk) ja aika parhaaseen saavutettuun vasteeseen 2,2 kuukautta (vaihteluväli 0,8–12,7 kk). Hoitovasteen saavuttaneilla potilailla vasteen keston mediaaniaika oli 9,5 kuukautta (95 %:n LV 6,7–13,3 kk). Potilaista tapahtumavapaita kuuden kuukauden jälkeen oli 67 % (95 %:n LV 57,2–75,3) ja 12 jälkeen 44 % (95 %:n LV 33,8–52,8). (16)

Hoitovasteen 0,8 mg/kg Q2W annostelulla saavuttaneilla potilailla (n = 104) mediaaniaika ensimmäisen osittaisen tai paremman vasteen saavuttamiseen oli 1,3 kuukautta (vaihteluväli 0,2–9,2 kk) ja aika parhaaseen saavutettuun vasteeseen 3,0 kuukautta (vaihteluväli 0,3–12,9 kk). Vasteen keston mediaaniaikaa ei oltu saavutettu (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023). Potilaista tapahtumavapaita kuuden kuukauden jälkeen oli 82 % (95 %:n LV 73,2–88,4) ja 12 kuukauden jälkeen 69 % (95 %:n LV 57,8–78,2). (16)

3.2.3 Minimaalinen jäännöstauti (MRD)

Minimaalinen jäännöstauti (MRD) määritettiin käyttäen seuraavan sukupolven sekvensointia (Next generation sequencing, NGS) ja määrityksen raja-arvona käytettiin yhtä kasvainsolua per 10⁵ tai 10⁶ luuydinsolua. Negatiivinen tulos MRD:n suhteen (tarkasteluajankohta 17.1.2023) raportoitiin 0,4 mg/kg Q1W annostelua saaneilla 31 %:lla (95 %:n LV 23,3–39,0 %) potilaista raja-arvolla 10⁻⁵ ja 21 %:lla (95 %:n LV 14,6–28,6 %) potilaista raja-arvolla 10⁻⁶. Vastaavat osuudet 0,8 mg/kg Q2W annostelulla olivat 30 % (95 %:n LV 22,4–37,8 %) ja 21 % (95 %:n LV 14,4–28,3 %).

Jäännöstautia havaittiin vähiten potilailla, joilla oli täydellinen tai parempi vaste. Tässä ryhmässä negatiivinen MRD-tulos raja-arvolla 10⁻⁵ raportoitiin 0,4 mg/kg Q1W annostelua saaneilla 54 %:lla (95 %:n LV 39,2–68,6 %) ja 0,8 mg/kg Q2W annostelua saaneilla 43 %:lla (95 %:n LV 29,7–56,8 %).

3.2.4 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) mediaani 0,4 mg/kg Q1W annostelun potilailla oli 7,5 kuukautta (95 %:n LV 5,7–9,4 kk) ja 0,8 mg/kg Q2W annostelun potilailla 14,2 kuukautta (95 %:n LV 8,4–ei arvioitavissa kk) (**kuvio 2**). Yhdeksän kuukauden PFS-osuus oli ryhmässä vastaavasti 44 % ja 59 %.



Kuvio 2. MonumentAL-1-tutkimuksen (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) talketamabihoitoa annoksella 0,8 mg/kg joka toinen viikko saavien potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat Kaplan-Meier käyrät. Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto

3.2.5 Kokonaisalossaoloaika (OS)

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) noin kolmannes tutkimuspotilaista oli kuollut (101/339) eikä kokonaisalossaoloajan mediaania oltu saavutettu tarkasteltavissa potilasryhmissä. Potilaista oli sensuroitu Q1W-ryhmässä 66 % ja Q2W-ryhmässä 81 %. Potilaiden 12 kuukauden elossaolo-osuudet olivat 0,4 mg/kg Q1W annostelua saaneilla potilailla 76 % ja 0,8 mg/kg Q2W annostelua saaneilla potilailla 77 % (**Kuvio 3**).

KUVIO POISTETTU

Kuvio 3. MonumentAL-1-tutkimuksen (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) talketamabihoitoa annoksella 0,8 mg/kg joka toinen viikko saavien potilaiden kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaavat Kaplan-Meier käyrät. Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto

3.2.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL)

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MonumentAL-1-tutkimuksen faasin II aikana potilaiden itseraportoimana EORTC QLQ-C30-, EQ-5D-5L- ja PGIS-elämänlaatumittareilla. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle mittareiden tulokset (**liite 4**). Tuloksissa keskitytään talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostelulla saaneisiin potilaisiin.

EORTC QLQ-C30-mittarin laajalla terveydentilan asteikolla (Global Health Status, GHS) arvioiden potilaiden GHS-arvot [REDACTED] lähtötilanteen keskiarvosta [REDACTED] ensimmäisen syklin keskiarvoon [REDACTED] mutta pääsääntöisesti nousivat myöhemmissä mittauskerroissa saavuttaen huippunsa [REDACTED] PGI-S-mittarilla arvioitu potilaan kokeman terveyden tilan vakavuuden aste [REDACTED] ja ensimmäisen syklin [REDACTED]. Myös EQ-5D-5L-mittarin visuaalisen asteikon suhteen potilaiden elämänlaatu [REDACTED]. EQ-5D-5L-mittarin utiliteettipisteet [REDACTED].

Kaikilla tutkimuksessa käytetyillä elämänlaatu mittareilla mitattu elämänlaatu ja terveyden tila näytti pääsääntöisesti paranevan hoidon aikana. Mittauksista tulee kuitenkin huomioida se, että kyseessä on yksihaarainen tutkimus ja että vastaajien määrä vähenee tutkimuksen seuranta-ajan loppua kohden merkittävästi ja kokonaisuudessaan vastaajien määrä on matala. Tämä lisää tulosten tulkinnan epävarmuutta.

3.3 Alaryhmäanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli hoitovastetta (ORR) MonumenTAL-1-tutkimuksen faasissa II erityisesti korkean sytogeneettisen riskin alaryhmässä sekä muissa potilaiden ominaispiirteiden mukaisissa alaryhmissä. Alaryhmäanalyysissä ORR oli merkittävästi matalampi potilailla, joilla oli taudin vaihe III [REDACTED] tai vähintään yksi ekstramedullaarinen plasmasytooma (43 % vs. 82 %). Muissa alaryhmissä ORR oli samankaltainen talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostelulla saaneiden potilaiden kokonaistuloksen kanssa. Tämä havaittiin myös potilailla, joilla oli korkea sytogeneettinen riski (ORR 76 %) tai heillä oli tripla- tai pentarefraktorinen tauti (69 % ja 68 %). Alaryhmäanalyysien ryhmäkoot olivat pääosin pieniä, mikä rajoittaa tuloksista tehtäviä päätelmiä. (Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto)

3.4 Epäsuora vertailu

MonumenTAL-1-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus, eikä suoraa vertailevaa tietoa talketamabi-hoidon tehosta verrattuna muihin käytössä oleviin valmisteisiin ole. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun, jossa talketamabi-hoitoa (MonumenTAL-1-tutkimus) verrattiin nykyisen hoitokäytännön mukaisesti annettuihin myeloomahoitoihin (SoC-hoitokori) (LocoMMotion- (NCT04035226) ja MoMMent (NCT05160584) -tutkimukset) [REDACTED]. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle myös käsikirjoituksen epäsuoraa vertailua koskevasta artikkelista (21), joka julkaistiin arvioinnin aikana.

LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimukset ovat käynnissä olevia prospektiivisiä, kansainvälisiä, havainnoivia tutkimuksia, joissa seurataan uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitovasteita. Tutkimuksissa hoitava lääkäri valitsee potilaalleen alueellisten ja vallitsevien hoitokäytäntöjen mukaisesti soveltuvimman hoidon (22,23). [REDACTED]

[REDACTED] Kaikkien tutkimusten potilaiden tuli olla saanut vähintään kolme hoitolinjaa.

3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät

Kaikki tutkimukset olivat myyntiluvan haltijan toteuttamia, joten vertailuissa voitiin hyödyntää potilastason dataa. MonumenTAL-1-tutkimuksen talketamabia 0,4 mg/kg kerran viikossa tai 0,8 mg/kg kahden viikon välein saaneita potilaita verrattiin LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimuksista muodostettuun tosielämän potilaiden kohorttiin (jatkossa RW-kohortti) [REDACTED].

Vertailuhoitojen potilaista vertailuun valikoitui ne, joiden kohdalla täytyivät MonumenTAL-1-tutkimuksen keskeiset sisäänotto- ja poissulkukriteerit: Vähintään 18-vuotias, jolla uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma, jota on hoidettu vähintään kolmella aiemmalla hoidolla (immuunivasteen muuntaja, proteasomin estäjä ja CD38-vasta-aine) ja jonka sairaus on edennyt viimeisimmän hoitolinjan jälkeen. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokka tuli olla 0–2. Hemoglobiiniarvojen tuli olla vähintään 8,0 g/dl ja munuaisten kreatiniinipuhdistuman vähintään 40 ml/min/1,73 m² eivätkä potilaat ole saaneet aiempaa T-solujen ohjaushoitoa.

Talketamabin vertailut RW-kohortin [REDACTED] kanssa toteutettiin hoidon käänteistodennäköisyysmenetelmällä (IPTW, Inverse Probability of Treatment Weighting) käyttäen altistuneiden keskimääräistä käsittelyvaikutus-painotusta (ATT, Average Treatment effect on the Treated). Painotusten avulla tutkimusten potilasjoukot samankaltaistettiin prognostisten tekijöiden suhteen MonumenTAL-1-tutkimuksen ryhmien kanssa.

Alaryhmäanalyysyjä suoritettiin potilaille, jotka olivat saaneet vähintään neljä aiempaa hoitolinjaa sekä lisäksi huomioiden vain faasin II potilaat. Herkkyysanalyysyjä toteutettiin huomioiden potilaat, joiden sytogeneettinen riskiprofiili puuttui, käyttämällä monimuuttuja regressiomallia, käyttämällä ATO- ja ATE-painotuksia IPTW-menetelmässä sekä käyttämällä propensiteettipiste-menetelmää. Lisäksi lopputulosmuuttujille laskettiin E-arvot ilmaisemaan mahdollista havaitsemattoman sekoittuneisuuden vaikutusta tuloksiin.

Vertailuhoitojen potilasryhmät tasapainotettiin lähtötason ennustavien tekijöiden mukaan. Tilastolliseen vakiointiin käytetyt ennustetekijät valikoitiin ennakoivasti kliinisten asiantuntijoiden palautteen perusteella. Molempien vertailujen pääanalyysi vakioitiin seuraavilla muuttujilla (sulkeissa kategoriat):

- Hoitoon reagoimattomuus (pentarefraktorinen, nelirefraktorinen, kolmoisrefraktorinen, ≤ kaksoisrefraktorinen)
- Taudin ISS-riskiluokka (luokat I, II, III)
- Aika taudin etenemiseen edeltäneessä hoitolinjassa (< 3 kuukautta, ≥ 3 kuukautta)
- Levinneisyys luuytimen ulkopuolelle (kyllä, ei)
- Aiempien hoitolinjojen määrä (≤ 4, > 4)
- Aika vuosina multippelin myelooman diagnoosista (< 6, ≥ 6)
- Aiempien hoitolinjojen keskimääräinen kesto kuukausina (< 10, 10–14, ≥ 15)
- Ikä (< 65, ≥ 65)
- Hemoglobiini (< 12, ≥ 12)
- Laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH, yksikköä/litra) (< 280, ≥ 280)
- Kreatiniinipuhdistuma (<60, 60–<90, ≥ 90)
- Toimintakyky ECOG-luokituksen mukaan (0, 1–2)
- Sukupuoli (mies, nainen)
- Multippelin myelooman tautityyppi (IgG, muu kuin IgG)
- Aiempi kantasolusiirto (kyllä, ei)

Pääanalyysi sisälsi kaikki muuttujat, joista oli tarpeeksi dataa. Vertailussa RW-kohorttiin vajaiden muuttujatietojen täydentämiseen käytettiin ketjuimputointi-menetelmää (MICE, Multiple Imputation by Chained Equations). MonumenTAL-1-tutkimuksen populaation muuttujia ei tarvinnut täydentää, mutta RW-kohortin muuttujia täydennettiin seuraavien muuttujien osalta: [REDACTED]

[REDACTED]. Sytogeneettisen profiilin tiedoissa oli puutteita molempien tutkimusten osalta, joten sitä ei otettu mukaan pääanalyysiin. Etnisyys muuttujaa ei otettu mukaan pääanalyysiin imputaation jälkeisten suurien painoarvojen vuoksi.

[REDACTED] MonumentAL-1-tutkimuksen 0,8 mg/kg Q2W ryhmän [REDACTED] täydennettiin [REDACTED] sekä [REDACTED]

[REDACTED]. Sytogeneettisen riskin tiedot puuttuivat [REDACTED] MonumentAL-1-tutkimuksen 0,8 mg/kg Q2W ryhmältä 12 %:lta potilaista. Näitä ei imputoitu mutta muuttujaan lisättiin lisäluokka, joka huomioi puuttuvat tiedot. Epäsuorassa vertailussa tarkastellut lopputulosmuuttujat olivat ORR, \geq CR, \geq VGPR, DOR, PFS, TTNT ja OS.

3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Pääanalyysiin valikoitui RW-kohortin 302 potilaasta 177 [REDACTED]. Potilaat vastasivat MonumentAL-1-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereitä. Painotuksen jälkeen vertailuhoitojen potilaiden ominaispiirteet pääanalyysissä vastasivat MonumentAL-1-tutkimuksen populaatioita $< 0,2$ SMD-raja-arvon (Standardized Mean Difference) pohjalta.

Valikoituneita RW-kohortin potilaita hoidettiin useilla lääkehoitoyhdistelmillä ($n = 74$). Ainoa yli 15 %:lle potilaista annettu hoito oli syklofosfamidin, deksametasonin ja pomalidomidin yhdistelmähoito.

Painottamaton vertailu talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostelulla saaneiden potilaiden ja RW-kohortin välillä tuotti kokonaisvasteosuuden suhteen vasteosuuksien suhteeksi (RR) 1,92 (95 %:n LV 1,41–2,62). Vastaavasti painotetussa vertailussa oli RR 2,62 (95 %:n LV 1,86–3,69). Kokonaiselossaoloajan suhteen painottamattoman vertailun riskitiheyssuhde (HR) oli 0,44 (95 %:n LV 0,30–0,66) ja painotetun vertailun 0,37 (95 %:n LV 0,23–0,60). Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) HR oli painottamattomassa vertailussa 0,49 (95 %:n LV 0,36–0,67) ja painotetussa vertailussa 0,40 (95 %:n LV 0,29–0,56). Vertailun tulokset on esitetty tarkemmin **liitteessä 5**. Painottaminen pienensi RW-kohortin lopputulosmuuttujien arvoja verrattuna painottamattomiin arvoihin (ORR 37 % vs. 27 %; PFS 5,09 kk vs. 4,07 kk; OS 15,93 kk vs 10,28 kk). Talketamabia saaneiden potilaiden ja RW-kohortin potilaiden kokonaiselossaoloajan sekä taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät on esitetty **liitteessä 6**.

Vertailun tulokset on esitetty tarkemmin **liitteessä 5**. [REDACTED]

[redacted] potilaiden kokonaiselossaoloajan sekä taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät on esitetty **liitteessä 6**.

Myyntiluvan haltijan toteuttamien herkkyysanalyysien tulokset olivat pääsääntöisesti samankaltaisia 0,8 mg/kg Q2W -potilasryhmän pääanalyysin tulosten kanssa.

3.4.3 Yhteenveto ja Fimean kommentit epäsuorasta vertailusta

Myyntiluvan haltija esitti talketamabi-hoidon hoitovaikutuksen suuruudesta epäsuoria vertailuja. Vertailut toteutettiin käyttäen IPTW-menetelmää ATT-painotuksella. Vertailussa käytetyillä hoidoilla ei ole tutkimuksissa yhteistä vertailuhoitoa. Vertailu on lähtökohdiltaan toteutettu tarkoituksenmukaisesti. Verrattuna ankkuroituun vertailuun, joudutaan ankkuroimattomassa vertailuissa tekemään huomattavasti vahvempia oletuksia, jolloin harhattomien tulosten saamiseksi joudutaan erityisesti olettamaan, että kaikkien vaikutusta muovaavien tekijöiden ja kaikkien ennustavien tekijöiden vaikutus pystytään huomioimaan laskettaessa potilaskohtaisia painokertoimia (25,26). Käytännössä tämän oletuksen toteutumista ei ole mahdollista täysin arvioida, koska kaikkia vaikuttavia tekijöitä ei joko tunneta tai tietoja niistä ei ole saatavilla.

LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimuksia MonumenTAL-1-tutkimukseen verratessa kahden viikon välein annosteltavan talketamabin vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää epäsuoran vertailun perusanalyysin tulosten mukaan olevan parempi kuin lääkärin valitsemat hoidot (liite 5). [redacted]

LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimusten potilaat saivat hoitavan lääkärin valitsemaa myeloomahoitoa, joka saattoi koostua yhdestä lääkkeestä tai usean lääkkeen yhdistelmästä. Epäsuoraan vertailuun valikoituneilla potilailla esiintyi kokonaisuudessaan erilaisia hoitovaihtoehtoja 74 kappaletta, joista vain osa on Suomessa käytössä vastaavassa hoitolinjassa. Epäselväksi jää, kuinka hyvin kyseiset myeloomahoidot vastaavat Suomessa käytettyjä hoitoja. Kaikki vertailuissa käytetyt tutkimukset ovat yksihaaraisia, jonka myötä epäsuora vertailu on keskeisessä osassa arvioitavan hoidon hoitovaikutuksen vertailussa. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoituksista johtuen ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina.

3.5 Turvallisuus

Talketamabin turvallisuusprofiili perustuu MonumenTAL-1-tutkimuksen koko potilaspopulaatioon (n = 501). Turvallisuuden tarkastelu keskittyy kuitenkin tämän luvun osalta kaikkiin talketamabia valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella saaneisiin potilaisiin (n = 339). Heistä 143 potilasta sai talketamabia pistoksena ihon alle annostuksella 0,4 mg/kg Q1W, 145 potilasta annostuksella 0,8 mg/kg Q2W. Lisäksi 51 aiemmin T-soluja uudelleen ohjaavaa hoitoa saanutta potilasta sai talketamabia jommallakummalla edellisellä annostuksella.

Väliallyysissä (tiedonkeruun katkaisu 12.9.2022) talketamabia 0,4 mg/kg Q1W annostuksella saaneista potilaista (n = 143) tutkimuksessa oli mukana 64 % ja edelleen talketamabia sai 25 % potilaista. Seuranta-ajan mediaani oli 14,9 kuukautta (vaihteluväli 0,5–29,0 kk). Talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostuksella saaneista potilaista (n = 145) tutkimuksessa oli mukana 77 % ja 49 % sai edelleen talketamabia. Seuranta-ajan mediaani oli 8,6 kuukautta (vaihteluväli 0,0–22,5 kk). (16)

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) talketamabia 0,4 mg/kg Q1W annostuksella saaneilla potilailla seuranta-ajan mediaani oli 18,8 kuukautta (vaihteluväli 2,7–32,9 kk) ja 0,8 mg/kg Q2W annostuksella saaneilla potilailla 12,7 kuukautta (vaihteluväli 4,1–26,1 kk). Aiempaa T-soluja uudelleen ohjaavaa hoitoa (n = 51) saaneiden potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 15,3 kuukautta (vaihteluväli 4,9–29,0 kk). Turvallisuuspopulaation (n = 339) potilaista noin 30 % sai talketamabi-hoitoa vähintään 12 kuukauden ajan, 12 % vähintään 18 kuukauden ja 2 % vähintään 24 kuukauden ajan (**liite 7**). (16)

Turvallisuuspopulaation kaikilla potilaalla havaittiin hoidon aikana vähintään yksi minkä tahansa asteen haittatapahtuma, lisäksi lähes jokaisella (98–100 %) havaittiin vähintään yksi talketamabi-hoitoon liittyvä minkä tahansa asteen haittatapahtuma (**taulukko 6**). Eri potilasryhmissä vaikeita tai henkeä uhkaavia haitta-asteen 3 haittatapahtumia ilmeni 39–45 %:lla potilaista ja haitta-asteen 4 haittatapahtumia noin 29–47 %:lla potilaista. Talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg Q2W annostuksella saaneilla havaittiin enemmän Covid-19-infektioita verrattuna muihin potilasryhmiin. Tämän on arveltu liittyvän helpommin tarttuvan Covid-variantin yleistymiseen sinä aikana, kun suurempi osuus potilaista on saanut 0,8 mg/kg Q2W hoitoa.

Taulukko 6. Yhteenveto MonumenTAL-1-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella ihon alle saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023). (16, taulukot 41, 45 ja 54)

	0,4 mg/kg Q1W ^a (n = 143) n (% potilaista)	0,8 mg/kg Q2W ^a (n = 145) n (% potilaista)	Aiempi T-solujen ohjaushoito ^{a b} (n = 51) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	143 (100,0)	145 (100,0)	51 (100,0)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (vaikeusaste 3)	64 (44,8)	57 (39,3)	22 (43,1)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (vaikeusaste 4)	42 (29,4)	50 (34,5)	24 (47,1)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	76 (53,1)	70 (48,3)	29 (56,9)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	7 (4,9)	12 (8,3)	4 (7,8)
Hoidon keskeytymiseen johtanut haittatapahtuma ^c	85 (59,4)	53 (36,6)	22 (43,1)
Hoitoannoksen pienentämiseen johtanut haittatapahtuma	21 (14,7)	9 (6,2)	4 (7,8)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma (vaikeusaste 5)	5 (3,5)	6 (4,1)	0
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	143 (100,0)	142 (97,9)	51 (100,0)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	41 (28,7)	36 (24,8)	13 (25,5)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	0	0
Covid-19-infektiot			
Covid-19-infektioon liittynyt haittatapahtuma	16 (11,2)	38 (26,2)	7 (13,7)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	3 (2,1)	7 (4,8)	1 (2,0)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	1 (0,7)	1 (0,7)	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 sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

^a Kaikki faaseissa I ja II kyseistä valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta saaneet potilaat

^b Annoksella 0,4 mg/kg Q1W (n = 43) ja 0,8 mg/kg Q2W (n = 8) saaneet yhdessä.

^c Annoksen viivästyttäminen syklin aikana ja annoksen väliin jättäminen

Vakavia haittatapahtumia (SAE) ilmeni eri potilasryhmissä noin puolella potilaista (48–57 %). Talketamabi-hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia havaittiin noin joka neljännellä potilaalla (25–29 %). MonumenTAL-1-tutkimuksen potilailla havaittujen vakavien haittatapahtumien syyt on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.

Yleisimmät, vähintään 40 %:lla potilaista hoidon aikana ilmaantuneet haittatapahtumat olivat talketamabia 0,4 mg/kg Q1W annostelulla saaneilla sytokiinioireyhtymä (79 %), makuhäiriö (50 %), anemia (45 %) ja painon lasku (41 %). Vastaavasti talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostelulla saaneilla yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (75 %), makuhäiriö (49 %), anemia (46 %), suun kuivuminen (40 %) ja painon lasku (41 %). Aiempaa T-solujen ohjaushoitoa saaneilla potilailla yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (77 %), makuhäiriöt (61 %), neutropenia (55 %), suun kuivuminen (51 %), anemia (49 %) ja väsymys (45 %). MonumenTAL-1-tutkimuksen potilailla havaitut haittatapahtumat on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.

Talketamabia 0,8 mg/kg Q2W annostelulla saaneilla havaittiin 0,4 mg/kg Q1W annostelua saaneita enemmän (vähintään 10 % ero) suun kuivumista (40 % vs. 27 %), ihon kuivumista (33 % vs. 22 %) ja COVID-19-infektioita (23 % vs. 11 %), mutta vähemmän kuumetapauksia (28 % vs. 39 %) ja uupumusta (astenia, 11 % vs. 27 %) (**liite 8**).

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin seitsemällä potilaalla 0,4 mg/kg Q1W (4,9 %) potilasryhmässä, yhdeksällä potilaalla 0,8 mg/kg Q2W (6,2 %) potilasryhmässä ja kolmella potilaalla aiempaa T-solujen ohjaushoitoa (6 %) saaneessa potilasryhmässä. Useammalla kuin yhdellä potilaalla esiintyneet hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat olivat ICANS-oireyhtymä ja makuhäiriö. Hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen (hoitoannoksen viivästyttäminen tai väliin jättäminen) johtaneita haittatapahtumia raportoitiin yli puolella potilaista (59 %) 0,4 mg/kg Q1W potilasryhmässä, reilulla kolmasosalla (37 %) potilaista 0,8 mg/kg Q2W potilasryhmässä ja vajaalla puolella (43 %) potilaista aiempaa T-solujen ohjaushoitoa saaneessa potilasryhmässä.

3.5.1 Kuolemat

Talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla saaneista 339 potilaasta 101 (30 %) oli kuollut tutkimuksen aikana. Kuolemia tapahtui vähiten potilailla, jotka saivat talketamabi-hoitoa kahden viikon välein (23 %). Haittatapahtuma hoidon aikana raportoitiin kuoleman syynä 12 potilaan kohdalla. Kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien syinä oli raportoitu etenevä sairaus, keuhkokuume, septinen shokki, keuhkoembolia, sienisepsis, kallonpohjavaltimon okkluusio, akuutti hengitysvajaus, infektio ja COVID-19 aiheuttama keuhkokuume. Yksikään kuolema ei ollut suoraan talketamabiin liittyvä. (16)

3.5.2 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Keskeisimmät talketamabi-hoitoon liittyvät seurattavat haittatapahtumat ja niiden yleisyydet valmisteyhteenvedon mukaista suositusannosta saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 16.5.2022) olivat

- Sytokiinioireyhtymä (79 % 0,4 mg/kg Q1W ja 75 % 0,8 mg/kg Q2W)
- Neurotoksisuus (31 % Q1W ja 30 % Q2W)
 - ICANS-oireyhtymä (11 % Q1W ja 10 % Q2W)

- Infektiot (59 % Q1W ja 66 % Q2W)

Sytokiinioireyhtymää esiintyi pääosin talketamabi-hoidon aloituksessa nostovaiheen ensimmäisen (26–34 %) ja toisen (41–49 %) annoksen yhteydessä. Se oli luonteeltaan ohimenevää (keston mediaani 17 h) ja vaikeusasteeltaan pääosin 1. ja 2. asteista aiheuttaen ainoastaan viisi (2 %) 3. asteen haittatapahtumaa koko turvallisuuspopulaatiossa. (16)

Lisäksi tarkkailussa olivat systeemiseen annosteluun liittyvät reaktiot, pistoskohdan reaktiot, hypogammaglobulinemia, sytopeniat (anemia, neutropenia, trombosytopenia, lymfopenia), tuumorilyysioireyhtymä, toinen primaari maligniteetti, painon putoaminen, ihotoksisuus, kynsihäiriö ja suun toksisuus. (16)

3.5.3 Immunogeenisyys

Talketamabi-hoidon vasta-aineita tutkittiin potilailta, jotka saivat hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla injektiona ihon alle. Näyte oli saatavilla 328 potilaalta. Noin kolmasosalla potilaista (32 %) havaittiin talketamabin vasta-aineita. (15)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia talketamabi-hoidon tehosta edenneen multippelin myelooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 9**. Tietokannasta tunnistettiin kolme meneillään olevaa tutkimusta, jotka olivat tämän arvioinnin kannalta relevantteja.

Meneillään olevassa avoimessa yksihaarisessa faasin II tutkimuksessa (NCT06066346) tutkitaan talketamabi-monoterapian vaikutusta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa. Tutkimukseen rekrytoidaan potilaita, jotka ovat altistuneet kolmelle lääkeaineryhmälle (immuunivasteen muuntaja, proteasomin estäjä ja CD38-vasta-aine) sekä saaneet CAR-T-hoidon (idekabtageenivikleuseeli) 1–3 kuukautta ennen rekrytointia. Tutkimuksen ensisijainen päättymispäivä on lokakuussa 2026.

Lisäksi meneillään on kaksi tutkimusta (RedirecTT-1, NCT04586426, sekä MonumenTAL-3, NCT05455320), joissa tutkitaan talketamabin yhdistelmähoitojen vaikutusta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa. RedirecTT-1 on satunnaistamaton avoin faasin I/II tutkimus, jossa tutkitaan talketamabi-teklistamabi- ja talketamabi-teklistamabi-daratumumabi-yhdistelmähoitojen tehoa ja turvallisuutta edenneen multippelin myelooman hoidossa potilailla, joilla on luuston ulkopuolelle levinnyt tauti. Tutkimuksen ensisijainen päättymispäivä on kesäkuussa 2025. MonumenTAL-3 on satunnaistettu avoin faasin III monikeskustutkimus potilailla, joiden multippeli myelooma on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton vähintään yhden hoitolinjan jälkeen. Rekrytoitavien potilaiden tulee olla altistunut proteasomin estäjälle ja lenalidomidille. Tutkimuksen selvitetään talketamabi-daratumumabi-pomalidomidi-, talketamabi-daratumumabi- sekä daratumumabi-pomalidomidi-yhdistelmähoitojen tehoa. Tutkimuksen ensisijainen päättymispäivä on helmikuussa 2026.

Meneillään olevien tutkimusten perusteella talketamabin käyttöaihe tulee todennäköisesti tulevaisuudessa laajenemaan myelooman aiempiin hoitolinjoihin sekä yhdistelmähoitoihin.

3.7 Pohdinta

Näyttö talketamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin yhteen avoimeen faasin I/II monikeskustutkimukseen (MonumenTAL-1). Tutkimuspotilaat (n = 288) jaettiin annosvälin perusteella kahteen ryhmään: ensimmäinen ryhmä sai talketamabia viikoittain annoksella 0,4 mg/kg (n = 143) ja toinen ryhmä sai talketamabia joka toinen viikko annoksella 0,8 mg/kg (n = 145). Tuloksia esitetään molemmista annosteluista perustuen viimeisimpään analyysiajankohtaan (päivitetty analyysi, tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023). Toisinaan tarkastelu keskittyy 0,8 mg/kg Q2W annosteluun, sillä myyntiluvan haltijan mukaan se on todennäköisemmin Suomessa omaksuttava annostelu potilaan ja hoitoyksiköiden pienemmän rasittavuuden sekä hoitokustannusten takia.

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) riippumattoman arviointiryhmän (BICR) arvioima objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR) oli 0,4 mg/kg Q1W (n = 143) potilasryhmässä 74 % ja 0,8 mg/kg Q2W (n = 145) potilasryhmässä 72 %. Potilasryhmissä vähintään täydellisen vasteen sai vastaavasti 34 % ja 39 % potilaista. PFS-mediaani oli ryhmässä vastaavasti 7,5 ja 14,2 kuukautta. Esitetyistä tuloksista ja taustatiedoista ei käy selväksi mikä aiheuttaa merkittävän eron ryhmien välisissä PFS-arvoissa. Päivitetyn analyysin tiedonkeruun katkaisun ajankohtana potilaista 66 % olivat sensuroituja ja tulokset eivät olleet kypsiä OS:n suhteen, sillä OS-mediaania ei ollut saavutettu missään potilasryhmässä. Epäkypsät tulokset aiheuttavat epävarmuutta hoitovaikutuksen arviointiin. Myös mahdolliset jatkohoidot sekoittanevat OS-tulosten tulkintaa jatkossa.

Kliinisen vaikuttavuuden arviointia vaikeuttaa MonumenTAL-1-tutkimuksen lyhyt seuranta-aika (mediaanit Q1W annostelulla 18,8 kk ja Q2W annostelulla 12,7 kk). Talketamabille myönnetty ehdollinen myyntilupa edellyttää myyntiluvan haltijaa toimittamaan päivitettyä tietoa pitkäaikaisesta turvallisuudesta MonumenTAL-1 (64407564MMY1001) -tutkimukseen perustuen viimeistään syyskuussa 2024 sekä päivitettyä tietoa pitkäaikaisesta tehosta faasin III tutkimukseen (64407564MMY3002) perustuen viimeistään huhtikuussa 2027. Konfirmatorisessa faasin III tutkimuksessa talketamabin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan yhdistelmähoidoissa daratumumabin ja pomalidomidin kanssa, pelkän pomalidomidin kanssa sekä pelkän daratumumabin kanssa. Yhdistelmähoitoja verrataan daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon multippelin myelooman potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä muuta hoitoa. (16)

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin MonumenTAL-1-tutkimuksen faasin II aikana potilaiden itseraportoimana EORTC QLQ-C30-, EQ-5D-5L- ja PGIS-elämänlaatumittareilla. Mittareiden tuloksissa oli viitteitä arvioitavan hoidon suotuisasta vaikutuksesta elämänlaadun ja terveyden tilaan hoidon aikana. Saatuja tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen, sillä kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta. Lisäksi useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni ja eniten hoitosyklejä saaneet potilaat usein kestävätkä hoitoa parhaiten ja saavat siitä vastetta. Näin ollen elämänlaadusta ei voida vetää lopullisia johtopäätöksiä.

Esitettyjen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät talketamabi-hoidosta muita enemmän. Potilailla, joilla taudin vaihe oli III R-ISS-riskiluokituksella ilmaistuna tai tauti oli levinnyt luuston ulkopuolelle, hoidon teho vaikuttaisi heikommalta kuin muilla potilailla. Tulos

on kuitenkin lähinnä viitteellinen tai suuntaa antava pienistä potilasmääristä johtuen eikä voida sanoa jonkun potilasryhmän hyötyvän talketamabi-hoidosta muita enemmän.

Suoria vertailuja talketamabi-hoidon tehosta verrattuna muihin valmisteisiin ei ole saatavilla, joten myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun, jossa talketamabi-hoitoa (MonumenTAL-1-tutkimus) verrattiin nykyisen hoitokäytännön mukaisesti annettuihin myeloomahoitoihin (LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimukset) sekä [REDACTED]. Näissä vertailuissa talketamabi näyttäytyi pääosin parempana kuin lääkärin valitsemat hoidot [REDACTED]. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuorien vertailujen rajoituksista johtuen ja tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan talketamabi on uusi, tehokas hoitovaihtoehto teklistamabin rinnalle potilaille, joiden tauti etenee aiemmista, hyväksytyistä hoidoista huolimatta. Vaikutusmekanisminsa ansiosta (erilainen kuin tällä hetkellä hyväksytyt BCMA-kohdennetut terapiat) talketamabi on potentiaalisesti vaihtoehto myös potilaille, joilla tauti uusiutuu BCMA-kohdennetun terapian jälkeen. Näyttö tästä on kuitenkin vielä rajallista eikä näiden potilaiden hoitaminen talketamabilla tai muilla uusilla niin sanotusti viimeisen linjan hoidoilla ole varsinaisesti kyseisten valmisteiden käyttöaiheiden mukaista. Menossa olevat tutkimukset aikaisemmissa hoitolinjoissa tuonevat lisätietoa bispesifisten vasta-aineiden käyttökelpoisuudesta vertailuhoitoihin nähden.

Talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla saaneista 339 potilaasta kaikilla havaittiin vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haitta-asteen 3 haittatapahtumia ilmeni 39–45 %:lla potilaista ja haitta-asteen 4 haittatapahtumia noin 29–47 %:lla potilaista sekä vakavia haittatapahtumia (SAE) ilmeni 48–57 %:lla potilaista. Talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein saaneessa potilasryhmässä yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä (75 %), makuhäiriö (49 %), anemia (46 %), suun kuivuminen (40 %) ja painon lasku (41 %). Tällä ryhmällä lisäksi havaittiin vähemmän hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia kuin talketamabi-hoitoa 0,4 mg/kg viikon välein saaneella potilasryhmällä (37 % vs. 59 %).

Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan pääosin samankaltaisia kuin muillakin myelooman hoidossa käytetyillä lääkkeillä (muun muassa trombosytopenia, anemia, lymfopenia sekä neutropenia). Sytokiinioireyhtymä pitää tunnistaa ja hoitaa varsinkin hoidon alkuvaiheessa asianmukaisesti. Talketamabi-hoitoon, kuten muidenkin bispesifisten myelooman hoidossa käytettyihin vasta-ainehoitoihin liittyy ylipäätänsä lisääntynyt riski infektoihin ja myös vakaviin infektoihin.

Talketamabista on meneillään useita tutkimuksia, joissa talketamabin monoterapian ja yhdistelmähoitojen tehoa ja turvallisuutta verrataan muihin myelooman hoidossa käytettäviin lääkkeisiin. Näiden tutkimusten perusteella talketamabin käyttöaihe tulee todennäköisesti tulevaisuudessa laajenemaan multippelin myelooman aiempiin hoitolinjoihin ja yhdistelmähoitoihin.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa talketamabi-hoitoa verrataan useisiin nykyisen hoitokäytännön (SoC) mukaisista myelomahoidoista koostuvaan vertailuhoitokoriin sekä [REDACTED]. 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 lisää Fimean laatimia skenaarioanalyysijä myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Yhteenvedo myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Potilaiden ominaisuudet MonumenTAL-1-tutkimuksen hoitoaiepopulaatioon perustuen: <ul style="list-style-type: none"> • Naisten osuus: 42,8 % • Ikä: 65,1 vuotta • Paino: 75,8 kg • Ihon pinta-ala: 1,9 m²
Arvioitava lääkehoito	Talketamabi
Vertailuhoito	Nykyhoitokäytäntö (SoC), johon kuuluu useita eri hoitoja: <ul style="list-style-type: none"> • Kd (karfilsomibi + deksametasoni) 5,0 % • KPd (karfilsomibi + pomalidomidi + deksametasoni) 10,0 % • KCd (karfilsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni) 30,0 % • EPd (elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni) 2,0 % • IsaPd (isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni) 6,5 % • IRd (iksatsumabi + lenalidomidi + deksametasoni) 6,5 % • PCd (pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni) 35,0 % • Pd (pomalidomidi + deksametasoni) 5,0 % [REDACTED]
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, laatu painotetut elinvuodet, kustannusvaikuttavuus (€/LYG, €/QALY)

Arvioinnin rajaus	
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattu 3 %:n diskonttokorolla
Aikahorisontti	Elinikä (enintään 40 vuotta)
Syklin pituus	Viikko (7 päivää)
Talketamabi-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu MonumenTAL-1-tutkimuksen talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein ja/tai 0,4 mg/kg viikon välein saaneiden potilasryhmien analyysiin.
Vertailuhoidon tulosten ekstrapolointi	SoC: Perustuu LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimusten tuloksiin kaltaistetussa potilasjoukossa [REDACTED]
Herkkyysanalyysit	Yksisuuntainen deterministinen herkkyysanalyysi, probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit

4.1.1 Vertailuhoito

Koska hoito riippuu potilaan jo aiemmin saamista hoidoista ja niiden vasteista, myyntiluvan haltija valitsi mallinnuksen pääasialliseksi vertailuhoidoksi nykyisen hoitokäytännön mukaisesti annetuista myeloomahoidoista muodostetun painotetun vertailukorin (SoC-hoitokori) eli niin sanotun lääkärin valitseman hoidon (**taulukko 8**). SoC-hoitokori koostui pomalidomidiin, karfiltsomibiin, elotutsumabiin, isatuksimabiin tai iksatsomibiin pohjautuvista yhdistelmähoidoista. [REDACTED]

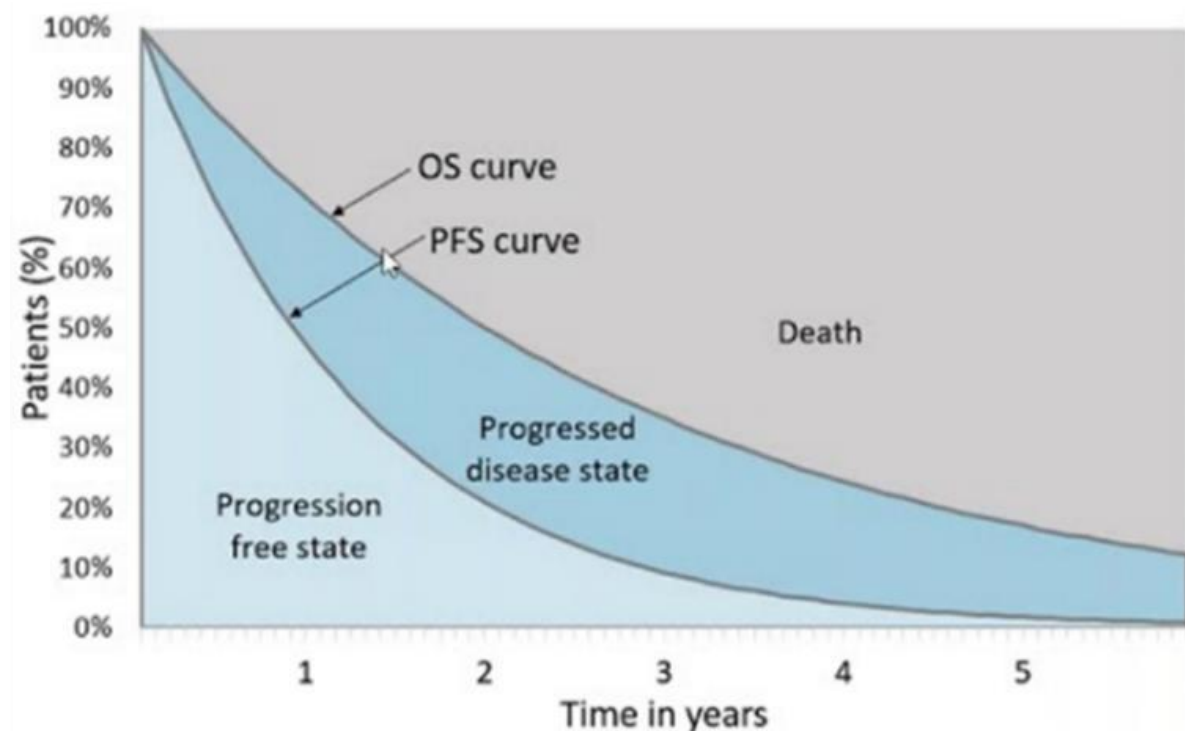
Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käyttämä SoC-hoitokorin koostumus.

Hoito	Osuus (%)
Kd (karfiltsomibi + deksametasoni)	[REDACTED]
KPd (karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni)	[REDACTED]
KCd (karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni)	[REDACTED]
EPd (elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni)	[REDACTED]
IsaPd (isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni)	[REDACTED]
IRd (iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni)	[REDACTED]
PCd (pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni)	[REDACTED]
Pd (pomalidomidi + deksametasoni)	[REDACTED]

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on ositettu elinaikamalli, jossa terveyden tiloina ovat ennen taudin etenemistä (progression-free state), edennyt tauti (progressed disease state) ja kuolema (death) (**kuvio 4**). Potilaat aloittavat tilasta ennen taudin etenemistä, johon kuuluvat myös potilaat, joilla on stabiili tauti tai jotka saivat vasteen lääkehoidosta. Tilasta ennen taudin etenemistä siirtyään edenneen taudin tilaan tai suoraan tilaan "kuolema". Potilaat voivat myös pysyä samassa tilassa, mutta eivät voi siirtyä takaisin.

Potilaiden siirtymää edenneen taudin tilaan mallinnettiin kunkin mukana olevan hoidon ekstrapoloitujen PFS-käyrien perusteella ja potilaiden siirtymä kuolema-tilaan mallinnettiin vastaavasti ekstrapoloitujen OS-käyrien perusteella. Mallissa potilaiden kuolleisuus oli rajoitettu niin, että mallin ennustama elossaoloaika ei voinut ylittää Tilastokeskuksen dataan perustuvaa suomalaisen väestön elossaoloaikaa ja että syklikohtainen "kuolema"-tilaan siirtymisen todennäköisyys oli vähintään suomalaisten taustakuolleisuuden suuruinen. Mallissa potilaat elivät korkeintaan 100-vuotiaiksi.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu talketamabi-hoidon osalta MonumentAL-1-tutkimuksen (tiedonkeruun katkaisu tammikuu 2023) kohortin C (0,8 mg/kg s.c. Q2W) tulosten ekstrapolointiin. SoC-hoitokorin osalta LocoMMotion- (tiedonkeruun katkaisu lokakuu 2022) ja MoMMent-tutkimusten (tiedonkeruun katkaisu maaliskuu 2023)

populaatiot olivat ensin epäsuorien vertailujen yhteydessä painotettu MonumentAL-1-tutkimuksen potilaiden kaltaisiksi ennen tulosten ekstrapolointia.

Ekstrapoloinnit toteutettiin sovittamalla MonumentAL-1-tutkimuksen kohortin C ja kaltaistettujen vertailuhoidojen populaatioiden havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun, tilastollisten kriteerien ja kliinisen uskottavuuden perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). [REDACTED]

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloajan mallinnuksessa käytettiin talketamabin ja SoC-hoitokorin ekstrapoloinnissa molemmissa [REDACTED] jakaumaa (**kuvio 5**). [REDACTED]

[REDACTED]. Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty **liitteessä 10**. Lisäksi kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatiot rajoitettiin huomioimaan vähintään tilastokeskuksen mukainen yleinen kuolleisuus.

KUVIO POISTETTU

Kuvio 5. Kustannusvaikuttavuusmallissa talketamabi-hoidolle sovitettujen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat jakaumat. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

PFS-mallinnuksessa talketamabin ja SoC-hoitokorin ekstrapoloinnissa käytettiin [REDACTED] jakaumaa (kuvio 6). [REDACTED]

[REDACTED]. Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty liitteessä 10.



Kuvio 6. Kustannusvaikuttavuusmallissa talketamabi-hoidolle sovitettua elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat jakaumat. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Hoidon kesto ja aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Hoidon kestoina käytettiin perusanalyysissä TTD-tietojen ekstrapoloituja Kaplan-Meier-käyriä, jotka talketamabin osalta perustui MonumentAL-1-tutkimukseen ja SoC-hoitokorin osalta LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimuksiin [REDACTED].

TTD-mallinnuksessa käytettiin talketamabin, SoC-hoitokorin [REDACTED] [REDACTED] ekstrapoloinnissa [REDACTED] jakaumaa (kuvio 5) ja [REDACTED]. Talketamabin kohdalla [REDACTED] jakauma antoi parhaimman sovituksen Kaplan-Meier-käyrille mutta toiseksi parhaan sovituksen antanut [REDACTED] jakauma valittiin OS- ja PFS-jakaumien valintojen yhtenäistämisen perusteella. Samojen yhtenäistämisperiaatteiden perusteella valittiin SoC-hoitokorin tapauksessa toiseksi parhaan sovituksen antanut [REDACTED] jakauma parhaan sovituksen antaneen [REDACTED] jakauman sijaan. Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty liitteessä 10.



KUVIO POISTETTU

Kuvio 7. Kustannusvaikuttavuusmallissa talketamabi-hoidolle käytetyt aikaa ennen hoidon lopettamista (TTD) kuvaavat jakaumat. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin 3.–4. asteen haittatapahtumat. Sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden tapauksessa huomioitiin myös 1.–2. asteen haittatapahtumat. Tiedot perustuivat talketamabin osalta MonumenTAL-1-tutkimukseen, [REDACTED] ja SoC-hoitokorin osalta pomalidomidivalmiste Imnovidin valmisteyhteenvetoon. Jatkohoidoista aiheutuvia haittatapahtumia ei mallissa huomioitu. Mallissa huomioidut haittatapahtumat on listattu tarkemmin **liitteessä 11**.

Haittatapahtumat vaikuttivat sekä potilaiden kustannuksiin että elämänlaatuun. Haittatapahtumista aiheutuneet kustannukset perustuivat haittatapahtumien esiintymistodennäköisyyksiin ja arvioituihin kestoihin. Haittatapahtumista aiheutuneet elämänlaatuvaikutukset huomioitiin disutiliteettien kautta. Haittatapahtumien arvioidut kestot sekä disutiliteetit on listattu tarkemmin **liitteessä 11**.

4.1.5 Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvä elämänlaatu huomioitiin mallissa kolmella tavalla:

- mallin tilaan liittyvä elämänlaatu perustui MonumenTAL-1-tutkimuksen EQ-5D-5L-dataan. Tilassa ennen taudin etenemistä käytettiin dataan perustuvaa ajasta riippuvaista utiliteettiarvoa (**taulukko 9**). Edenneen taudin tilassa käytettiin yhtä utiliteettiarvoa, joka perustui toistettujen mittausten sekamallin tuloksiin. Kaikille hoidoille käytettiin samoja utiliteettiarvoja.
- haittatapahtumien aiheuttamat elämänlaatuvaikutukset huomioitiin mallissa utiliteettiarvojen kertaluontoisena vähenemänä haittatapahtuman keston ajan. Haittatapahtumien kesto perustui MonumenTAL-1-tutkimukseen ja utiliteettien muutokset kirjallisuuteen (**liite 11**).
- iästä riippuva elämänlaatu huomioitiin mallissa ikäkorjattuina utiliteettiarvoina Aran ja Brazierin menetelmään (27) perustuen.

Taulukko 9. Mallissa talketamabile käytetyt ajasta riippuvaliset utiliteettiarvot tilalle ennen taudin etenemistä.

Aika (päiviä)	Aika (28 päivää)	Utiliteettiarvo (keskihajonta)
0	0	██████████
28	1	██████████
84	3	██████████
140	5	██████████
196	7	██████████
252	9	██████████
308	11	██████████
364	13	██████████
420	15	██████████
476	17	██████████
532	19	██████████

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

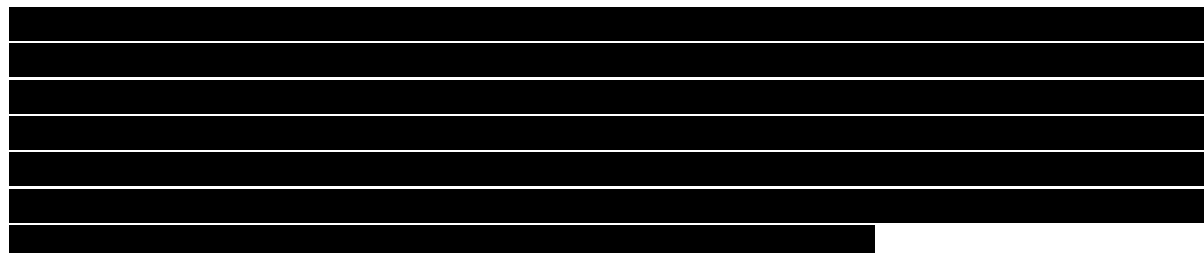
Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoitosten kustannukset, taudin hallinnan ja seurannan kustannukset, haittatapahtumien kustannukset sekä palliativisen hoidon kustannukset. Kaikki kustannukset oli muutettu nykyarvoon.

Lääke- ja annostelukustannukset

Lääkkeiden kustannukset laskettiin listahinnoin käyttäen verotonta tukkumyyntihintaa (i.v.) ja verotonta vähittäismyyntihintaa (p.o.). Annostelu noudatti kliinisten tutkimusten annostelua tai valmisteyhteenvetojen mukaisia suositeltuja annosteluja. Useamman pakkausvaihtoehdon

tapauksessa käytettiin pakkausta, jolla oli matalin hinta milligrammaa kohden. Lääkehukka huomioitiin. Annosintensiteetin oletettiin perusanalyysissä olevan 100 % kaikilla hoidoilla. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjen lääkevalmisteiden yksikköhinnat on esitetty **liitteessä 12**.

Talketamabin verottomana tukkumyyntihintana käytettiin 3,0 mg pakkaukselle 380,77 € ja 40,0 mg pakkaukselle 5 076,92 €. Perusanalyysissä käytettiin annoksen nostovaiheessa kolmea annosta (0,01, 0,06 ja 0,4 mg/kg) ja jatkettiin ylläpitovaihetta (0,8 mg/kg) annostelulla kahden viikon välein.



Oheislääkkeiden kustannuksia ei huomioitu perusanalyysissä, sillä niiden oletettiin olevan samankaltaisia kaikkien hoitohaarojen kesken.

Annostelukustannukset

Lääkkeiden annostelukustannukset saatiin HUS:n palveluhinnastosta (28) sekä julkaisusta (29). Infuusio-annostelun hintana käytettiin iv-annostelun keskimääräistä kustannusta (29) vuoden 2023 hintatasoon muunnettuna (299,10 €). Muiden annostelutapojen (s.c. ja p.o.) hintana käytettiin sairaanhoitajakäynnin kustannusta (39,13 €) (28). Suun kautta otettavien hoitojen annostelukustannus huomioitiin kertaluontoisena kustannuksena hoidon alkaessa. Perusanalyysissä oletettiin talketamabi-hoidon aloituksen vaativan kahdeksan sairaalapäivää (á 688,64 €) (28).



Jatkohoidot

Jatkohoidot ja niiden osuudet perustuivat Yhdistyneiden kuningaskuntien dataan ja kirjallisuuteen (30) ja ne oletettiin samoiksi kaikissa hoitohaaroissa (**taulukko 10**). Perusanalyysissä 20 potilasta 38 potilaasta (52,8 %) sai jatkohoitoa (30). Jatkohoidon kestoksi oletettiin talketamabia saaneilla 4,0 kuukautta kirjallisuuteen perustuen (31). ja SoC-hoitokorille konservatiivisesti puolet tästä (2,0 kk). Jatkohoitojen vaikutuksen kokonaiselossaoloaikaan oletettiin näkyvän kokonaiselossaoloaika kuvaavissa käyrissä, joten vaikutusta ei huomioitu mallissa erikseen.

Jatkohoitojen kustannukset huomioitiin mallissa kertaluontoisena kustannuksena potilaan siirtyessä edenneen taudin tilaan. Jatkohoidossa käytettyjen valmisteiden yksikköhinnat on esitetty **liitteessä 12**. Jatkohoitojen aiheuttamia haittatapahtumien kustannuksia ei huomioitu mallissa.

Taulukko 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käyttämien jatkohoitojen jakauma kaikilla hoitovaihtoehdoilla.

Jatkohoito	Osuus (%) ^a
Jatkohoitaja saaneita kaikissa hoitohaaroissa 52,6 % potilaista	
PVd (pomalidomidi + bortetsomibi + deksametasoni)	51,3
Syklofosfamidi	11,2
Talidomidi	11,2
Bortetsomibi	7,5
Melfalaani	7,5
Bendamustiini	3,7
Daratumabi	3,7
Karfiltsonibi	3,7

^a Perustuu Yhdistyneiden kuningaskuntien dataan ja kirjallisuuteen (30)

Taudin hallinnan ja seurannan kustannukset

Myyntiluvan haltija huomioimat mallin eri tilojen seurantakustannusten tyypit ja esiintymistodennäköisyydet perustuivat daratumumabi-bortsetsomibi-deksametasoni-yhdistelmähoidon NICE-hakemukseen multippeli myelooma -potilailla, joita oli hoidettu vähintään yhdellä aiemmalla hoitolinjalla (32). Tilassa ennen taudin etenemistä seurantakustannukset eroteltiin sen mukaan saiko potilas hoitoa vai ei (on treatment vs. off treatment). Hoitojen seurantakustannukset laskettiin vain sille osuudelle potilaita, jotka saivat hoitoa. Edenneen taudin tilassa huomioitiin ainoastaan rutiiniseurannasta koituneet kustannukset. Seurannan yksikkökustannukset on eroteltu tarkemmin **liitteessä 12**.

Haittatapahtumien kustannukset

Haittatapahtumien hoidosta aiheutuneet kustannukset perustuivat ilmaantuvuuden ja yksittäisten haittatapahtumien hoidon kustannuksiin (**liite 11**). Haittatapahtumien hoidosta aiheutuneet kustannukset perustuivat HUS:n palveluhinnastoon (28). Neurotoksisuudelle ei laskettu kustannuksia, sillä kaikilla neurotoksisuudesta kärsineillä potilailla oletettiin olevan myös sytokiinioireyhtymä, jonka hoidon oletettiin kattavan myös neurotoksisuuden hoidon kustannukset. Sytokiinioireyhtymän haittojen kustannukset laskettiin seuraavasti:

- asteen 1–2 sytokiinioireyhtymä: tosilitsumabi-hoito (neljä annosta 8 mg/kg)
- asteen 3+ sytokiinioireyhtymä: tosilitsumabihoito (neljä annosta 8 mg/kg) sekä kolmen vuorokauden tehohoito

Tehohoitovuorokauden yksikköhintana käytettiin 2 029,02 € (28) ja tosilitsumabin pakkaushintoina 348,00 € per 10 ml pakkaus ja 696,01 € per 20 ml pakkaus.

Jatkohoitojen aiheuttamia haittatapahtumien kustannuksia ei huomioitu mallissa.

Palliativisen hoidon kustannus

Palliativisen hoidon kustannus oli kaikilla hoidoilla 13 312,59 €. Kustannus perustui loppuvaiheen syövän rekisteri- ja kyselytutkimukseen (33) ja se huomioitiin mallissa kertaluontoisesti kaikille potilaille, jotka siirtyivät mallin ”kuolema”-tilaan.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 11** ja kustannusten tarkempi erottelu **taulukossa 12**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 13**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä talketamabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde SoC-hoitokoriin verrattuna on noin 155 000 €/QALY ja [REDACTED]. Mallinnuksen mukaan talketamabia saavien potilaiden oletetaan elävän 4,45 vuotta ja 3,18 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin SoC-hoitoa saavat potilaat [REDACTED]. Vastaavasti talketamabin kustannukset ovat 494 000 € korkeammat kuin SoC-hoidossa [REDACTED]. Malli tuottamien OS-, PFS- ja TTD-arvojen vertailu on esitetty **taulukossa 13**.

Taulukko 11. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Talketamabi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
SoC-hoitokori ^a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4,45	3,18	494 286	155 476
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

^a Sisältää Kd ([REDACTED] %), KPd ([REDACTED] %), KCd ([REDACTED] %), EPd ([REDACTED] %), IsaPd ([REDACTED] %), Ird ([REDACTED] %), PCd ([REDACTED] %), Pd ([REDACTED] %)

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin kustannusten tarkempi erottelu.

Kustannus (€)	Talketamabi	SoC-hoitokori	[REDACTED]
Kustannukset ennen taudin etenemistä			
Lääkekustannukset	[REDACTED]	49 675	[REDACTED]
Annostelukustannukset	[REDACTED]	5 922	[REDACTED]
Seurantakustannukset	[REDACTED]	3 529	[REDACTED]
Haittavaikutusten kustannukset	[REDACTED]	2 438	[REDACTED]
Kustannukset taudin etenemisen jälkeen			
Seurantakustannukset	[REDACTED]	5 902	[REDACTED]
Jatkohoidot	[REDACTED]	4 102	[REDACTED]
Palliativisen hoidon kustannukset	[REDACTED]	12 497	[REDACTED]
Kustannukset yhteensä	[REDACTED]	84 144	[REDACTED]

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin tuottamat kokonaiselossaoloajan, elossaoloajan ennen taudin etenemistä sekä seuraavan hoidon aloitukseen kuluneen ajan mediaanit ja keskimääräiset arvot.

	Talketamabi	SoC-hoitokori	
Mediaani, vuosina			
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
Aika seuraavan hoidon aloittamiseen (TTD)			
Keskiarvo, vuosina			
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
Aika seuraavan hoidon aloittamiseen (TTD)			

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta herkkyys- ja skenaarioanalyysien avulla. Yksisuuntaiseen herkkyysanalyysiin sisällytettiin keskeiset mallin parametrit:

- aikahorisontti
- diskonttokorko
- potilaiden ominaisuudet
- teho (OS- ja PFS-estimaatit)
- lääkekustannukset
- resurssien käyttö ja yksikkökustannukset
- haittavaikutukset ja niiden yksikkökustannukset
- terveyteen liittyvän elämänlaadun utiliteetit

Herkkyysanalyysien arvoina käytettiin mahdollisuuksien mukaan luottamusvälejä tai julkaistuja vaihteluvälejä, mutta mikäli näitä ei ollut saatavilla käytettiin 10 %:n keskivirhettä oletusarvosta. Yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty tornadokuvaajana **liitteessä 14**. Verratessa talketamabia SoC-hoitokoriin kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä erityisesti talketamabin OS- (ICER noin 110 000–323 000 €/QALY) ja TTD-parametrien (ICER noin 117 000–198 000 €/QALY) estimaateille. [REDACTED]

[REDACTED]. Probabilistinen herkkyysanalyysi tuotti ICER-arvoksi talketamabin ja SoC-hoitokorin vertailuissa noin 146 000 €/QALY [REDACTED].

Skenaarioanalyysien tuloksia on esitetty **liitteessä 15**. Verratessa talketamabia SoC-hoitokoriin kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä muutoksille mallin aikahorisontissa (aikahorisontti 10 vuotta: ICER noin 204 000 €/QALY) sekä ekstrapolaatiojakaumien (OS, PFS ja TTD [REDACTED] ICER noin 124 000 €/QALY) valinnalle. [REDACTED]

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Fimean arvion mukaan mallinnuksessa käytetyt vertailuhoidot ovat relevantteja käyttöaiheeseen nähden. Myyntiluvan haltija huomioi SoC-hoitokorissa erilaisia yhdistelmähoitoja (Kd, KPd, KCd, EPd, IsaPD, IRd, PCd, Pd). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näiden hoitovaihtoehtojen käyttökelpoisuus sopivaksi vertailuhoidoksi riippuu potilaan aiemmista hoidoista, ja refraktorisuudesta esimerkiksi pomalidomille, karfiltsomibille ja daratumumabille (isatuksimabi on CD38-vasta-aine, kuten daratumumabi).

Kustannusvaikuttavuusmallin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon talketamabi-hoidon vaikutuksista vertailuhoitoihin nähden sekä pitkällä aikavälillä. Suoran vertailevan tutkimuksen puuttuessa vertailuhoitojen ekstrapolaatiokäyrät nojaavat erillisiin yksittäisiin tutkimuksiin. SoC-hoitokorille käytettävien LocoMMotion- ja MoMMent-tutkimusten potilasjoukkoja on kaltaistettu sanoin kuin epäsuorassa vertailussa ennen tulosten ekstrapolointia.

Fimean näkemyksen mukaan lähestymistapa on hyväksyttävä mutta ei täysin korvaa suoraa vertailevaa tutkimusta.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin ekstrapolaatioiden käyristä havaitaan ja SoC-hoitokorin PFS- ja OS-käyrien olevan merkittävästi lähempänä toisiaan kuin talketamabilla. Talketamabia saavat potilaat näyttäisivät mallin mukaan elävän vuosia taudin etenemisen jälkeen, vaikka talketamabi-hoito on lopetettu. Tämä viittaisi siihen, että talketamabin vaikutuksen kesto on poikkeuksellisen pitkä, vaikutus alkaa vasta taudin etenemisen jälkeen tai talketamabin jälkeinen jatkohoito olisi erittäin hyvin toimiva. MonumenTAL-1-tutkimuksen kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole saavutettu (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023). Tutkimuksen lyhyt seuranta-aika aiheuttaa tulosten ekstrapolaatioon merkittävää epävarmuutta, eikä siten voida luotettavasti arvioida onko mallin arvioima teho mittakaavaltaan oikeansuuruinen.

Perusanalyysiin valituilla jakaumilla myyntiluvan haltijan malli tuottaa talketamabi-hoitoa saaneilla kokonaiselossaoloajan mediaaniksi vuotta ja keskiarvoksi vuotta sekä elossaoloajan ennen taudin etenemistä suhteen mediaaniksi vuotta ja keskiarvoksi vuotta. Mallin mukaan potilaita on elossa noin % eikä tauti ole edennyt noin %:lla potilaista 20 vuotta talketamabi-hoidon aloittamisen jälkeen. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan mallin tuottama arvio vaikuttaa ylioptimistiselta erityisesti OS:n suhteen myeloomapotilaiden ikä ja aiempi hoitohistoria huomioiden. Vallitsevan näytön valossa (MonumenTAL-1-tutkimuksen kohortin A seuranta-ajan mediaani 12,7 kk, tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) talketamabille mallinnetusta kokonaiselossaoloajasta ei voida tehdä luotettavaa arviota.

Myyntiluvan haltijan huomioimaan hoitoajasta riippuvaan elämänlaatuun liittyy myös jonkin verran epävarmuutta. Elämänlaatu tilassa ennen taudin etenemistä pohjautuu

MonumentAL-1-tutkimuksen EQ-5D-5L-elämänlaatumittarin tuloksiin potilailla, joiden tauti ei ollut edennyt tutkimuksen aikana. Elämänlaatua mitattiin potilailla lähtötilanteesta (n = 47) sykliin 15 asti (n = 3), josta eteenpäin utiliteettiarvon oletettiin pysyvän samana taudin etenemiseen asti. Mallissa käytetyt syklikohtaiset utiliteettiarvot perustuivat mitattuihin utiliteettiarvoihin. Edenneen taudin tilaan siirtyneiden potilaiden utiliteettiarvot arvioitiin tilastollisin menetelmin. Elämänlaatuun liittyviä tuloksia tulee tulkita varoen, sillä kyse on yksihaarisesta tutkimuksesta. Lisäksi useita hoitosyklejä saaneiden potilaiden joukko on pieni ja eniten hoitosyklejä saaneet potilaat usein kestävät hoitoa parhaiten ja saavat siitä vastetta. Näin ollen tuloksiin elämänlaadusta liittyy jonkin verran epävarmuutta.

4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimea teki lisää skenaarioanalyysijä myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 14**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Fimean skenaarioanalyysissä keskityttiin tarkastelemaan terveysvaikutusten ekstrapolaatioon liittyvää epävarmuutta. Tulosten selkeyden vuoksi päädyttiin arvioitavan hoidon ja vertailuhoidojen osalta käyttämään samoja tilastollisia sovitejakaumia.

Edenneen taudin potilasryhmälle käytettiin aina Kaplan-Meier-käyrien tietoja PFS:n ja hoidon keston suhteen. Skenaarioissa tarkasteltiin myös vaihtoehtoja, joissa OS- ja PFS-ekstrapolaatiot toteutettiin eri tilastollisilla jakaumilla. Fimean skenaarioanalyysien tulokset on koottu **taulukkoon 0**.

Taulukko 14. Fimean ja myyntiluvan haltijan analyyseissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi ^a
Skenaario 1		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	Loglogistinen
Skenaario 2		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	Weibull
Skenaario 3		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	Eksponentiaalinen
Skenaario 4		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	OS: Weibull PFS ja hoidon kesto: Loglogistinen
Skenaario 5		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	OS: eksponentiaalinen PFS ja hoidon kesto: Loglogistinen
Skenaario 6		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	OS: eksponentiaalinen PFS ja hoidon kesto: lognormaali
Skenaario 7		
OS, PFS ja hoidon keston ekstrapolaatiot	[REDACTED]	OS: lognormaali PFS ja hoidon kesto: loglogistinen

OS: Kokonaiselossaoloaika; **PFS:** Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

^a [REDACTED] edenneen taudin potilasjoukon PFS perustui Kaplan-Meier-käyrään, eikä sitä muutettu Fimean skenaarioissa

Taulukko 15. Fimean toteuttamien skenaarioanalyysien tulokset.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Skenaario 1							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	4,45	3,18	494 286	155 476
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████
Skenaario 2							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	2,94	2,13	295 891	139 103
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████
Skenaario 3							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	2,08	1,51	281 713	186 110
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████
Skenaario 4							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	2,94	2,16	479 949	222 687
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████
Skenaario 5							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	2,08	1,55	451 382	292 105
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████
Skenaario 6							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	2,08	1,55	457 629	295 388
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████
Skenaario 7							
Talketamabi	████	████	██████	-	-	-	-
SoC-hoitokori	████	████	██████	5,58	3,95	501 105	126 916
██████████	████	████	██████	████	████	██████	██████

4.5 Pohdinta

Talketamabin kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli pohjautuu faasin I/II tutkimukseen (MonumenTAL-1), jossa arvioitavalla hoidolla ei ollut vertailuhoitoa. Mallissa vertailuhoitoina on huomioitu useista nykyisen hoitokäytännön mukaisista myeloomahoidoista koostuva vertailuhoitokori (SoC-hoitokori) sekä [REDACTED]. Myyntiluvan haltija valitsi SoC-hoitokorin ensisijaiseksi vertailuhoidoksi. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näiden hoitovaihtoehtojen käyttökelpoisuus sopivaksi vertailuhoidoksi riippuu potilaan aiemmista hoidoista, ja refraktorisuudesta esimerkiksi pomalidomille, karfiltsomibille ja daratumumabille.

Vertailuhoidot kaltaistettiin epäsuorassa vertailussa (luku 3.4) MonumenTAL-1-tutkimuksen kohorttien kanssa. Kustannusvaikuttavuuden arviointi pohjautuu talketamabin Kaplan-Meier-käyrien ekstrapolointiin ja vertailuhoitojen osalta kaltaistettujen populaatioiden Kaplan-Meier-käyrien ekstrapolointiin. Myyntiluvan haltija käsitteli mallinnuksen epävarmuutta erilaisin herkkyys- ja skenaarioanalyysien havaiten herkkyyttä erityisesti kokonaiselossaoloajan ja seuraavan hoidon aloittamiseen kuluneen ajan suhteen.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä mallinnuksen pohjana oli ainoastaan talketamabihoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein saanut potilasjoukko (n = 145). Myyntiluvan haltijan mukaan se on todennäköisimmin Suomessa omaksuttava annostelu potilaan ja hoitoyksiköiden pienemmän rasittavuuden sekä hoitokustannusten vuoksi.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä talketamabi-hoidon ICER on SoC-hoitokoriin verrattuna noin 155 000 €/QALY [REDACTED]. Mallinnuksen mukaan talketamabia saavien potilaiden oletetaan elävän 4,5 vuotta pidempään kuin SoC-hoitoa saavat potilaat [REDACTED]. Vastaavasti talketamabin kustannukset ovat 494 000 € korkeammat kuin SoC-hoidossa [REDACTED]. Hoitojen kokonaiskustannukset muodostuvat pääosin lääkekustannuksista. Pitkän aikavälin tulosten estimointiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Myyntiluvan haltijan malli tuottaa perusanalyysissä ekstrapolaatioon käytetyillä parametrisilla soviteilla talketamabi-hoidon kokonaiselossaoloajan mediaaniksi [REDACTED] vuotta ja keskiarvoksi [REDACTED] vuotta. [REDACTED]. Mallinnuksen pohjana käytetyn MonumenTAL-1-tutkimuksen päivitetyn analyysin tiedonkeruun katkaisun ajankohtana potilaista 66,4 % olivat sensuroituja ja tulokset eivät olleet kypsiä OS:n suhteen, eikä OS-mediaania ei ollut saavutettu. Ekstrapolaation pohjana käytettyyn dataan liittyy siis merkittävää epävarmuutta, joka korostuu mallintaessa pitkän aikavälin hoitovaikutusta. Tällä hetkellä saatavilla oleva tutkimusnäyttö ei tue mallin tuottamaa kokonaiselossaoloajan ennustetta, sillä tutkimusnäyttöä on toistaiseksi saatavilla melko lyhyeltä aikaväliltä (seuranta-ajan mediaani 12,7 kuukautta, tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) ja mallin aikahorisonttina on 40 vuotta.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mallinnuksessa valittiin yhtenäisyyden vuoksi talketamabille [REDACTED] jakaumat sekä OS:lle että PFS:lle, vaikka tilastollisen tarkastelun perusteella eri sovitteiden käyttö olisi voinut olla perusteltua. Fimean arviointiryhmä näki tarpeellisenä tarkastella skenaarioanalyysissä lisää terveysvaikutusten ekstrapolaatioon liittyvää epävarmuutta. OS:n, PFS:n ja hoidon keston pitkän aikavälin mallintamisen parametrinen soviteen muuttaminen vaikutti merkittävästi hoitojen ICER-arvoihin (SoC-

hoitokoriin verrattuna noin 127 000–295 000 €/QALY [REDACTED] ja estimoituihin hoitovaikutuksiin. ICER-arvot kohosivat erityisesti tilanteissa, joissa OS:lle valittiin ekstrapolaatioon hoidon kestosta ja PFS:stä poikkeava sovite. Kustannusvaikuttavuusmallin tuottamiin tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Kustannusvaikuttavuusanalyysi on laskettu listahinnoin. Myyntiluvan haltija on esittänyt halukkuutensa neuvotella hallitun käyttönoton sopimuksesta ja esittänyt luottamuksellisesti tähän liittyviä laskelmia.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön talketamabin budjettivaikutusanalyysin arvioitavassa käyttöaiheessa. Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali sisälsi raportin, jossa kuvataan budjettivaikutusanalyysin menetelmä ja tulokset, sekä budjettivaikutusanalyysissä käytetyn Excel-tiedoston.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Budjettivaikutusanalyysissä käytettiin samoja oletuksia kuin kustannusvaikutusanalyysissä, jota on kuvattu tarkemmin **luvussa 4**. Kustannukset laskettiin MonumenTAL-1-tutkimuksen mukaiselle potilaspopulaatiolle (**taulukko 7**).

Lääke- ja annostelukustannukset laskettiin valmisteyhteenvedon mukaisilla suositusannoksilla aloitusannokset huomioiden ja kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyillä pakkauskoilla (**taulukko 16**). Talketamabin kustannukset laskettiin joka toinen viikko tapahtuvan annostelun mukaan, sillä myyntiluvan haltija olettaa sen tulevan todennäköisemmin käyttöön Suomessa. Kustannuksissa ei huomioitu jatkohoitojen kustannuksia.

Laskelmassa käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (s.c. ja i.v.) ja verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.) (**liite 12**). Ihon alle (s.c.) tai infuusiona (i.v.) annettavia lääkkeitä ei jaettu, suun kautta otettavat (p.o.) lääkkeiden lääkepakkaukset oletettiin jaettaviksi. Laskemissa huomioitiin lääkehävikki laskemalla lääkekustannukset edullisimman valmisteen tai niiden yhdistelmän mukaan.

Annostelukustannuksena infuusiona sairaalassa annettaville hoidoille käytettiin julkaisuun (29) perustuvaa nykyarvoon muunnettua annostelukustannusta (299,10 €). Suun kautta otettaville tablettihoidoille ei huomioitu annostelusta aiheutuvaa kustannusta. Talketamabin aloituksen yhteydessä potilaan oletetaan olevan sairaalassa seurannassa kuuden päivän ajan, minkä aiheuttama sairaalahoidon kustannus (688,64 €/vuorokausi) on huomioitu laskennassa. Ylläpito-hoidossa ihon alle annosteltavalle talketamabi-hoidolle käytettiin julkaisun (28) mukaista vastaanottokäynnin kustannusta (39,13 €).

Laskelmassa käytetyt hoitojen kestoajat perustuvat kustannusvaikuttavuusmallista saatuihin elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) mediaanituloksiin. Näin saadut hoitojen kestot olivat talketamabille ■■■■■ kuukautta, ■■■■■ ja muille vertailuhoidoille yhtäläisesti olettaen ■■■■■ kuukautta.

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan budjettilaskelmassa mukana olevat lääkeaineet, niiden annostelu sekä keskimääräiset kuukausittaiset lääkekustannukset.

Lääkeaine	Annostelu	Keskimääräiset lääkekustannukset (€/kk)
Arvioitava hoito		
Talketamabi (s.c.)	Nostovaihe: 0,01; 0,06; 0,4; 0,8 mg/kg Ylläpitovaihe: 0,80 mg/kg joka toinen viikko	22 937
Vertailuhoidot		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nykyhoitokäytäntö (SoC):		
• Kd (karfiltsomibi + deksametasoni)	K: 20 / 56 mg/m ² kahdesti viikossa d: 20 mg kahdesti viikossa	15 403
• KPd (karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni)	K: 20/27 mg/m ² kahdesti viikossa P: 4 mg päivittäin d: 40 mg kerran viikossa	17 315
• KCd (karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni)	K: 20/70 mg/m ² kerran viikossa C: 300 mg/m ² kerran viikossa d: 20 mg kahdesti viikossa	9 908
• EPd (elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni)	E: 10/20 mg/kg viikoittain/joka toinen viikko P: 4 mg päivittäin d (p.o.): 28/40 mg kerran viikossa d (i.v.): 8 mg E:n annostelupäivinä	16 672
• IsaPd (isatuksumibi + pomalidomidi + deksametasoni)	Isa: 10 mg/kg kerran viikossa P: 4 mg päivittäin d: 40 mg kerran viikossa	13 067
• IRd (iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni)	I: 4 mg kerran viikossa R: 25 mg päivittäin d: 40 mg kerran viikossa	5 049
• PCd (pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni)	P: 4 mg päivittäin C: 400 mg kerran viikossa d: 40 mg kerran viikossa	8 737
• Pd (pomalidomidi + deksametasoni)	P: 4 mg päivittäin d: 40 mg kerran viikossa	8 711

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija arvio talketamabi-hoidon potilasmäärästä perustui rekisteridataan sekä myyntiluvan haltijan arvioon. Suomen syöpärekisterin (4) mukaan Suomessa oli vuonna 2021 yhteensä 2 213 multippelia myeloomaa tai muuta malignia plasmolusioyöpää sairastavaa potilasta. Samana vuonna uusia diagnooseja oli 383 ja myeloomasta johtuvia kuolemia 294. [REDACTED]

[REDACTED]

Näin ollen myyntiluvan haltijan mukaan [REDACTED] potilasta vuosittain olisi soveltuvia talketamabi-hoidolle. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Näin ollen myyntiluvan haltijan mukaan [REDACTED] potilasta saisi vuosittain talketamabi-hoitoa (**taulukko 17**).

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan vuosittainen potilasmääräarvio talketamabi-hoidolle.

	Prosenttiosuus (%)	Potilasmäärä / vuosi	Lähde
Multippeli myeloomaa tai muuta malignia plasmamolusolusyöpää sairastavia potilaita	N/A	2213	Suomen syöpärekisteri, vuosi 2021
Neljännän tai myöhemmän hoitolinjan potilaita	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjähoitoa ja CD-38-hoitoa saaneita potilaita	[REDACTED]	[REDACTED]	Myyntiluvan haltijan arvio
Talketamabile soveltuvia potilaita	[REDACTED]	[REDACTED]	Myyntiluvan haltijan arvio
Talketamabia saavia potilaita	[REDACTED]	[REDACTED]	Myyntiluvan haltijan arvio

Myyntiluvan haltija arvioi [REDACTED]. Talketamabin käyttöasteen arvioidaan [REDACTED] viiden vuoden kuluessa käyttöönotosta. Samalla arvioidaan bispesifisten vasta-aineiden (talketamabi + teklistamabi) osuuden hoidoista [REDACTED]. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärän jakautumisesta eri myeloomahoitojen välille viiden vuoden aikana on esitetty tarkemmin **taulukossa 18**.

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisen potilasmäärän jakautumisesta viiden vuoden aikana eri hoitojen välille.

Hoito	Potilasmäärä (n)				
	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
Nykyhoitokäytäntö					
Talketamabi	■	■	■	■	■
Teklistamabi	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■
KPd	■	■	■	■	■
KCd	■	■	■	■	■
EPd	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■
IRd	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■
Uusi hoitokäytäntö					
Talketamabi	■	■	■	■	■
Teklistamabi	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■
KPd	■	■	■	■	■
KCd	■	■	■	■	■
EPd	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■
Ird	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■
Potilasmäärä yhteensä	■	■	■	■	■

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KPd:** karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni; **KCd:** karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IsaPd:** isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IRd:** iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

5.3.1 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt potilaskohtaiset hoitokustannukset sekä hoidon kestot on esitetty **taulukossa 19**. Kustannukset on laskettu MonumenTAL-1-tutkimuksen keskiarvopotilaalle, ja hoitojen kestoina on käytetty kustannusvaikuttavuusanalyysin PFS-mediaanien tuloksia. Talketamabi-hoidon potilaskohtainen kustannus on myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin ■■■■■■■■ €. Vertailuhoitojen hinnat vaihtelevat vertailukorin hoitojen ■■■■■■■■ eurosta teklistamabin ■■■■■■■■ euroon.

Taulukko 19. Myyntiluvan haltijan esittämät hoitojen keskimääräiset lääke- ja annostelukustannukset, hoitojen arvioidut kestot sekä hoitojen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset.

Hoito	Lääkekustannus (€/kk)	Annostelu-kustannus (€/kk)	Kustannukset yhteensä (€/kk)	Hoidon kesto (kk)	Kokonais-kustannukset (€)
Talketamabi	22 937	399	23 336	██	██████
Teklistamabi	16 293	581	16 875	██	██████
Kd	15 403	1 951	17 353	██	██████
KPd	17 315	1 951	19 266	██	██████
KCd	9 908	975	10 883	██	██████
EPd	16 672	2 180	21 852	██	██████
IsaPd	13 067	803	13 871	██	██████
IRd	5 049	0	5 049	██	██████
PCd	8 737	0	8 737	██	██████
Pd	8 711	0	8 711	██	██████

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KPd:** karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni; **KCd:** karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IsaPd:** isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IRd:** iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni

5.3.2 Fimean skenaario potilaskohtaisista kustannuksista

Hoitojen kestojen epävarmuudesta johtuen Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset myyntiluvan haltijan malliin perustuen (**taulukko 20**). Myös tavanomaisten myeloomahoidojen hoidon kestoiksi on oletettu 12 kuukautta, sillä oletettavasti potilasta hoidetaan jollakin näistä hoidoista, mikäli tauti etenee. Teklistamabin osalta kaikkien potilaiden oletettiin siirtyvän kahden viikoin välein annosteluun 6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Näillä oletuksilla hoitojen vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset olisivat talketamabi-hoidolla noin 281 000 €, teklistamabi-hoidolla 188 000 € ja tavanomaisilla myeloomahoidoilla 61 000–233 000 €. Mikäli teklistamabia annosteltaisiin koko vuosi kerran viikossa, olisi sen vuotuinen kustannus 249 000 €.

Taulukko 20. Fimean esittämät hoitojen keskimääräiset lääke- ja annostelukustannukset sekä potilaskohtaiset kokonaiskustannukset, kun hoitojen kesto oletettiin 12 kuukautta.

Hoito	Lääkekustannus (€/kk)	Annostelukustannus (€/kk)	Kustannukset yhteensä (€/kk)	Hoidon kesto (kk)	Kokonaiskustannukset (€)
Talketamabi	23 017	428	23 445	12,0	281 336
Teklistamabi ^a	10 378	428	10 805	12,0	188 053
Kd	15 948	1 951	17 898	12,0	214 782
KPd	17 471	1 951	19 266	12,0	233 059
KCd	10 297	975	11 272	12,0	135 270
EPd	17 318	1 149	18 467	12,0	221 600
IsaPd	11 389	700	12 089	12,0	145 074
IRd	5 049	0	5 049	12,0	60 582
PCd	8 737	0	8 737	12,0	104 847
Pd	8 711	0	8 711	12,0	104 533

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KPd:** karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni; **KCd:** karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IsaPd:** isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IRd:** iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni

^a Teklistamabin kustannukset laskettu olettaen, että siirrytään annosteluun kahden viikon välein heti 6 kk kohdalla

5.4 Budjettivaikutukset

5.4.1 Myyntiluvan haltijan arvio talketamabin budjettivaikutuksista

Myyntiluvan haltijan arvio talketamabi-hoidon budjettivaikutuksesta tuleville viidelle vuodelle talketamabin käyttöönoton jälkeen perustui potilasmäärään ja eri hoitojen osuuksiin (**taulukko 18**) sekä hoitokohtaisiin lääkekustannuksiin (**taulukko 19**). Näiden potilaiden talketamabi-hoidon kokonaiskustannukset vuositasolla olisivat noin [REDACTED] euroa. Talketamabi-hoidosta aiheutuva budjettivaikutus olisi ensimmäisenä käyttöönoton vuonna noin [REDACTED] euroa ja tätä seuraavina vuosina noin [REDACTED] euroa (**taulukko 21**).

Taulukko 21. Myyntiluvan haltijan arvio talketamabin budjettivaikutuksesta ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöönotosta.

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
Nykyhoito					
Talketamabi	██████	██████	██████	██████	██████
Teklistamabi	██████	██████	██████	██████	██████
Kd	██████	██████	██████	██████	██████
KPd	██████	██████	██████	██████	██████
KCd	██████	██████	██████	██████	██████
EPd	██████	██████	██████	██████	██████
IsaPd	██████	██████	██████	██████	██████
IRd	██████	██████	██████	██████	██████
PCd	██████	██████	██████	██████	██████
Pd	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
Uusi tilanne					
Talketamabi	██████	██████	██████	██████	██████
Teklistamabi	██████	██████	██████	██████	██████
Kd	██████	██████	██████	██████	██████
KPd	██████	██████	██████	██████	██████
KCd	██████	██████	██████	██████	██████
EPd	██████	██████	██████	██████	██████
IsaPd	██████	██████	██████	██████	██████
Ird	██████	██████	██████	██████	██████
PCd	██████	██████	██████	██████	██████
Pd	██████	██████	██████	██████	██████
Yhteensä	██████	██████	██████	██████	██████
Budjettivaikutus	██████	██████	██████	██████	██████

5.4.2 Fimean arvio talketamabi budjettivaikutuksista

Fimea arvioi budjettivaikutusta 10–20 potilaalle aiemmin arvioituihin potilasmääriin perustuen (34,35). Fimean skenaarion vuotuisia kustannuksia (**taulukko 20**) käytettäessä hoidon kokonaiskustannukset olisivat noin 2,8–5,6 miljoonaa euroa, mikäli kaikki potilaat siirtyisivät käyttämään talketamabia. Verrattuna siihen että potilaat saisivat teklistamabia, tästä syntyisi lisäkustannuksia noin 0,9–1,9 miljoonaa euroa (teklistamabin annostelu kahden viikon välein kuuden kuukauden jälkeen) tai noin 0,3–0,7 miljoonaa euroa (teklistamabin viikoittainen annostelu). Mikäli oletetaan talketamabin korvaavan eri vertailuhoitoja myyntiluvan haltijan arvion (**taulukko 18**) mukaisesti, 10–20 potilaan talketamabi-hoidosta aiheutuva budjettivaikutus olisi viidentenä käyttöönoton vuonna noin 1,4–2,8 miljoonaa euroa (teklistamabin annostelu joka toinen viikko kuuden kuukauden jälkeen) tai noin 1,8–3,7

miljoonaa euroa (teklistamabin annostelu viikoittain). Budjettivaikutuksen tarkemmat tulokset on esitetty **liitteessä 16**.

5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle budjettivaikutusanalyysin, joka sisälsi arvion potilasmäärästä sekä hoitojen jakautumisesta arvioitavan hoidon ja vertailuhoitojen välille. Myyntiluvan haltijan arvioi vuosittaisen potilasmäärän olevan noin [REDACTED] potilasta. Potilasmääräarvio perustui [REDACTED]

[REDACTED]. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio on oikeansuuntainen ja linjassa aiempien arvioiden kanssa (34,35). Myyntiluvan haltija olettaa arvioitavan hoidon korvaavan tasaisesti muita myeloomahoitoja. Fimean kliininen asiantuntijan mukaan oletus on uskottava. Teklistamabin aiempi hyväksyntä sekä mahdollinen elranatamabin hyväksyntä samaan hoitolinjaan saattaa kuitenkin vaikuttaa hoitojen jakautumiseen eri valmisteiden välillä.

Myyntiluvan haltija esitti talketamabi-hoidon kustannukset kahden viikon välein tapahtuvan annostelun mukaisesti. Myyntiluvan haltija perustelee valintaa samankaltaisilla hoitotuloksilla viikoittain ja joka toinen viikko tapahtuvan annostelun välillä, jolloin Suomessa todennäköisesti omaksutaan kahden viikon välein annostelu pienempien hoitokustannusten takia. Lisäksi on huomioitavaa, että hoidon kesto ylittää 12 kuukautta. Tästä syystä edellisen vuoden potilaiden hoitokustannukset siirtyvät 12 kuukauden jälkeen seuraavalle vuodelle ja niin edelleen kasvattaen budjettivaikutusta.

Budjettivaikutusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoitojen kesto. Myyntiluvan haltija käytti analyysissään kustannusvaikuttavuusanalyysin PFS-mediaanien tuloksia (talketamabi [REDACTED] kk, [REDACTED] ja tavanomaiset myeloomahoidot [REDACTED] kk). Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan hoidon kestot ovat oikeansuuntaisia. Talketamabin hoidon kesto ([REDACTED] kk) on lähellä MonumenTAL-1-tutkimuksen 0,8 mg/kg Q2W annostelun PFS-mediaania (14,2 kk). Vertailuhoitojen hoitojen kestot ovat lähellä kirjallisuudessa raportoituja mediaanikestoja [REDACTED] sekä nykyhoitokäytännön mukaisten myeloomahoidojen osalta ([REDACTED] kk vs. 4,0 kk LocoMMotion-tutkimuksesta) (24,36). Hoidon mediaanikesto ja keskimääräinen kesto saattavat kuitenkin poiketa toisistaan merkittävästi. Fimea tarkasteli tätä epävarmuutta skenaarioanalyysillä, jossa kaikkien hoitojen kestoiksi asetettiin 12 kuukautta. Tämä havainnollistaa hoitojen kustannuksia, sillä perusanalyysissä vertailuhoidot olivat merkittävästi talketamabia lyhyempiä.

Fimean skenaariossa potilaskohtaiset kustannukset vähenivät talketamabilla noin 25 000 € ja kasvoivat tavanomaisilla myeloomahoidoilla 41 000–158 000 € myyntiluvan haltijan arvioon nähden. [REDACTED]

[REDACTED]. Fimean arvioimalla potilasmäärällä (10–20 talketamabia saavaa potilasta) talketamabi-hoidosta aiheutuva budjettivaikutus olisi viidentenä käyttöönoton vuonna noin 1,4–3,7 miljoonaa euroa. Myyntiluvan haltijan [REDACTED] talketamabia saavalle potilaalle laskema budjettivaikutus olisi puolestaan noin [REDACTED] euroa. Näissä laskemissa oletettiin hoitojen potilasmäärän jakautuvan myyntiluvan haltijan esittämällä tavalla (**taulukko 18**). Lisäksi on

huomioitava, että tässä budjettilaskelmassa arvio talketamabia saavien potilaiden määrästä vaikuttaa myös eri vertailuhoitojen potilasmäärään.

Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa erityisesti hoitojen kesto sekä kahden viikon välein annosteluun siirtymisen ajankohta ja siirtyvien potilaiden osuus. Teklistamabin valmisteyhteenvedon mukaan vaihtoa harvempaan Q2W-annosteluun voidaan harkita potilaille, joilla on täydellinen tai sitä parempi vaste vähintään 6 kuukauden ajan (6). Tämä eroaa talketamabista siinä, että talketamabilla harvempi Q2W-annostelu voidaan aloittaa heti ensimmäisen viikon annostelun (nostovaiheen) jälkeen (11). [REDACTED]

[REDACTED]. Fimean skenaariossa kaikki teklistamabia saavat potilaat siirtyvät Q2W-annosteluun kuuden kuukauden hoidon jälkeen olettaen, että potilaat saavat heti täydellisen tai sitä paremman vasteen ja vaste jatkuu hoidon ajan. Fimean skenaarion oletus johtaa todennäköisesti kustannusten aliarvioon. Tämän takia teklistamabille esitettiin myös vuosikustannus perustuen kerran viikossa annosteluun. Todellisuudessa teklistamabin vuosikustannukset ovat jotain tältä väliltä.

Hoitojen keston lisäksi epävarmuutta budjettivaikutukseen lisäävät hoitojen arvioidut markkinaosuudet sekä vertailuhoidot. Koska myeloomahoitojen valinta on jossain määrin yksilöllistä, markkinaosuuksien tarkka arviointi neljännessä ja myöhäisemmissä hoitolinjoissa on haastavaa. Lääkekustannukset muodostavat suurimman osan myeloomahoitojen kustannuksista.

Budjettivaikutuslaskelmat on tehty valmisteiden listahinnoilla. Myyntiluvan haltija on esittänyt halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

6 Johtopäätökset

- Talketamabin vaikutuksia edenneen multippelin myelooman hoidossa vähintään kolmea aiempaa hoitoa saaneilla aikuispotilailla tutkittiin faasin I/II monikeskustutkimuksessa (MonumenTAL-1).
- Tutkimuksessa kokonaisvasteen saavutti 74 % viikoittaisella annostelulla ja 72 % joka toinen viikko tapahtuvalla annostelulla talketamabia saaneista potilaista. Noin puolet saaduista vasteista oli täydellisiä tai sitä parempia. Mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 7,5 kuukautta viikoittaisella ja 14,2 joka toinen viikko tapahtuvalla annostelulla. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei oltu vielä saavutettu kummassakaan potilasryhmässä.
- Terveysten liittyvää elämänlaatua mitattiin MonumenTAL-1-tutkimuksessa useilla mittareilla. Lopullisten päätösten tekemiseen liittyy kuitenkin epävarmuutta.
- Alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi talketamabi-hoidosta toista enemmän.
- Talketamabi-hoitoa verrattiin epäsuoralla vertailulla [REDACTED] sekä nykyhoitokäytännön mukaisiin myeloomahoitoihin. Epäsuorat vertailut talketamabin ja vertailuhoitojen välillä sisältävät paljon epävarmuutta eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.
- Turvallisuuspopulaation potilaista kaikilla havaittiin jokin haittatapahtuma ja lähes puolella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, makuhäiriö, anemia, joita esiintyi yli 40 %:lla potilaista
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä talketamabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli noin 155 000 €/QALY nykyhoitokäytäntöihin verrattuna [REDACTED]. ICER-arvoon liittyy epävarmuutta erityisesti aikahorisonttiin ja ekstrapolaatiojakaumiin liittyen.
- Fimean skenaarioanalyysissä ICER vaihteli välillä 127 000–295 000 €/QALY nykyhoitokäytäntöön verrattuna [REDACTED]. Vaihtelu aiheutuu epävarmuudesta hoidon kestossa sekä arvioidussa hoidon vaikutuksessa pitkällä aikavälillä.
- Fimea arvioi talketamabi-hoidon potilaskohtaisten lääke- ja annostelukustannusten olevan listahinnoin yhteensä noin 281 000 euroa. Tämä on noin 90 000 euroa enemmän kuin vastaavan kestoisen hoito teklistamabilla. Talketamabi-hoidon vuosittaiset kustannukset olisivat 10–20 potilaalle noin 2,8–5,6 miljoonaa euroa.
- Fimea arvioi 10–20 potilaan talketamabi-hoidon budjettivaikutuksen olevan noin 1,4–3,7 miljoonaa euroa. Budjettivaikutukseen liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen vertailtavien hoitojen kestoajoista ja annostelutiheydestä.
- Myyntiluvan haltija on esittänyt halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

Lähteet

1. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, ym. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105–18. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30756-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30756-7)
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Säily M, Silvennoinen R, Jantunen E, ym. Monimuotoinen myelooma. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim.* 2019;135(12):1171–9.
4. Suomen syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. 2023. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
5. Suomen Myeloomaryhmä (FMG). Myelooman hoitosuositus 2023. 2023 [Viitattu 16.10.2023]. https://hematology.fi/wp-content/uploads/2023/06/Myelooma_hoitosuositus_2023.pdf
6. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 13.10.2022. Tecvayli (teklistamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005865. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_en.pdf
7. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 27.5.2021. Nexpovio (selineksori). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005127. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_en.pdf
8. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 25.8.2021. Abecma (idekabtageenivikleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004662. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf
9. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 17.1.2023. Carvykti (siltakabtageeniautoleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005095. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf
10. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 17.9.2020. Blenrep (belantamabimafodotiini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004935. [Viitattu 1.11.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_fi.pdf
11. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 25.01.2024. Elrexio (elranatamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005908/0000. [Viitattu 26.1.2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elrexio-epar-product-information_en.pdf

12. Palveluvalikoimaneuvosto. Palveluvalikoimaneuvoston suositus: Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. STM051:00/2020 VN/28412/2020. 2021 [Viitattu 1.11.2023]. <https://palveluvalikoima.fi/belantamabi-mafodotiini>
13. European Medicines Agency EMA. EMA recommends non-renewal of authorisation of multiple myeloma medicine Blenrep. 2023 [Viitattu 1.11.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>
14. Palveluvalikoimaneuvosto. Palveluvalikoimaneuvoston suositus: Siltakabtageeniautoleuseeli (Carvykti®) edenneen multippelin myelooman hoidossa. STM051:00/2020 VN/25511/2022. 2023 [Viitattu 1.11.2023]. <https://palveluvalikoima.fi/siltakabtageeniautoleuseeli>
15. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 21.09.2023. Talvey (talketamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005864/0000. [Viitattu 16.10.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_en.pdf
16. European medicines agency EMA. Julkaistu 21.09.2023. Talvey (talquetamab). EPAR (European public assessment report). [Viitattu 16.10.2023]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. ClinicalTrials.gov. Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MonumenTAL-1). [Viitattu 19.10.2023]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03399799>
18. ClinicalTrials.gov. A Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [Viitattu 19.10.2023]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552>
19. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, ym. Talquetamab, a T-Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(24):2232–44. DOI:10.1056/NEJMoa2204591
20. Sanchez L, Schinke C, Krishnan A, ym. Clinical Outcomes of Subsequent Therapies in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Following Talquetamab Treatment: Analyses from the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study. *Blood*. 2023;142:2007. DOI:<https://doi.org/10.1182/blood-2023-182330>
21. Einsele H, Moreau P, Bahlis N, ym. Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*. 24 2 2024; DOI:10.1007/s12325-024-02797-x
22. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, ym. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371–6. DOI:10.1038/s41375-022-01531-2

23. ClinicalTrials.gov. A Study of Real-Life Current Standards of Care in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MoMMent). Päivitetty 03.01.2024. [Viitattu 30.1.2024]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05160584>
24. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, ym. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):495–505. DOI:10.1056/nejmoa2203478
25. 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>
26. Philippo 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>
27. Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 7 2010;13(5):509–18. DOI:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
28. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. THL työpäpaperi 21/2020. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
29. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. 3 4 2019 [Viitattu 19.1.2024];22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
30. Djebbari F, Tatarczuch M, Panitsas F, ym. Resource implications of bortezomib therapy in a large UK cohort: An evaluation study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 7 12 2019;25(8):1995–8. DOI:10.1177/1078155219866500
31. Yong K, Delforge M, Driessen C, ym. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252–64. DOI:10.1111/bjh.14213
32. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA573]. 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573>
33. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med*. 2018;32(2):493–9. DOI:10.1177/0269216317729789
34. Wikman E, Kotajärvi J. Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2020. <https://www.julkari.fi/handle/10024/140824>
35. Grönholm E, Lamminsalo M, Ruotsalainen J. Siltakabtageeniautoleuseeli (Carvykti) edenneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2022. <https://www.julkari.fi/handle/10024/145274>

36. Moreau P, Weisel K, De Stefano V, ym. P904: LOCOMMOTION: A PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL, MULTINATIONAL STUDY OF REAL-LIFE CURRENT STANDARDS OF CARE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA– FINAL ANALYSIS AT 2-YEAR FOLLOW-UP. *Hemasphere*. 2023;7(S3). https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/08003/p904__locommotion__a_prospective,_observational,.804.aspx

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät talketamabi-hoitoon multipelin myelooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 27.02.2024.
Englanti ja Wales (NICE)	Ei aloitettu
Espanja (AEMPS)	Ei tiedossa
Irlanti (NCPE)	Pika-arviointi valmistunut 10.11.2023. Suositellaan täysimääräisen HTA-arvioinnin tekemistä
Italia (AIFA)	Ei tiedossa.
Kanada (CADTH)	Ei arvioitu
Norja (Nye Metoder)	Kesken (aloitettu 22.12.2023).
Ranska (HAS)	Ei arvioitu
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointi kesken. NT-rådet suositaa 9.11.2023 antamassaan lausunnossa pidättäytymään talketamabin käytöstä ennen arvioinnin valmistumista.
Saksa (IQWiG)	Arvioitu potilasmäärän ja kustannusten osalta 15.12.2023.
Skotlanti (SMC)	Ei arvioitu
Tanska (Medicinrådet)	Kesken (myyntiluvan haltija jätti hakemuksen 12.12.2023).

Liite 2. MonumenTAL-1-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (16).**Inclusion criteria**

Eligible participants were required to

- be at least 18 years of age,
- have a documented diagnosis of multiple myeloma, and
- have an ECOG Performance Status score of 0 or 1 (Phase 1) or 0 to 2 (Phase 2).

All participants were required to have measurable disease, with the following additional criteria in Parts 2 and 3:

- serum monoclonal paraprotein (M-protein) levels ≥ 1.0 g/dL or urine M-protein level ≥ 200 mg/24 hours, or
- (2) light chain multiple myeloma without measurable disease in the serum or the urine: Serum immunoglobulin FLC ≥ 10 mg/dL and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda FLC ratio.

In Phase 2, all participants had previously received at least 3 prior therapies that included at least one PI, one IMiD, and an anti-CD38 monoclonal antibody. Participants in Cohort B were required to have received T cell redirection therapies (such as CAR-T or bispecific antibodies); participants treated with T cell redirection therapies were excluded from Cohorts A and C.

Exclusion Criteria

Participants were not to be enrolled into the study if they had received

- T cell redirection therapy within 3 months,
- prior Grade 3 or higher CRS related to any T cell redirection therapy,
- an allogenic stem cell transplant within the past 6 months,
- autologous stem cell transplant within 3 months,
- stroke or seizure within the past 6 months,
- CNS involvement or clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma, plasma cell leukaemia,
- active or documented history of autoimmune disease, with the exception of vitiligo,
- resolved childhood atopic dermatitis,
- POEMS syndrome,
- primary light chain amyloidosis and
- prior Grave's disease that was euthyroid based on clinical symptoms and laboratory testing.

Liite 3. MonumenTAL-1-tutkimuksessa valmisteyhteenvedon mukaista talketamabi-annostusta (0,4 mg/kg Q1W tai 0,8 mg/kg Q2W) saaneiden potilaiden ominaispiirteet (16).

Baseline Characteristic	0.4 mg/kg Q1W SC			0.8 mg/kg Q2W SC		
	Phase 1 (N = 21)	Phase 2 Cohort A (N = 122)	Total (N = 143)	Phase 1 (N = 36)	Phase 2 Cohort C (N = 109)	Total (N = 145)
Patient Demographics^a						
Age						
<65 years, n (%)	13 (61.9)	52 (42.6)	65 (45.5)	18 (50.0)	45 (41.3)	63 (43.4)
65 to <75 years, n (%)	6 (28.6)	51 (41.8)	57 (39.9)	13 (36.1)	37 (33.9)	50 (34.5)
≥75 years, n (%)	2 (9.5)	19 (15.6)	21 (14.7)	5 (13.9)	27 (24.8)	32 (22.1)
Mean (SD), years	62.0 (9.85)	65.5 (8.73)	65.0 (8.95)	64.3 (10.2)	65.4 (10.4)	65.1 (10.3)
Median (range), years	59.0 (46–80)	67.0 (47–86)	67.0 (46–86)	65.5 (47–84)	67.0 (38–82)	67.0 (38–84)
Sex						
Female, n (%)	8 (38.1)	57 (46.7)	65 (45.5)	20 (55.6)	42 (38.5)	62 (42.8)
Male, n (%)	13 (61.9)	65 (53.3)	78 (54.5)	16 (44.4)	67 (61.5)	83 (57.2)
Race, n (%)						
Asian	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (5.6)	4 (3.7)	6 (4.1)
Black or African American	4 (19.0)	8 (6.6)	12 (8.4)	2 (5.6)	7 (6.4)	9 (6.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	-	-	-	0	1 (0.9)	1 (0.7)
White	16 (76.2)	112 (91.8)	128 (89.5)	30 (83.3)	95 (87.2)	125 (86.2)
Multiple	-	-	-	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Unknown	-	-	-	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Not reported	1 (4.8)	1 (0.8)	2 (1.4)	2 (5.6)	0	2 (1.4)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	4 (19.0)	7 (5.7)	11 (7.7)	4 (11.1)	13 (11.9)	17 (11.7)
Not Hispanic or Latino	17 (81.0)	115 (94.3)	132 (92.3)	31 (86.1)	96 (88.1)	127 (87.6)
Not reported	-	-	-	1 (2.8)	0	1 (0.7)
Weight, kg						
Mean (SD)	84.95 (22.067)	73.91 (17.573)	75.53 (18.630)	72.25 (18.910)	76.91 (15.061)	75.76 (16.164)
Median (range)	87.50 (41.3–123.6)	69.70 (45.0–126.0)	72.00 (41.3–126.0)	69.00 (47.1–133.6)	75.00 (50.0–112.2)	74.00 (47.1–133.6)
Height, cm						
Mean (SD)	168.97 (9.687)	166.99 (9.225)	167.27 (9.282)	164.85 (12.687)	168.86 (9.395)	167.92 (10.352)
Median (range)	169.50 (149.0–185.4)	167.00 (147.0–192.0)	167.60 (147.0–192.0)	165.10 (140.0–193.0)	170.00 (148.0–188.0)	168.00 (140.0–193.0)
Baseline ECOG score, n (%)						
0	10 (47.6)	34 (27.9)	44 (30.8)	19 (52.8)	37 (33.9)	56 (38.6)
1	11 (52.4)	75 (61.5)	86 (60.1)	17 (47.2)	64 (58.7)	81 (55.9)
2	0	13 (10.7)	13 (9.1)	0	8 (7.3)	8 (5.5)

Baseline Characteristic	0.4 mg/kg Q1W SC			0.8 mg/kg Q2W SC		
	Phase 1 (N = 21)	Phase 2 Cohort A (N = 122)	Total (N = 143)	Phase 1 (N = 36)	Phase 2 Cohort C (N = 109)	Total (N = 145)
Disease Characteristics^b						
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n (%)						
IgG	9 (42.9)	67 (54.9)	76 (53.1)	12 (33.3)	65 (59.6)	77 (53.1)
IgA	4 (19.0)	19 (15.6)	23 (16.1)	7 (19.4)	19 (17.4)	26 (17.9)
IgM	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0	0	0
IgD	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.4)
IgE	0	0	0	0	0	0
Light chain	7 (33.3)	35 (28.7)	42 (29.4)	14 (38.9)	24 (22.0)	38 (26.2)
• Kappa	3 (14.3)	17 (13.9)	20 (14.0)	4 (11.1)	11 (10.1)	15 (10.3)
• Lambda	2 (9.5)	17 (13.9)	19 (13.3)	8 (22.2)	9 (8.3)	17 (11.7)
• FLC-Kappa ^c	1 (4.8)	1 (0.8)	2 (1.4)	1 (2.8)	3 (2.8)	4 (2.8)
• FLC-Lambda ^d	1 (4.8)	0	1 (0.7)	1 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.4)
Biclonal	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (5.6)	0	2 (1.4)
Negative immunofixation	0	0	0	0	0	0
Type of measurable disease per IMWG, n (%)						
Serum only	7 (33.3)	53 (43.4)	60 (42.0)	11 (30.6)	60 (55.0)	71 (49.0)
Serum and urine	2 (9.5)	21 (17.2)	23 (16.1)	3 (8.3)	9 (8.3)	12 (8.3)
Urine only	3 (14.3)	17 (13.9)	20 (14.0)	6 (16.7)	15 (13.8)	21 (14.5)
Serum FLC	6 (28.6)	30 (24.6)	36 (25.2)	13 (36.1)	25 (22.9)	38 (26.2)
Not evaluable	3 (14.3)	1 (0.8)	4 (2.8)	3 (8.3)	0	3 (2.1)
ISS Staging ^e , n (%)						
Stage I	11 (52.4)	51 (41.8)	62 (43.4)	17 (48.6)	47 (43.1)	64 (44.4)
Stage II	6 (28.6)	47 (38.5)	53 (37.1)	11 (31.4)	34 (31.2)	45 (31.3)
Stage III	4 (19.0)	24 (19.7)	28 (19.6)	7 (20.0)	28 (25.7)	35 (24.3)
R-ISS Staging ^f , n (%)						
Stage I	6 (31.6%)	21 (17.6%)	27 (19.6%)	11 (31.4%)	22 (21.4%)	33 (23.9%)
Stage II	11 (57.9%)	86 (72.3%)	97 (70.3%)	21 (60.0%)	65 (63.1%)	86 (62.3%)
Stage III	2 (10.5%)	12 (10.1%)	14 (10.1%)	3 (8.6%)	16 (15.5%)	19 (13.8%)
Time from MM diagnosis to first dose, years						
Mean (SD)	6.02 (2.46)	7.43 (3.82)	7.22 (3.68)	6.90 (4.58)	7.54 (4.76)	7.38 (4.71)
Median (range)	5.62 (2.0–11.2)	7.08 (1.4–20.8)	6.69 (1.4–20.8)	6.02 (0.8–21.3)	6.45 (1.1–25.4)	6.38 (0.8–25.4)
Number of lytic bone lesions, n (%)						
None	4 (19.0%)	19 (15.6%)	23 (16.1%)	7 (19.4%)	20 (18.7%)	27 (18.9%)
1 to 3	7 (33.3%)	16 (13.1%)	23 (16.1%)	12 (33.3%)	19 (17.8%)	31 (21.7%)
4 to 10	5 (23.8%)	41 (33.6%)	46 (32.2%)	12 (33.3%)	22 (20.6%)	34 (23.8%)
>10	5 (23.8%)	46 (37.7%)	51 (35.7%)	5 (13.9%)	46 (43.0%)	51 (35.7%)
Number of extramedullary plasmacytomas, n (%)						
0	12 (57.1%)	98 (80.3%)	110 (76.9%)	25 (69.4%)	83 (76.1%)	108 (74.5%)
≥1	9 (42.9%)	24 (19.7%)	33 (23.1%)	11 (30.6%)	26 (23.9%)	37 (25.5%)

Baseline Characteristic	0.4 mg/kg Q1W SC			0.8 mg/kg Q2W SC		
	Phase 1 (N = 21)	Phase 2 Cohort A (N = 122)	Total (N = 143)	Phase 1 (N = 36)	Phase 2 Cohort C (N = 109)	Total (N = 145)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/ aspirate ^g						
<5	11 (55.0%)	43 (36.4%)	54 (39.1%)	11 (32.4%)	26 (24.3%)	37 (26.2%)
≥5 to <30	5 (25.0%)	47 (39.8%)	52 (37.7%)	11 (32.4%)	35 (32.7%)	46 (32.6%)
>30 to <60	1 (5.0%)	14 (11.9%)	15 (10.9%)	7 (20.6%)	19 (17.8%)	26 (18.4%)
≥60	3 (15.0%)	14 (11.9%)	17 (12.3%)	5 (14.7%)	27 (25.2%)	32 (22.7%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy						
<5	5 (35.7%)	7 (23.3%)	12 (27.3%)	10 (37.0%)	11 (19.3%)	21 (25.0%)
≥5 to <30	5 (35.7%)	11 (36.7%)	16 (36.4%)	8 (29.6%)	13 (22.8%)	21 (25.0%)
>30 to <60	1 (7.1%)	4 (13.3%)	5 (11.4%)	6 (22.2%)	13 (22.8%)	19 (22.6%)
≥60	3 (21.4%)	8 (26.7%)	11 (25.0%)	3 (11.1%)	20 (35.1%)	23 (27.4%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate						
<5	11 (55.0%)	46 (39.7%)	57 (41.9%)	11 (35.5%)	31 (30.7%)	42 (31.8%)
≥5 to <30	6 (30.0%)	47 (40.5%)	53 (39.0%)	10 (32.3%)	42 (41.6%)	52 (39.4%)
>30 to <60	2 (10.0%)	12 (10.3%)	14 (10.3%)	7 (22.6%)	14 (13.9%)	21 (15.9%)
≥60	1 (5.0%)	11 (9.5%)	12 (8.8%)	3 (9.7%)	14 (13.9%)	17 (12.9%)
Cytogenetic risk, n (%)						
Standard risk	18 (94.7%)	73 (64.6%)	91 (68.9%)	28 (82.4%)	63 (67.0%)	91 (71.1%)
High risk	1 (5.3%)	40 (35.4%)	41 (31.1%)	6 (17.6%)	31 (33.0%)	37 (28.9%)
• del(17p)	0	29 (25.7%)	29 (22.0%)	4 (11.8%)	21 (22.3%)	25 (19.5%)
• t(4;14)	1 (5.3%)	11 (9.7%)	12 (9.1%)	3 (8.8%)	11 (11.7%)	14 (10.9%)
• t(14;16)	0	5 (4.4%)	5 (3.8%)	0	6 (6.4%)	6 (4.7%)
Bone marrow cellularity biopsy, (%)						
Hypercellular	4 (26.7%)	10 (31.3%)	14 (29.8%)	8 (28.6%)	16 (34.0%)	24 (32.0%)
Normocellular	7 (46.7%)	7 (21.9%)	14 (29.8%)	13 (46.4%)	17 (36.2%)	30 (40.0%)
Hypocellular	2 (13.3%)	7 (21.9%)	9 (19.1%)	2 (7.1%)	5 (10.6%)	7 (9.3%)
Indeterminate	2 (13.3%)	8 (25.0%)	10 (21.3%)	5 (17.9%)	9 (19.1%)	14 (18.7%)
Tumor GPRC5D expression						
Mean (SD)	87.52 (11.64)	96.65 (4.79)	95.43 (6.84)	86.26 (11.69)	95.11 (7.70)	93.08 (9.48)
Median (range)	92.80 (61.9–98.7)	98.50 (74.7–100.0)	98.10 (61.9–100.0)	89.65 (48.7–98.7)	98.15 (55.4–100.0)	96.60 (48.7–100.0)

^a N values for each parameter reflect non-missing values.

^b Percentages were calculated with the number of patients in the All Treated Analysis Set as denominator.

^c Includes patients without a positive immunofixation, but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.

^d Includes patients without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.

^e ISS staging was derived based on serum β2-microglobulin and albumin.

^f R-ISS was derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin, genetic risk, and the level of LDH level.

^g Maximum value from bone marrow biopsy or bone marrow aspirate was selected if both the results were available.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **FLC:** free light chain; **Ig:** immunoglobulin; **GPRC5D:** G protein-coupled receptor class C group 5 member D; **IMWG:** International Myeloma Working Group; **ISS:** International Staging System; **LDH:** lactate dehydrogenase; **MM:** multiple myeloma; **Q1W:** weekly; **Q2W:** every two weeks; **R-ISS:** Revised International Staging System; **SC:** subcutaneous; **SD:** standard deviation.

Liite 4. MonumenTAL-1-tutkimuksen terveyteen liittyvä elämänlaatu EORTC QLQ-C30-elämänlaatumittarin Global Health Status (GHS) osalla sekä EQ-5D-5L- ja PGI-S-mittareilla mitattuna potilasryhmässä, joka sai talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein.

Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto

	Lähtötilanne	Sykli 1	Sykli 3	Sykli 5	Sykli 7	Sykli 9	Sykli 11	Sykli 13	Sykli 15
EORTC CLC-Q30 GHS ^a									
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
EQ-5D-5L ^b									
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
PGI-S ^c									
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██

^a Mittarin arvot välillä 0–100, jossa suurempi luku on parempi.

^b Mittarin arvot välillä 0–1, jossa suurempi luku on parempi.

^c Mittarin arvot välillä 1–5, jossa pienempi.

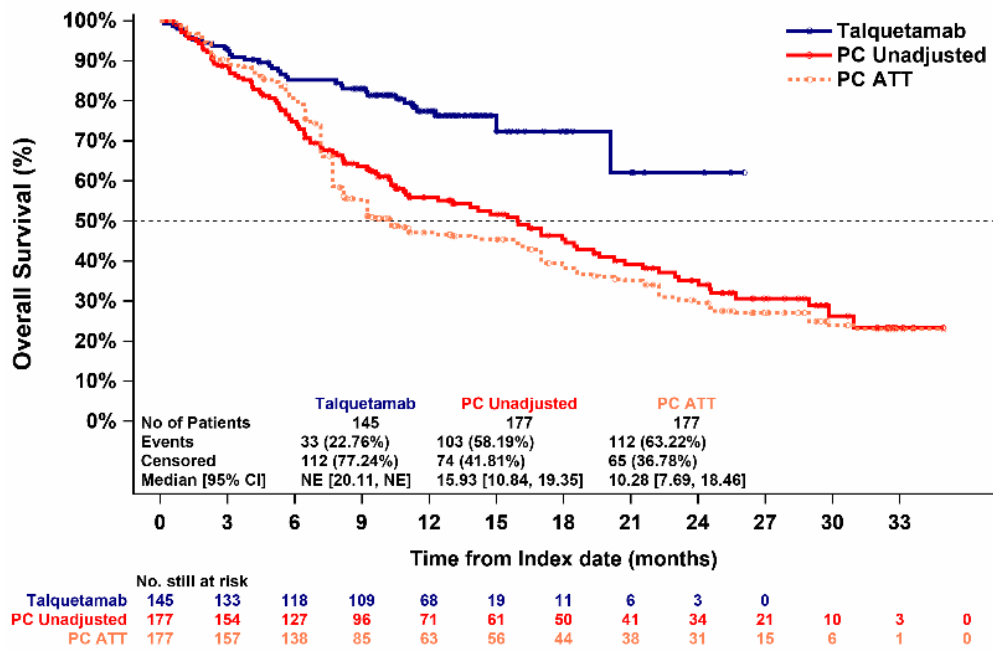
Liite 5. Yhteenveto myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen tuloksista verratessa talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein saaneita potilaita vertailuhoitoihin. Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto

	ORR	≥ CR	≥ VGPR	DOR	PFS	TTNT	OS
MonumenTAL-1 (n = 145)							
Painottamaton	71,72 %	38,62 %	60,69 %	NE kk	14,16 kk	13,27 kk	NE kk
LocoMMotion/MoMMent (n = 177)							
Painottamaton	37,3 %	0,6 %	15,8 %	9,00 kk	5,09 kk	6,01 kk	15,93 kk
ATT-painotettu	27,3 %	0,4 %	12,0 %	9,00 kk	4,07 kk	4,47 kk	10,28 kk
Painottamaton vertailu, RR/HR (95 %-n LV) ^a	RR 1,92 (1,41–2,62)	RR 68,36 (9,46–493,81)	sRR 3,84 (2,51–5,87)	HR 0,45 (0,27–0,75)	HR 0,49 (0,36–0,67)	HR 0,48 (0,36–0,64)	HR 0,44 (0,30–0,66)
IPTW ATT-painotettu vertailu, RR/HR (95 %-n LV) ^a	RR 2,62 (1,86–3,69)	RR 101,14 (9,19–1 113,06)	RR 5,04 (3,14–8,09)	HR 0,43 (0,26–0,72)	HR 0,40 (0,29–0,56)	HR 0,39 (0,29–0,54)	HR 0,37 (0,23–0,60)
██████████							
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

ATT: Keskimääräinen käsittelyvaikutus altistuneilla (Average Treatment effect on the Treated); **≥ CR:** Vähintään täydellinen vaste; **DOR:** Vasteen kesto; **HR:** Riskiteheysuhde; **IPTW:** Hoidon käännteistodennäköisyyspainotus (Inverse Probability of Treatment Weighting) ;**LV:** Luottamusväli; **NE:** Ei arvioitavissa (Not Estimable); **ORR:** Kokonaisvasteosuus; **OS:** Kokonaiselossaoloaika; **PFS:** Elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **RR:** Vastesuhde (Response ratio); **TTNT:** Aika seuraavaan hoitoon; **≥ VGPR:** Vähintään osittainen vaste.

^a Verrattuna talketamabi-hoitoa 0,8 mg/kg kahden viikon välein saaneisiin potilaisiin.

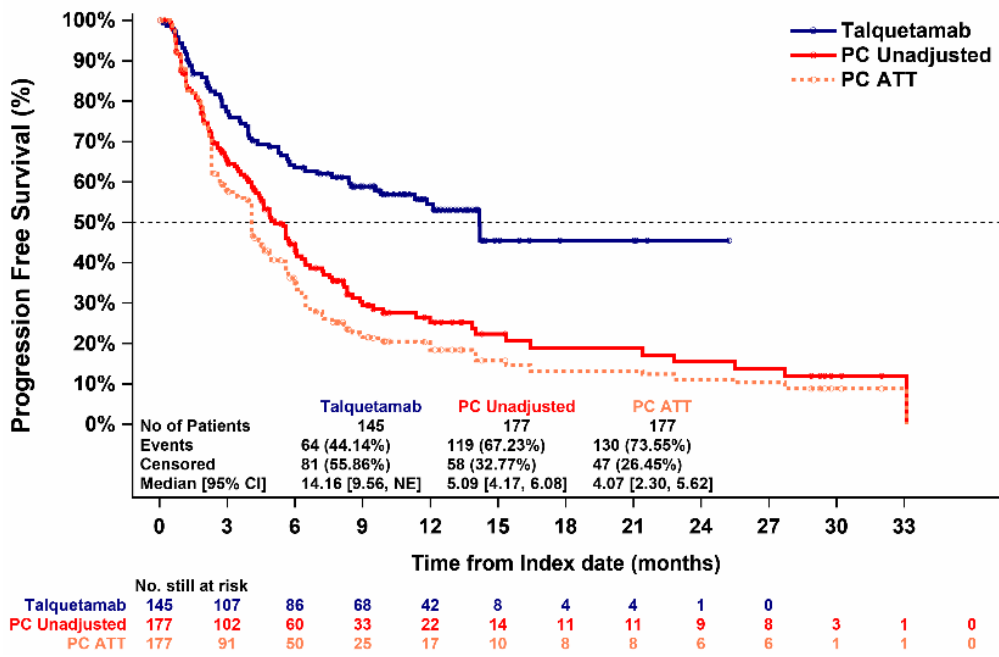
Liite 6. Myyntiluvan haltijan toteuttamien epäsuorien vertailujen Kaplan-Meier-käyrät. Lähde: Myyntiluvan haltijan aineisto



0.8 mg/kg Q2W SC cohort



Liitekuvio 6a. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrät talketamabin, [REDACTED] ja lääkärin valitsemien hoitojen epäsuorista vertailuista ennen ja jälkeen painotuksen.



0.8 mg/kg Q2W SC cohort



Liitekuvio 6b. Elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrät talketamabin, [REDACTED] ja lääkärin valitsemien hoitojen epäsuorista vertailuista ennen ja jälkeen painotuksen.

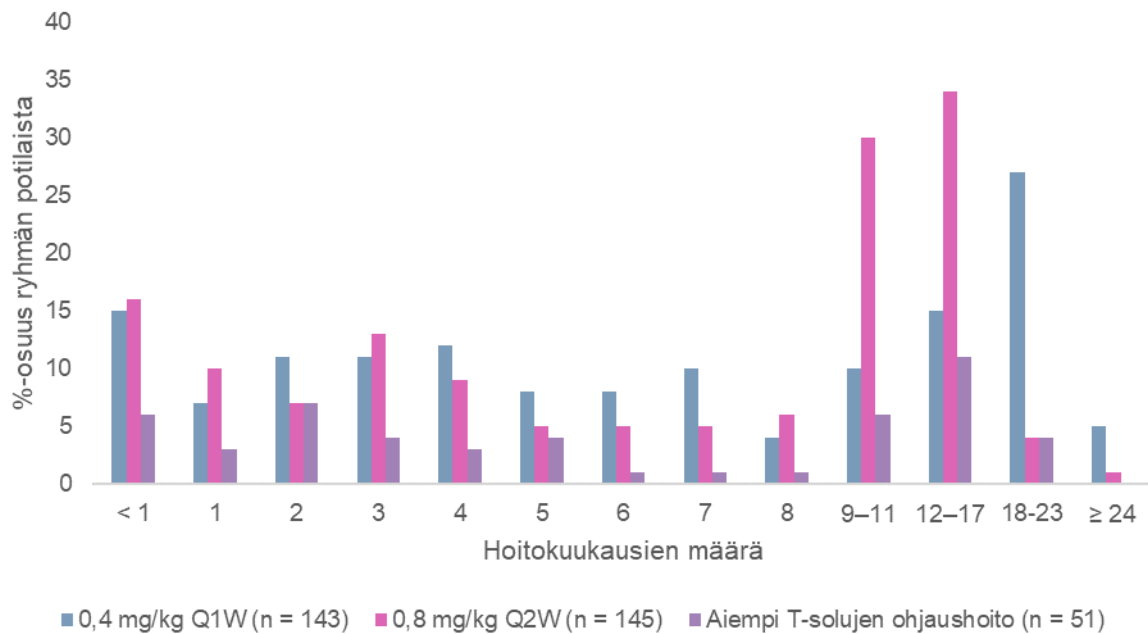
Liite 7. Talketamabi-hoidolle altistuminen MonumenTAL-1-tutkimuksessa.

Liitetaulukko 7a. altistutuminen hoitokuukausittain eri potilasryhmissä MonumenTAL-1-tutkimuksessa (16, taulukko 40).

	0,4 mg/kg Q1W (n = 143) n (% potilaista)	0,8 mg/kg Q2W (n = 145) n (% potilaista)	Aiempi T-solujen ohjaushoito (n = 51) n (% potilaista)	Yhteensä (n = 339) n (% potilaista)
Hoidettujen potilaiden jakauma kuukausitasolla, kuukautta				
≥ 1	128 (89,5)	129 (89,0)	45 (88,2)	302 (89,1)
≥ 2	121 (84,6)	119 (82,1)	42 (82,4)	282 (83,2)
≥ 3	110 (76,9)	112 (77,2)	35 (68,6)	257 (75,8)
≥ 4	99 (69,2)	99 (68,3)	31 (60,8)	229 (67,6)
≥ 5	87 (60,8)	90 (62,1)	28 (54,9)	205 (60,5)
≥ 6	79 (55,2)	85 (58,6)	24 (47,1)	188 (55,5)
≥ 7	71 (49,7)	80 (55,2)	23 (45,1)	174 (51,3)
≥ 8	61 (42,7)	75 (51,7)	22 (43,1)	158 (46,6)
≥ 9	57 (39,9)	69 (47,6)	21 (41,2)	147 (43,4)
≥ 12	47 (32,9)	39 (26,9)	15 (29,4)	101 (29,8)
≥ 18	32 (22,4)	5 (3,4)	4 (7,8)	41 (12,1)
≥ 24	5 (3,5)	1 (0,7)	0	6 (1,8)
Saatujen hoitokuukausien määrä, kuukautta				
< 1	15 (10,5)	16 (11,0)	6 (11,8)	37 (10,9)
1	7 (4,9)	10 (6,9)	3 (5,9)	20 (5,9)
2	11 (7,7)	7 (4,8)	7 (13,7)	25 (7,4)
3	11 (7,7)	13 (9,0)	4 (7,8)	28 (8,3)
4	12 (8,4)	9 (6,2)	3 (5,9)	24 (7,1)
5	8 (5,6)	5 (3,4)	4 (7,8)	17 (5,0)
6	8 (5,6)	5 (3,4)	1 (2,0)	14 (4,1)
7	10 (7,0)	5 (3,4)	1 (2,0)	16 (4,7)
8	4 (2,8)	6 (4,1)	1 (2,0)	11 (3,2)
9–11	10 (7,0)	30 (20,7)	6 (11,8)	46 (13,6)
12–17	15 (10,5)	34 (23,4)	11 (21,6)	60 (17,7)
18–23	27 (18,9)	4 (2,8)	4 (7,8)	35 (10,3)
≥ 24	5 (3,5)	1 (0,7)	0	6 (1,8)

Q1W: Yhden viikon välein; **Q2W:** Kahden viikon välein.

Altistus talketamabi-hoidolle



Liitekuvio 7b. MonumenTAL-1-tutkimuksen valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella talketamabi-hoitoa saaneiden potilasryhmien hoitokuukausien jakauma (16, taulukko 40).

Liite 8. Talketamabi-hoidon haittatapahtumat MonumenTAL-1-tutkimuksessa.

Liitetaulukko 8a. MonumenTAL-1-tutkimuksen aikana ilmaantuneet haittatapahtumat potilasryhmillä, jotka saivat talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla ihon alle annettuna (tiedonkeruun katkaisu 17.1.2023) (16, taulukko 42).

Haittatapahtuma ^a	SC					IV	Yhteensä
	0,4 mg/kg Q1W (n = 143) n (%)	0,8 mg/kg Q2W (n = 145) n (%)	Non-RP2D (<RP2D) (n = 22) n (%)	Non-RP2D (>RP2D) (n = 38) n (%)	Aiempi T-soluja uudelleen ohjaava hoito (n = 51) n (5)	i.v. annostelua saaneet (n = 102) n (%)	Kaikki yhteensä (n = 501) n (%)
Subjects with 1 or more TEAEs	143 (100.0)	145 (100.0)	22 (100.0)	38 (100.0)	51 (100.0)	102 (100.0)	501 (100.0)
Nervous system disorders	122 (85.3)	120 (82.8)	15 (68.2)	34 (89.5)	42 (82.4)	70 (68.6)	403 (80.4)
Dysgeusia	72 (50.3)	71 (49.0)	6 (27.3)	29 (76.3)	31 (60.8)	38 (37.3)	247 (49.3)
Headache	27 (18.9)	30 (20.7)	7 (31.8)	6 (15.8)	10 (19.6)	36 (35.3)	116 (23.2)
Ageusia	28 (19.6)	30 (20.7)	1 (4.5)	2 (5.3)	6 (11.8)	0	67 (13.4)
Blood and lymphatic system disorders	97 (67.8)	109(75.2)	17 (77.3)	31 (81.6)	40 (78.4)	87 (85.3)	381 (76.0)
Anaemia	64 (44.8)	66 (45.5)	12 (54.5)	18 (47.4)	25 (49.0)	59 (57.8)	244 (48.7)
Neutropenia	50 (35.0)	41 (28.3)	12 (54.5)	19 (50.0)	28 (54.9)	47 (46.1)	197 (39.3)
Lymphopenia	40 (28.0)	42 (29.0)	1 (4.5)	17 (44.7)	9 (17.6)	53 (52.0)	162 (32.3)
Thrombocytopenia	39 (27.3)	43 (29.7)	7 (31.8)	14 (36.8)	19 (37.3)	35 (34.3)	157 (31.3)
Leukopenia	23 (16.1)	27 (18.6)	3 (13.6)	13 (34.2)	12 (23.5)	38 (37.3)	116 (23.2)
Gastrointestinal disorders	104 (72.7)	116 (80.0)	13 (59.1)	33 (86.8)	47 (92.2)	66 (64.7)	379 (75.6)
Dry mouth	38 (26.6)	58 (40.0)	2 (9.1)	19 (50.0)	26 (51.0)	8 (7.8)	151 (30.1)
Diarrhoea	36 (25.2)	40 (27.6)	4 (18.2)	17 (44.7)	8 (15.7)	30 (29.4)	135 (26.9)
Nausea	29 (20.3)	26 (17.9)	6 (27.3)	13 (34.2)	9 (17.6)	24 (23.5)	107 (21.4)
Dysphagia	34 (23.8)	36 (24.8)	2 (9.1)	11 (28.9)	12 (23.5)	6 (5.9)	101 (20.2)
Constipation	23 (16.1)	26 (17.9)	6 (27.3)	6 (15.8)	12 (23.5)	18 (17.6)	91 (18.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	117 (81.8)	120 (82.8)	10 (45.5)	32 (84.2)	45 (88.2)	42 (41.2)	366 (73.1)
Dry skin	32 (22.4)	48 (33.1)	2 (9.1)	12 (31.6)	17 (33.3)	5 (4.9)	116 (23.2)
Nail disorder	32 (22.4)	31 (21.4)	3 (13.6)	13 (34.2)	14 (27.5)	11 (10.8)	104 (20.8)
Pruritus	31 (21.7)	32 (22.1)	2 (9.1)	11 (28.9)	16 (31.4)	12 (11.8)	104 (20.8)

Haittatapahtuma ^a	SC					IV	Yhteensä
	0,4 mg/kg Q1W (n = 143) n (%)	0,8 mg/kg Q2W (n = 145) n (%)	Non-RP2D (<RP2D) (n = 22) n (%)	Non-RP2D (>RP2D) (n = 38) n (%)	Aiempi T-soluja uudelleen ohjaava hoito (n = 51) n (5)	i.v. annostelua saaneet (n = 102) n (%)	Kaikki yhteensä (n = 501) n (%)
Rash	31 (21.7)	21 (14.5)	3 (13.6)	6 (15.8)	10 (19.6)	12 (11.8)	83 (16.6)
General disorders and administration site conditions	110 (76.9)	94 (64.8)	15 (68.2)	29 (76.3)	44 (86.3)	73 (71.6)	365 (72.9)
Pyrexia	56 (39.2)	40 (27.6)	7 (31.8)	14 (36.8)	16 (31.4)	35 (34.3)	168 (33.5)
Fatigue	35 (24.5)	40 (27.6)	6 (27.3)	13 (34.2)	23 (45.1)	39 (38.2)	156 (31.1)
Asthenia	39 (27.3)	16 (11.0)	4 (18.2)	4 (10.5)	5 (9.8)	5 (4.9)	73 (14.6)
Immune system disorders	114 (79.7)	109 (75.2)	9 (40.9)	32 (84.2)	39 (76.5)	50 (49.0)	353 (70.5)
Cytokine release syndrome	113 (79.0)	108 (74.5)	9 (40.9)	32 (84.2)	39 (76.5)	50 (49.0)	351 (70.1)
Metabolism and nutrition disorders	77 (53.8)	97 (66.9)	14 (63.6)	26 (68.4)	29 (56.9)	66 (64.7)	309 (61.7)
Decreased appetite	27 (18.9)	38 (26.2)	6 (27.3)	5 (13.2)	11 (21.6)	15 (14.7)	102 (20.4)
Hypokalaemia	19 (13.3)	30 (20.7)	2 (9.1)	7 (18.4)	6 (11.8)	13 (12.7)	77 (15.4)
Infections and infestations	84 (58.7)	96 (66.2)	11 (50.0)	23(60.5)	37 (72.5)	44 (43.1)	295 (58.9)
COVID-19	15 (10.5)	34 (23.4)	0	6 (15.8)	6 (11.8)	4 (3.9)	65 (13.0)
Investigations	86 (60.1)	91 (62.8)	8 (36.4)	24 (63.2)	27 (52.9)	46 (45.1)	282 (56.3)
Weight decreased	59 (41.3)	60 (41.4)	3 (13.6)	13 (34.2)	15 (29.4)	12 (11.8)	162 (32.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	61 (42.7)	62 (42.8)	6 (27.3)	21 (55.3)	28 (54.9)	57 (55.9)	235 (46.9)
Cough	28 (19.6)	28 (19.3)	2 (9.1)	8 (21.1)	16 (31.4)	37 (36.3)	119 (23.8)

SC: Subcutaneous, IV: Intravenous; TEAE: treatment-emergent adverse event; CRS: cytokine release syndrome.

^a MedDRA system organ class / preferred term

Note: RP2D includes Phase 1 RP2D treatment groups, Phase 2 Cohort A and Phase 2 Cohort C.

Note: IV includes all IV treatment groups; Non-RP2D(<RP2D) includes 5 ug/kg weekly, 15 ug/kg weekly, 45 ug/kg weekly and 135 ug/kg weekly treatment groups; Non-RP2D(>RP2D) includes 800 ug/kg weekly, 1200 ug/kg bi-weekly and 1600 ug/kg monthly treatment groups; Prior T cell exposures at RP2Ds includes Phase 1 RP2D 400 ug/kg weekly with prior CART or prior bispecific, Phase 1 RP2D 800 ug/kg biweekly with prior CART or prior bispecific and Phase 2 Cohort B treatment groups.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

Note: Percentages calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator. Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

Liitetaulukko 8b. MonumenTAL-1-tutkimuksessa talketamabi-hoitoon liittyneet haittatapahtumat potilasryhmillä, jotka saivat talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvetodon mukaisilla annoksilla ihon alle (tiedonkeruun katkaisu 16.05.2022) (16, taulukko 43).

		0,4 mg/kg Q1W tai 0,8 mg/kg Q2W annostelu (N=339) n (%)			0,4 mg/kg Q1W annostelu (N=186) n (%)		0,8 mg/kg Q2W annostelu (N=153) n (%)	
System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency (all grades)	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Very common	70 (20.6)	5 (1.5)	48 (25.8)	2 (1.1)	22 (14.4)	3 (2.0)
	COVID-19	Very common	38 (11.2)	9 (2.7)	20 (10.8)	4 (2.2)	18 (11.8)	5 (3.3)
	Bacterial infection	Very common	36 (10.6)	9 (2.7)	19 (10.2)	3 (1.6)	17 (11.1)	6 (3.9)
	Fungal infection	Very common	34 (10.0)	1 (0.3)	23 (12.4)	1 (0.5)	11 (7.2)	0
	Pneumonia	Common	20 (5.9)	10 (2.9)	12 (6.5)	8 (4.3)	8 (5.2)	2 (1.3)
	Viral infection	Common	19 (5.6)	6 (1.8)	11 (5.9)	4 (2.2)	8 (5.2)	2 (1.3)
	Sepsis	Common	15 (4.4)	13 (3.8)	10 (5.4)	8 (4.3)	5 (3.3)	5 (3.3)
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Very common	144 (42.5)	94 (27.7)	82 (44.1)	56 (30.1)	62 (40.5)	38 (24.8)
	Neutropenia	Very common	116 (34.2)	101 (29.8)	70 (37.6)	65 (34.9)	46 (30.1)	36 (23.5)
	Thrombocytopenia	Very common	96 (28.3)	67 (19.8)	54 (29.0)	42 (22.6)	42 (27.5)	25 (16.3)
	Lymphopenia	Very common	86 (25.4)	81 (23.9)	47 (25.3)	43 (23.1)	39 (25.5)	38 (24.8)
	Leukopenia	Very common	57 (16.8)	36 (10.6)	34 (18.3)	18 (9.7)	23 (15.0)	18 (11.8)
Immune system disorders	Cytokine release syndrome	Very common	257 (75.8)	5 (1.5)	146 (78.5)	4 (2.2)	111 (72.5)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Very common	64 (18.9)	4 (1.2)	33 (17.7)	2 (1.1)	31 (20.3)	2 (1.3)
	Hypokalaemia	Very common	52 (15.3)	10 (2.9)	24 (12.9)	3 (1.6)	28 (18.3)	7 (4.6)
	Hypophosphataemia	Very common	46 (13.6)	20 (5.9)	24 (12.9)	10 (5.4)	22 (14.4)	10 (6.5)
Nervous system disorders	Dysgeusia	Very common	238 (70.2)	0	133 (71.5)	0	105 (68.6)	0
	Headache	Very common	63 (18.6)	2 (0.6)	35 (18.8)	1 (0.5)	28 (18.3)	1 (0.7)
	Encephalopathy	Common	30 (8.8)	0	19 (10.2)	0	11 (7.2)	0
	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	Common	25 (9.4)	4 (1.5)	14 (9.0)	2 (1.3)	11 (10.1)	2 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Very common	57 (16.8)	0	35 (18.8)	0	22 (14.4)	0
	Dyspnoea	Very common	36 (10.6)	5 (1.5)	22 (11.8)	0	14 (9.2)	5 (3.3)
	Oral Pain	Very common	34 (10.0)	0	19 (10.2)	0	15 (9.8)	0

		0,4 mg/kg Q1W tai 0,8 mg/kg Q2W annostelu (N=339) n (%)			0,4 mg/kg Q1W annostelu (N=186) n (%)		0,8 mg/kg Q2W annostelu (N=153) n (%)	
System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency (all grades)	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Very common	114 (33.6)	0	56 (30.1)	0	58 (37.9)	0
	Dysphagia	Very common	79 (23.3)	3 (0.9)	45 (24.2)	0	34 (22.2)	3 (2.0)
	Diarrhoea	Very common	72 (21.2)	3 (0.9)	40 (21.5)	3 (1.6)	32 (20.9)	0
	Stomatitis	Very common	62 (18.3)	4 (1.2)	40 (21.5)	3 (1.6)	22 (14.4)	1 (0.7)
	Nausea	Very common	58 (17.1)	0	33 (17.7)	0	25 (16.3)	0
	Constipation	Very common	54 (15.9)	0	33 (17.7)	0	21 (13.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Nail disorder	Very common	168 (49.6)	0	102 (54.8)	0	66 (43.1)	0
	Skin disorder	Very common	139 (41.0)	1 (0.3)	73 (39.2)	0	66 (43.1)	1 (0.7)
	Rash	Very common	127 (37.5)	12 (3.5)	84 (45.2)	4 (2.2)	43 (28.1)	8 (5.2)
	Xerosis	Very common	101 (29.8)	0	51 (27.4)	0	50 (32.7)	0
	Pruritus	Very common	66 (19.5)	1 (0.3)	40 (21.5)	0	26 (17.0)	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	Very common	146 (43.1)	11 (3.2)	90 (48.4)	7 (3.8)	56 (36.6)	4 (2.6)
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Very common	124 (36.6)	12 (3.5)	79 (42.5)	9 (4.8)	45 (29.4)	3 (2.0)
	Pyrexia	Very common	102 (30.1)	5 (1.5)	65 (34.9)	4 (2.2)	37 (24.2)	1 (0.7)
	Pain	Very common	60 (17.7)	6 (1.8)	38 (20.4)	5 (2.7)	22 (14.4)	1 (0.7)
	Oedema	Very common	49 (14.5)	0	26 (14.0)	0	23 (15.0)	0
	Injection site reaction	Very common	44 (13.0)	0	30 (16.1)	0	14 (9.2)	0
Investigations	Weight decreased	Very common	119 (35.1)	5 (1.5)	68 (36.6)	3 (1.6)	51 (33.3)	2 (1.3)
	Transaminase elevation	Very common	42 (12.4)	11 (3.2)	20 (10.8)	5 (2.7)	22 (14.4)	6 (3.9)

RP2D: recommended phase 2 dose; **CRS:** cytokine release syndrome; **ICANS:** immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

RP2D includes Phase 1 RP2D treatment group and Phase 2 cohorts A, B and C.

Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

Note: ICANS were only collected for phase 2. Denominators are based on number of subjects in Phase 2: 156 in the 400 ug/kg weekly group and 109 in the 800 ug/kg Bi-weekly group.

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$)

Liitetaulukko 8c. MonumentAL-1-tutkimuksen aikana ilmaantuneet vakavat haittatapahtumat (SAE) potilasryhmillä, jotka saivat talketamabi-hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisilla annoksilla ihon alle annettuna (16, taulukko 44).

	SC					IV	Total
	RP2D (400 ug/kg weekly)	RP2D (800 ug/kg Bi-weekly)	Non-RP2D (<RP2D)	Non-RP2D (>RP2D)	Prior T cell exposures at RP2Ds		
Analysis set: All Treated	143	145	22	38	51	102	501
Subjects with 1 or more serious TEAEs	76 (53.1)	70 (48.3)	15 (68.2)	17 (44.7)	29 (56.9)	37 (36.3)	244 (48.7)
MedDRA system organ class / preferred term							
Infections and infestations	27 (18.9)	23 (15.9)	6 (27.3)	7 (18.4)	10 (19.6)	11 (10.8)	84 (16.8)
Pneumonia	4 (2.8)	2 (1.4)	0	2 (5.3)	2 (3.9)	4 (3.9)	14 (2.8)
COVID-19	2 (1.4)	5 (3.4)	0	0	0	1 (1.0)	8 (1.6)
Urinary tract infection	2 (1.4)	0	2 (9.1)	0	1 (2.0)	1 (1.0)	6 (1.2)
COVID-19 pneumonia	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)	5 (1.0)
Disseminated varicella zoster virus infection	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Escherichia sepsis	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Escherichia urinary tract infection	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Metapneumovirus infection	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Pneumococcal sepsis	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Pneumonia influenzal	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Rash pustular	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Urinary tract infection pseudomonal	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Vascular device infection	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Immune system disorders	24 (16.8)	15 (10.3)	3 (13.6)	4 (10.5)	6 (11.8)	9 (8.8)	61 (12.2)
Cytokine release syndrome	24 (16.8)	15 (10.3)	3 (13.6)	4 (10.5)	6 (11.8)	8 (7.8)	60 (12.0)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	10 (7.0)	13 (9.0)	2 (9.1)	3 (7.9)	3 (5.9)	1 (1.0)	32 (6.4)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*	5 (4.1)	4 (3.7)	-	-	1 (2.9)	-	10 (3.8)
Syncope	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	5 (1.0)
Parkinson's disease	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	11 (7.7)	8 (5.5)	0	3 (7.9)	5 (9.8)	3 (2.9)	30 (6.0)
Pyrexia	8 (5.6)	7 (4.8)	0	3 (7.9)	2 (3.9)	2 (2.0)	22 (4.4)
Pain	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.9)	0	3 (0.6)
Chills	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (0.4)
Gait disturbance	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (4.2)	6 (4.1)	0	2 (5.3)	2 (3.9)	6 (5.9)	22 (4.4)
Head injury	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Thoracic vertebral fracture	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	5 (3.5)	5 (3.4)	3 (13.6)	0	2 (3.9)	6 (5.9)	21 (4.2)
Vomiting	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (0.4)

	SC					IV	Total
	RP2D (400 ug/kg weekly)	RP2D (800 ug/kg Bi-weekly)	Non-RP2D (<RP2D)	Non-RP2D (>RP2D)	Prior T cell exposures at RP2Ds		
Noninfective sialoadenitis	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (2.8)	7 (4.8)	1 (4.5)	2 (5.3)	1 (2.0)	3 (2.9)	18 (3.6)
Bone pain	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (4.5)	1 (2.6)	1 (2.0)	2 (2.0)	7 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3.5)	6 (4.1)	1 (4.5)	1 (2.6)	1 (2.0)	3 (2.9)	17 (3.4)
Pleural effusion	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	6 (4.2)	3 (2.1)	2 (9.1)	1 (2.6)	3 (5.9)	1 (1.0)	16 (3.2)
Febrile neutropenia	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (4.5)	1 (2.6)	0	0	6 (1.2)
Neutropenia	0	0	0	0	3 (5.9)	1 (1.0)	4 (0.8)
Leukopenia	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (4.5)	3 (7.9)	1 (2.0)	4 (3.9)	14 (2.8)
Acute kidney injury	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (7.9)	1 (2.0)	1 (1.0)	7 (1.4)
Cardiac disorders	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (9.1)	1 (2.6)	1 (2.0)	3 (2.9)	12 (2.4)
Atrial fibrillation	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	1 (2.0)	0	4 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders	3 (2.1)	4 (2.8)	1 (4.5)	1 (2.6)	0	3 (2.9)	12 (2.4)
Hypercalcaemia	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (4.5)	0	0	2 (2.0)	8 (1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.4)	3 (2.1)	0	3 (7.9)	2 (3.9)	0	10 (2.0)
Cancer pain	1 (0.7)	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (0.4)
Myelodysplastic syndrome	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.7)	0	1 (4.5)	1 (2.6)	1 (2.0)	1 (1.0)	5 (1.0)
Rash maculo-papular	1 (0.7)	0	1 (4.5)	0	1 (2.0)	0	3 (0.6)
Surgical and medical procedures	4 (2.8)	0	0	0	1 (2.0)	0	5 (1.0)
Bone graft	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.2)

TEAE: treatment-emergent adverse event; **IV:** intravenous; **SC:** subcutaneous; **RP2D:** recommended Phase 2 dose; **CRS:** cytokine release syndrome.

Note: RP2D includes Phase 1 RP2D treatment groups, Phase 2 Cohort A and Phase 2 Cohort C. Note: IV includes all IV treatment groups; Non-RP2D(<RP2D) includes 5 ug/kg weekly, 15 ug/kg weekly, 45 ug/kg weekly and 135 ug/kg weekly treatment groups; Non-RP2D(>RP2D) includes 800 ug/kg weekly, 1200 ug/kg bi-weekly and 1600 ug/kg monthly treatment groups; Prior T cell exposures at RP2Ds includes Phase 1 RP2D 400 ug/kg weekly with prior CART or prior bispecific, Phase 1 RP2D 800 ug/kg biweekly with prior CART or prior bispecific and Phase 2 Cohort B treatment groups.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

* ICANS were only collected for phase 2. Denominators are based on number of subjects in Phase 2: 122 in the 400 ug/kg weekly group, 109 in the 800 ug/kg Bi-weekly group, 34 in the Prior T-cell exposures group, and 265 in the Total column.

Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

Note: Percentages calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.

Liite 9. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

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

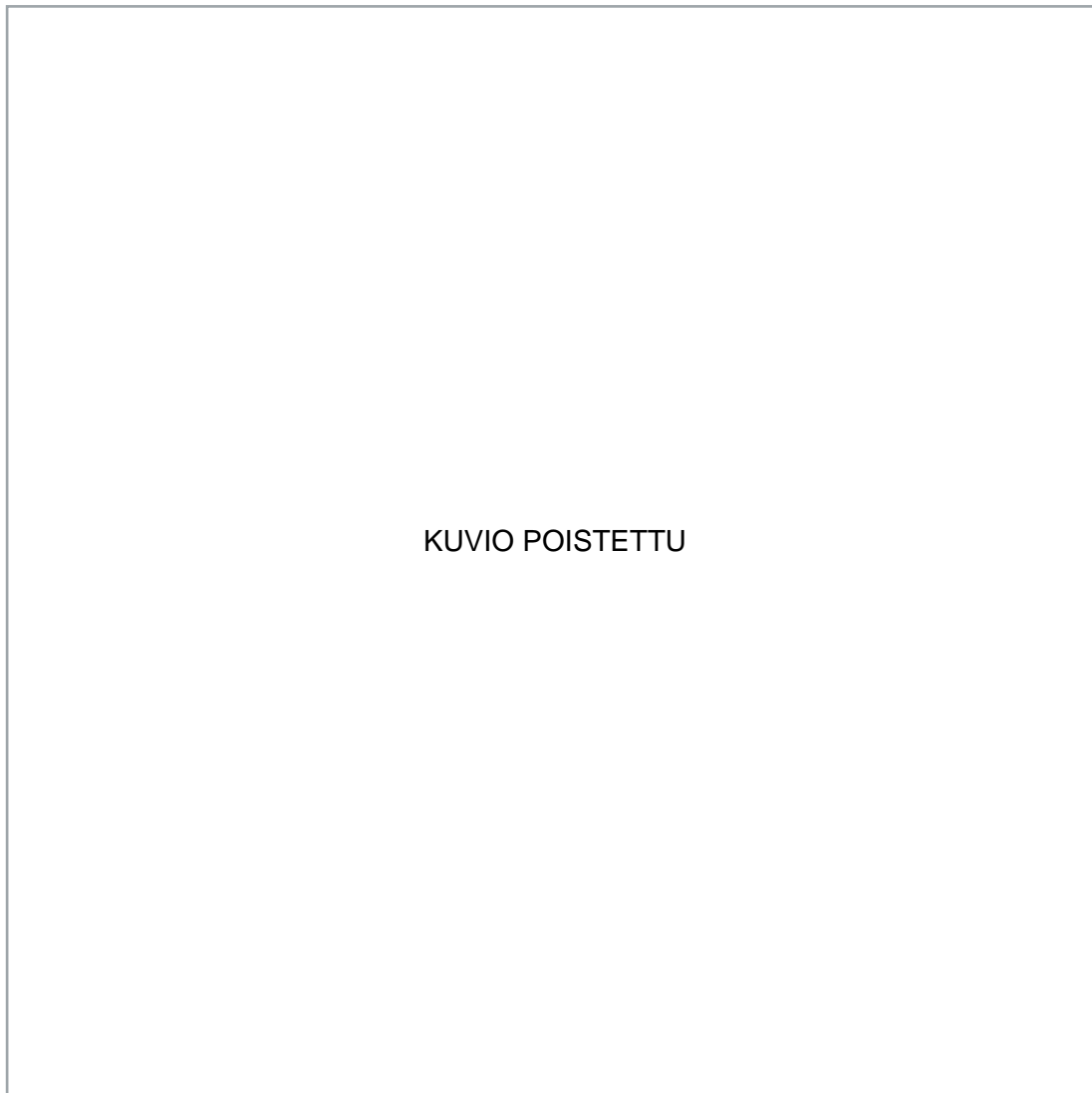
Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 9.11.2023. Hakutermit: [Talketamab OR JNJ-64407564] | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 8 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 3 tutkimusta, ja 5 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 1)
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 1)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT04634552 (MonumenTAL-1)
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 2)

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04586426 EudraCT: 2019-004124-38 RedirecTT-1 (faasi I/II)	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja ekstramedullaarinen tauti	Talketamabi + Teklistamabi Talketamabi + Teklistamabi + Daratumumabi	164	Osa 1: Annosta rajoittava toksisuus (DLT) DLT:n vakavuus Osa 2: Haittatapahtumien ja vakavien haittatapahtumien (SAE) määrä Haittatapahtumien ja vakavien haittatapahtumien (SAE) vakavuus Osa 3: Kokonaisvasteisuus (ORR)	27.06.2025
NCT05455320 EudraCT: 2021-000202-22 MonumenTAL-3 (faasi III)	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma	Talketamabi + Daratumumabi + Pomalidomidi Daratumumabi + Pomalidomidi Talketamabi + Daratumumabi	810	Aika ennen taudin etenemistä (PFS)	06.02.2026
NCT06066346 (faasi II)	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet BCMA CAR-T-soluhoidon ide-cel	Talketamabi	17	Kokonaisvasteisuus (ORR)	10/2026

Liite 10. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset
OS-tulosten ekstrapolaatiot

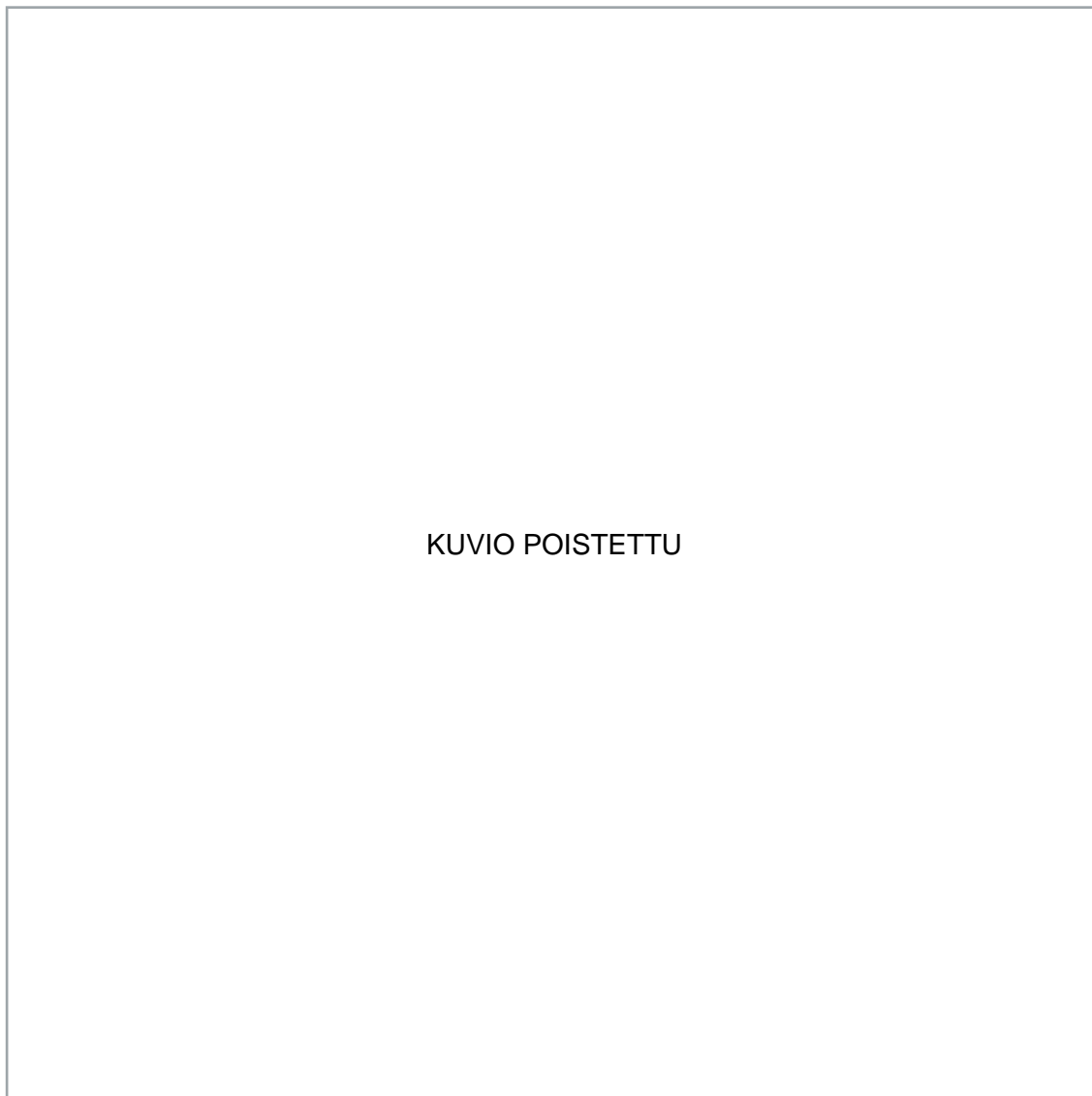


Liitekuvio 10a. OS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot talketamabihaarassa lyhyellä (yllä) ja pitkällä (alla) aikavälillä. Perusanalyysiin valittiin [REDACTED] jakauma.

Liitetaulukko 10a. Talketamabin OS-tulosten ekstrapolaatioiden tilastollisia tuloksia. Perusanalyysiin valittiin [REDACTED] jakauma.

Distribution	AIC	BIC
Weibull	[REDACTED]	[REDACTED]
Exponential	[REDACTED]	[REDACTED]
Lognormal	[REDACTED]	[REDACTED]
Loglogistic	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertz	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]
Generalised Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]

PFS-tulosten ekstrapolaatiot

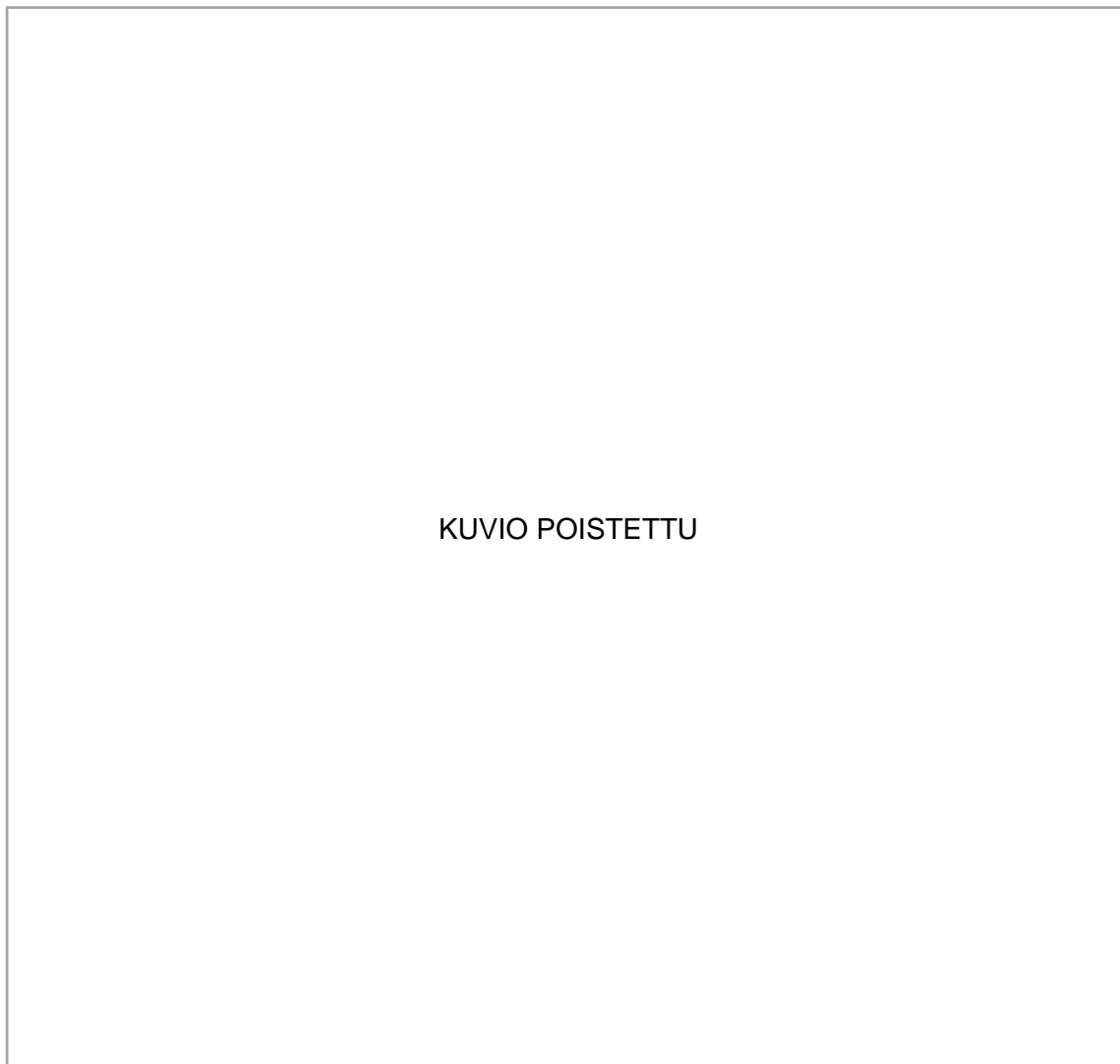


Liitekuvio 10b. PFS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot talketamabihaarassa lyhyellä (yllä) ja pitkällä (alla) aikavälillä. Perusanalyysiin valittiin [REDACTED] jakauma.

Liitetaulukko 10b. Talketamabin PFS-tulosten ekstrapolaatioiden tilastollisia tuloksia. Perusanalyysiin valittiin [REDACTED] jakauma.

Distribution	AIC	BIC
Weibull	[REDACTED]	[REDACTED]
Exponential	[REDACTED]	[REDACTED]
Lognormal	[REDACTED]	[REDACTED]
Loglogistic	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertz	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]
Generalised Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]

TTD-tulosten ekstrapolaatiot



Liitekuvio 10c. TTD-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot talketamabihaarassa lyhyellä (yllä) ja pitkällä (alla) aikavälillä. Perusanalyysiin valittiin [REDACTED] jakauma.

Liitetaulukko 10c. Talketamabin TTD-tulosten ekstrapolaatioiden tilastollisia tuloksia. Perusanalyysiin valittiin [REDACTED] jakauma.

Distribution	AIC	BIC
Weibull	[REDACTED]	[REDACTED]
Exponential	[REDACTED]	[REDACTED]
Lognormal	[REDACTED]	[REDACTED]
Loglogistic	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertz	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]
Generalised Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]

Liite 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitujen haittatapahtumien esiintymistodennäköisyyksiä, disutiliteetteja sekä yksikkökustannukset.

Taulukko 11a. Mallinnuksessa huomioitujen haittatapahtumien esiintymistodennäköisyydet.

AE (Grade 3-4 Unless Otherwise Specified)	Talquetamab – Cohort C	██████████	Physician's choice
aPTT increased	0.0%	██████████	0.0%
Anemia	27.6%	██████████	27%
AST increased	2.1%	██████████	0.0%
Asthenia and fatigue	2.1%	██████████	4.7%
CRS, Grade 1-2	73.8%	██████████	0.0%
CRS, Grade 3+	0.7%	██████████	0.0%
Diarrhea	0.7%	██████████	6.4%
Dyspnea	0.7%	██████████	0.0%
Febrile neutropenia	0.7%	██████████	4%
Gamma- glutamyltransferase increased	3.4%	██████████	0.0%
Hyperglycemia	1.4%	██████████	0.0%
Hypertension	3.4%	██████████	0.0%
Hypokalemia	5.5%	██████████	7.1%
Hyponatremia	2.1%	██████████	2.9%
Hypophosphatemia	7.6%	██████████	4.4%
Infections - Pathogen unspecified	0.0%	██████████	0.0%
Keratopathy	0.0%	██████████	0.0%
Leukopenia	12.4%	██████████	0.0%
Lymphopenia	26.9%	██████████	0.0%
Mental status changes	0.0%	██████████	0.0%
Nausea	0.0%	██████████	0.0%
Neurotoxicity, Grade 1-2	29.7%	██████████	0.0%
Neurotoxicity, Grade 3+	4.8%	██████████	0.0%
Neutropenia	22.1%	██████████	41.7%
Pneumonia	2.1%	██████████	9%
Pyrexia	1.4%	██████████	0.0%
Sepsis	0.7%	██████████	0.0%
Thrombocytopenia	18.6%	██████████	20.7%
Source	MonumenTAL-1	██████████	Pd grade 3+ (Imnovid SmPC)

AE: adverse event; **AST:** aspartate aminotransferase; **CRS:** cytokine release syndrome; **d:** dexamethasone; **P:** pomalidomide

Taulukko 11b. Mallinnuksessa käytettyjä haittatapahtumien kestoja ja disutiliteetteja.

AE	QALY decrement	Decrement Source	Duration of AE (Days)	Duration Source	QALY loss per event
aPTT increased	-0.0700	Assumed lowest in range, Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	7.00	Placeholder	-0.0013
Anemia	-0.3100	Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	22.88	MonumenTal-1	-0.0189
AST increased	-0.0700	Assumed lowest in range, Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	8.33	MonumenTal-1	-0.0016
Asthenia and fatigue	-0.1200	Lloyd 2006	22.67	MonumenTal-1	-0.0074
CRS, Grade 1-2	-0.1109	CARTITUDE-1	4.76	MonumenTal-1	-0.0013
CRS, Grade 3+	-0.637 if the time dependent utility approach is used, 0.7373 otherwise	Assumed to be equal in magnitude to the utility value in the progression-free health state, per Hettle et al. (2017) ⁷⁴ and Yescarta NICE submission for DLBCL75	4.00	MonumenTal-1	-0.0075
Diarrhea	-0.1000	Lloyd 2006	9.00	MonumenTal-1	-0.0025
Dyspnea	0.0000	Placeholder	1.00	MonumenTal-1	0.0000
Febrile neutropenia	-0.3900	TA510 (based on Launois 1996)	11.00	MonumenTal-1	-0.0117
Gamma-glutamyltransferase increased	-0.0700	Assumed lowest in range, Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	14.60	MonumenTal-1	-0.0028
Hyperglycemia	-0.0710	Smith-Palmer 2016	15.00	MonumenTal-1	-0.0004
Hypertension	0.0000	TA573 (assume no QoL impact, controlled by medication)	4.80	MonumenTal-1	0.0000
Hypokalemia	-0.2000	TA510 (based on clinical opinion)	22.50	MonumenTal-1	-0.0123
Hyponatremia	0.0000	placeholder	6.33	MonumenTal-1	0.0000
Hypophosphatemia	-0.1500	TA559 (2018)	4.27	MonumenTal-1	-0.0018
Infections – Pathogen unspecified	-0.1900	Assumed the same as pneumonia	10.00	Assumed the same as pneumonia	-0.0052
Keratopathy	0.0000	placeholder	7.00	Placeholder	0.0000
Leukopenia	-0.0700	Assume lowest in range, Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	20.00	MonumenTal-1	-0.0037
Lymphopenia	-0.0700	Assume lowest in range, Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	48.67	MonumenTal-1	-0.0091

AE	QALY decrement	Decrement Source	Duration of AE (Days)	Duration Source	QALY loss per event
Mental status changes	0.0000	placeholder	7.00	Placeholder	0.0000
Nausea	0.0000	placeholder	7.00	Placeholder	0.0000
Neurotoxicity, Grade 1-2	0.0000	Assumed to be captured as part of CRS disutility	30.81	MonumenTal-1	0.0000
Neurotoxicity, Grade 3+	0.0000	Assumed to be captured as part of CRS disutility	8.14	MonumenTal-1	0.0000
Neutropenia	-0.1500	Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	23.59	MonumenTal-1	-0.0088
Pneumonia	-0.1900	Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	10.00	MonumenTal-1	-0.0052
Pyrexia	-0.0700	Assume lowest in range, Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	6.50	MonumenTal-1	-0.0012
Sepsis	-0.2000	TA510 (based on Tolley 2013)	1.00	MonumenTal-1	-0.0005
Thrombocytopenia	-0.3100	Brown 2013/Partial Review TA171 (Bacelar 2014)	19.11	MonumenTal-1	-0.0163
Viral infection	-0.1900	Assumed the same as pneumonia	10.00	Assumed the same as pneumonia	-0.0052

AE: adverse event; **AST:** aspartate aminotransferase; **CRS:** cytokine release syndrome; **DLBCL:** diffuse large B-cell lymphoma; **NICE:** National Institute of Health and Care Excellence; **PFS:** progression-free survival; **QALY:** quality-adjusted life year

Taulukko 11c. Haittavaikutusten yksikkökustannukset.

AE	Unit Cost (€)	Source
Anaemia	1 729.29	50% DRG 395 (Punasolusairaus,aikuinen); 50% DRG 916O (Hematologia, lyh h)
AST increased	1 161.30	50% DRG 464 (Epämäär oire,dg määrittämättä,ei K); 50% DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
Asthenia and fatigue	1 161.30	50% DRG 464 (Epämäär oire,dg määrittämättä,ei K); 50% DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
CRS, Grade 1-2	4 176.04	Assumed to be the cost of tocilizumab, 8mg/kg for 4 doses
CRS, Grade 3+	13 306.62	Assumed to be the cost of tocilizumab, 8mg/kg for 4 doses, plus 3 days ICU
Neurotoxicity, Grade 1-2	-	Assumed to be included in the cost of CRS
Neurotoxicity, Grade 3+	-	Assumed to be included in the cost of CRS
Diarrhea	1 097.63	50% DRG 183 (Ruuansul.kan häir,aik,ei kompl); 50% DRG 906O (Ruuansulatuskanavan sairaus, lyh h)
Dyspnea	1 374.09	50% DRG 100 (Hengityselinoire,ei komplisoitunut); 50% DRG 904O (Keuhkosairaus, lyh h)
Febrile neutropenia	2 206.24	50% DRG 399 (Retikuloendoteliaali/imm.järj sair,ei K); 50% DRG 916O (Hematologia, lyh h)

AE	Unit Cost (€)	Source
Gamma-glutamyltransferase increased	1 161.30	50% DRG 464 (Epämäär oire,dg määrittämättä,ei K); 50% DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
Hyperglycemia	1 161.30	50% DRG 464 (Epämäär oire,dg määrittämättä,ei K); 50% DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
Hypertension	1 241.30	50% DRG 134 (Hypertensio); 50% DRG 905O (Sydän- ja verisuonisairaus, lyh h)
Hypokalemia	1 817.00	50% DRG 296 (Ravitsemus/metabolinen häir,aik,K); 50% DRG 910O (Endokriininen sairaus, lyh h)
Hyponatremia	1 355.31	50% DRG 297 (Ravitsemus/metabolinen häir,aik,ei K); 50% DRG 910O (Endokriininen sairaus, lyh h)
Hypophosphatemia	2 124.18	50% DRG 299A (Metabolinen sairaus); 50% DRG 910O (Endokriininen sairaus, lyh h)
Infections - Pathogen unspecified	781.06	Assumed equal to pneumonia
Keratopathy	153.74	DRG 902O (Silmäsairaus, lyh h)
Leukopenia	2 206.24	50% DRG 399 (Retikuloendoteliaali/imm.järj sair,ei K); 50% DRG 916O (Hematologia, lyh h)
Lymphopenia	2 206.24	50% DRG 399 (Retikuloendoteliaali/imm.järj sair,ei K); 50% DRG 916O (Hematologia, lyh h)
Nausea	227.99	DRG 906O (Ruuansulatuskanavan sairaus, lyh h)
Neutropenia	2 206.24	50% DRG 399 (Retikuloendoteliaali/imm.järj sair,ei K); 50% DRG 916O (Hematologia, lyh h)
Pneumonia	781.06	DRG 904E (Keuhkosairaus, erityislääkehoito, lyhyt hoito)
Pyrexia	1 422.94	50% DRG 420 (Kuume,syy tuntematon,aik,ei kompl); 50% DRG 918O (Infektio, lyhyt hoito)
Sepsis	5 161.83	DRG 416N (Sepsis, aikuinen)
Thrombocytopenia	2 442.77	50% DRG 397 (Veren hyytymishäiriö); 50% DRG 916O (Hematologia, lyh h)

AST: aspartate aminotransferase; **AE:** adverse event; **CRS:** cytokine release syndrome; **ICU:** intensive care unit

Liite 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalysissä käytettyjä annostuksia ja kustannuksia.

Liitetaulukko 12a. Talketamabi-hoidon annostus valmisteyhteenvedoon perustuen.

Hoito-ohjelma	Vaihe	Päivä	Annos ^a
Annostelu viikoittain	Nostovaihe	Päivä 1	0,01 mg/kg
		Päivä 3 ^b	0,06 mg/kg
		Päivä 5 ^b	0,40 mg/kg
	Hoitovaihe	Sen jälkeen kerran viikossa ^c	0,40 mg/kg
Annostelu kahden viikon välein	Nostovaihe	Päivä 1	0,01 mg/kg
		Päivä 3 ^b	0,06 mg/kg
		Päivä 5 ^b	0,04 mg/kg
		Päivä 7 ^b	0,80 mg/kg
	Hoitovaihe	Sen jälkeen kerran joka toinen viikko ^c	0,80 mg/kg

^a Perustuu todelliseen painoon ja annetaan ihon alle.

^b Annos voidaan antaa 2–4 päivää edellisen annoksen jälkeen ja voidaan antaa enintään 7 päivää edellisen annoksen jälkeen, jotta haittavaikutukset ehtivät hävitä

^c Viikoittaisten annosten välillä on oltava vähintään 6 päivää ja joka toinen viikko annettavien annosten välillä on oltava vähintään 12 päivää.

Liitetaulukko 12b. Vertailuhoitojen annostelu

Hoito		Annos	Annostelu
■	■	■	■
		■	■
		■	■
Kd	Karfiltsumibi	20/56 mg/m ²	Kahdesti viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko. Annostus 1. viikolla 20 mg/m ² , jonka jälkeen 56 mg/m ²
	Deksametasoni	20 mg	Kahdesti viikossa
KCd	Karfiltsumibi	20/70 mg/m ²	Kerran viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko. Annostus 1. viikolla 20 mg/m ² , jonka jälkeen 70 mg/m ²
	Syklofosfamidi	300 mg/m ²	Kerran viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko.
	Deksametasoni	20 mg	Kahdesti viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
EPd	Elotutsumabi	10/20 mg/kg	10 mg/kg viikoittain 8 viikon ajan, jonka jälkeen 20 mg/kg neljän viikon välein
	Pomalidomidi	4 mg	Päivittäin 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Deksametasoni (kaps.)	28/40 mg	28 mg elotutsumabin annostelupäivinä, muutoin 40 mg kerran viikossa
	Deksametasoni (IV)	8 mg	Elotutsumabin annostelupäivinä
IsaPd	Isatuksimabi	10 mg/kg	Kerran viikossa 4 viikon ajan, jonka jälkeen joka toinen viikko
	Pomalidomidi	4 mg	Päivittäin 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Deksametasoni	40 mg	Kerran viikossa
PCd	Pomalidomidi	4 mg	Päivittäin 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Syklofosfamidi	400 mg	Kerran viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Deksametasoni	40 mg	Kerran viikossa
Pd	Pomalidomidi	4 mg	Päivittäin 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko

	Deksametasoni	40 mg	Kerran viikossa
KPd	Karfiltsonibi	20/27 mg/m ²	Kahdesti viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Pomalidomidi	4 mg	Päivittäin 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Deksametasoni	40 mg	Kerran viikossa
IRd	Iksatsomibi	4 mg	Kerran viikossa 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Lenalidomidi	25 mg	Päivittäin 3 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Deksametasoni	40 mg	Kerran viikossa

Liitetaulukko 12c. Arvioitavan hoidon ja vertailuhoitojen lääkkeiden kustannukset (lääketaksa 1.9.2023).

Vaikuttava-aine	Vahvuus	Pakkaus-koko	Tukku-hinta (€)	Tuotenimi
Talketamabi (SC) aloituspakkaus	3 mg	1 kpl	381,77	Talvey
Talketamabi (SC)	40 mg	1 kpl	5076,92	Talvey
██████████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████
Karfiltsonibi (inf)	10 mg	1 kpl	225,76	Kyprolis
Karfiltsonibi (inf)	30 mg	1 kpl	677,29	Kyprolis
Karfiltsonibi (inf)	60 mg	1 kpl	1 354,58	Kyprolis
Deksametasoni (kaps)	4 mg	100 fol	96,75	Dexametason Abcur
Deksametasoni (kaps)	40 mg	10 fol	200,00	Neofordex
Deksametasoni (inf)	4 mg/ml	3 ml	8,00	Dexacur
Deksametasoni (inf)	4 mg/ml	10 ml	17,00	Dexamethasone phosphate hamelin
Syklofosfamidi (kaps)	50 mg	100 fol	77,00	Sendoxan
Syklofosfamidi (inf)	200 mg	200 mg	14,00	Sendoxan
Syklofosfamidi (inf)	500 mg	500 mg	33,00	Sendoxan
Elotutsumabi (inf)	300 mg	1 kpl	1286,85	Empliciti
Elotutsumabi (inf)	400 mg	1 kpl	1715,80	Empliciti
Isatuksimabi (inf)	20 mg/ml	5 ml	558,04	Sarclisa
Isatuksimabi (inf)	20 mg/ml	25 ml	2790,18	Sarclisa
Pomalidomidi (kaps)	2 mg	21 fol	7536,00	Imnovid
Pomalidomidi (kaps)	4 mg	21 fol	7732,00	Imnovid
Iksatomibi (kaps)	3 mg	3 fol	4293,02	Ninlaro
Iksatsomibi (kaps)	4 mg	3 fol	4293,02	Ninlaro
Iksatsomibi (kaps)	2.3 mg	3 fol	4293,02	Ninlaro
Lenalidomide (kaps)	25 mg	21 fol	52,25	Lenalidomide Mylan

Liitetaulukko 12d. Lääkeannostelussa käytetyt kustannukset

Annostelukustannus	Kustannus (€)	Lähde
Annostelu (i.v.)	299,10	(29)
Annostelu (p.o.)	0	Ei oletettua kustannusta
Hoitajakäynti (s.c. annostelu)	39,13	(28)
Sairaalahoito (päiväkustannus talketamabi-hoidon aloituksessa)	688,64	(28)

Liitetaulukko 12e. Jatkohoitojen lääkekustannukset (lääketaksa 1.9.2023).

Regimen	Drug units (vials or capsules) per pack	Strength (mg)	Price per pack (€)	Source
Cyclophosphamide	100	50.0 mg	101.79	AFP TAXA 1.9.2023
Zoledronic acid	1	4.0 mg	95.00	AFP TAXA 1.9.2023
Bendamustine	1	25.0 mg	39.00	AFP TAXA 1.9.2023
	1	100.0 mg	156.00	
	5	100.0 mg	1200.00	
Lenalidomide	21	2.5 mg	358.2	AFP TAXA 1.9.2023
	21	5.0 mg	29.57	
	21	7.5 mg	1715.56	
	21	10.0 mg	40.01	
	21	15.0 mg	43.07	
	21	20.0 mg	51.04	
	21	25.0 mg	69.71	
Melphalan	25	2.0 mg	36.05	AFP TAXA 1.9.2023
Pomalidomide	21	1.0	7621.92	AFP TAXA 1.9.2023
	21	2.0	7719.92	
	21	3.0	7817.92	
	21	4.0	7915.92	
Bortezomib	1	3.5	120.00	AFP TAXA 1.9.2023
Dexamethasone (oral)	50	2.0 mg	9.00	AFP TAXA 1.9.2023
	100	2.0 mg	43.09	
	50	4.0 mg	20.25	
	100	4.0 mg	96.75	
	50	8.0 mg	200.00	
Daratumumab (IV)	1	100.0 mg	486.81	AFP TAXA 1.9.2023
	1	400.0 mg	1947.24	
Daratumumab (SC)	1	1800.0 mg	4731.50	AFP TAXA 1.9.2023
Thalidomide	28	50	396.30	AFP TAXA 1.9.2023
Carfilzomib	1	60	1354.58	AFP TAXA 1.9.2023

Belantamab mafodotin	1	100.0	6974.48	AFP TAXA 1.9.2023
Elotuzumab	1	300.0 mg	1286.85	AFP TAXA 1.9.2023
	1	400.0 mg	1715.80	
Isatuximab	1	100.0 mg	558.04	AFP TAXA 1.9.2023
Ixazomib	3	2.3 mg	4476.94	AFP TAXA 1.9.2023
	3	3.0 mg	4476.94	
	3	4.0 mg	4476.94	

Liitetaulukko 12f. Resurssien käytön yksikkökustannukset ja frekvenssi

Resource Use	Unit Cost (€)	Pre-progression	Post progression	Cost source
Haematologist visit	410.71	0.23	0.23	(28)
Full blood count	4.00	0.21	0.21	EPHVA 2023. Kliinisen kemian ja mikrobiologian hinnasto 2023.
Biochemistry	9.40	0.19	0.19	Tyks Palveluhinnasto 2022. Tyks Laboratoriot
24-hour urine protein electrophoresis sample	5.00	0.13	0.13	EPHVA 2023. Kliinisen kemian ja mikrobiologian hinnasto 2023.
Quantitative immunoglobulin	4.50	0.12	0.12	Tyks Palveluhinnasto 2022. Tyks Laboratoriot
Urinary light chain excretion	6.00	0.05	0.05	EPHVA 2023. Kliinisen kemian ja mikrobiologian hinnasto 2023.
Renal function test	1.50	0.00	0.00	EPHVA 2023. Kliinisen kemian ja mikrobiologian hinnasto 2023.
Serum calcium corrected for albumin	0.50	0.00	0.00	EPHVA 2023. Kliinisen kemian ja mikrobiologian hinnasto 2023.
Total cost per week (€)	N/A	40.60	98.58	

Liite 13. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Talketamabi	■	■	■	-	-	-	-
SoC-hoitokori ^a	■	■	■	6,05	4,27	594 459	139 150
■	■	■	■	■	■	■	■

^a Sisältää Kd (■ %), KPd (■ %), KCd (■ %), EPd (■ %), IsaPd (■ %), Ird (■ %), PCd (■ %), Pd (■ %)

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year);

Liite 14. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.

Deterministinen herkkyyssanalyysi – talketamabi vs. SoC-hoitokori



Liitekuvio 14a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia (talketamabi vs. SoC-hoitokori).

Liitetaulukko 14b. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin taulukoituja tuloksia talketamabi vs. standardihoito.

Parameter	Lower bound	Upper bound	Lower bound (€)	Upper bound (€)
Talquetamab OS p1	██████	██████	██████	██████
Talquetamab OS p2	██████	██████	██████	██████
Talquetamab TTD p2	██████	██████	██████	██████
Talquetamab TTD p1	██████	██████	██████	██████
PPS utility	██████	██████	██████	██████
Physician's choice OS p1	██████	██████	██████	██████
Physician's choice OS p2	██████	██████	██████	██████
PFS time dependent utility - Time (28 days) - 21	██████	██████	██████	██████
Physician's choice TTD p1	██████	██████	██████	██████
Physician's choice TTD p2	██████	██████	██████	██████

Abbreviations: ICER = incremental cost-effectiveness ratio; PFS = progression-free survival; PPS = post-progression survival, QALY = quality-adjusted life years, TTD = time-to-treatment discontinuation

Deterministinen herkkyyshanalyysi – [REDACTED]



Liitekuvio 14c. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyshanalyysin tuloksia [REDACTED]

Liitetaulukko 14d. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyshanalyysin taulukoituja tuloksia [REDACTED]

Parameter	Lower bound	Upper bound (€)	Lower bound (€)	Upper bound (€)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Abbreviations: PFS = progression-free survival; QALY = quality-adjusted life year; PPS = post-progression survival

**Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset esitettynä
kustannusvaikuttavuustasossa**



Liitekuvio 14e. Probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset (talketamabi vs. SoC-hoitokori).



Liitekuvio 14f. Probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset [REDACTED]

Liite 15. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tuloksia.

Parameter	Base case	Scenario	Inc. LYs	Incr. QALYs	Incr. Costs (€)	ICER (€/QALY)
Base case vs. PC			4.45	3.18	494 286	155 476
Discount rates (base case: 3%)						
0%			■	■	■	■
5%			■	■	■	■
Time horizon (Base case: 40 years)						
10			■	■	■	■
20			■	■	■	■
Talquetamab dosing cohort (base case: C)						
Dosing cohort A			■	■	■	■
PFS utility (base case: Time-dependent)						
Health state			■	■	■	■
Parametric distribution (OS, PFS & TTD) to talquetamab and PC (base case: ■ for all)						
OS: Lognormal PFS/TTD: Lognormal			■	■	■	■
■			■	■	■	■
Discount rates (base case: 3%)						
0%			■	■	■	■
5%			■	■	■	■
Time horizon (Base case: 40 years)						
10			■	■	■	■
20			■	■	■	■
Talquetamab dosing cohort (base case: C)						
Dosing cohort A			■	■	■	■
PFS utility (base case: Time-dependent)						
Health state			■	■	■	■
■						
OS: Lognormal PFS/TTD: Lognormal			■	■	■	■

*Only OS was switched to Gompertz given it implausibly plateaus in PFS and TTD.

Abbreviations: LY = life year; OS = overall survival; PSA = probabilistic sensitivity analysis; QALY = quality-adjusted life year; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; Incr = incremental; TTD = time-to-treatment discontinuation; PFS = progression- free survival

Liite 16. Budjettivaikutuslaskelmien tuloksia Fimean skenaarioanalyysillä

Liitetaulukko 16a. Fimean arvio talketamabin budjettivaikutuksesta 10 potilaalle ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöönosta myyntiluvan haltijan esittämällä hoidon osuuksilla.

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
Nykyhoito					
Talketamabi	■	■	■	■	■
Teklistamabi ^a	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■
KPd	■	■	■	■	■
KCd	■	■	■	■	■
EPd	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■
IRd	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■
Yhteensä	■	■	■	■	■
Uusi tilanne					
Talketamabi	■	■	■	■	■
Teklistamabi ^a	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■
KPd	■	■	■	■	■
KCd	■	■	■	■	■
EPd	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■
Ird	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■
Yhteensä	■	■	■	■	■
Budjettivaikutus	446 840	567 595	619 431	1 021 819	1 358 777

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KPd:** karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni; **KCd:** karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IsaPd:** isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IRd:** iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni

^a Teklistamabin kustannukset laskettu olettaen, että 100 % potilaista siirtyy annosteluun kahden viikon välein heti 6 kk kohdalla

Liitetaulukko 16b. Fimean arvio talketamabin budjettivaikutuksesta 20 potilaalle ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöönotosta myyntiluvan haltijan esittämällä hoidon osuuksilla.

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
Nykyhoito					
Talketamabi	■	■	■	■	■
Teklistamabi ^a	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■
KPd	■	■	■	■	■
KCd	■	■	■	■	■
EPd	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■
IRd	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■
Yhteensä	■	■	■	■	■
Uusi tilanne					
Talketamabi	■	■	■	■	■
Teklistamabi ^a	■	■	■	■	■
Kd	■	■	■	■	■
KPd	■	■	■	■	■
KCd	■	■	■	■	■
EPd	■	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■	■
Ird	■	■	■	■	■
PCd	■	■	■	■	■
Pd	■	■	■	■	■
Yhteensä	■	■	■	■	■
Budjettivaikutus	905 439	1 150 126	1 255 163	2 070 527	2 753 311

Kd: karfiltsomibi + deksametasoni; **KPd:** karfiltsomibi + pomalidomidi + deksametasoni; **KCd:** karfiltsomibi + syklofosfamidi + deksametasoni; **EPd:** elotutsumabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IsaPd:** isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni; **IRd:** iksatsomibi + lenalidomidi + deksametasoni; **PCd:** pomalidomidi + syklofosfamidi + deksametasoni; **Pd:** pomalidomidi + deksametasoni

^a Teklistamabin kustannukset laskettu olettaen, että 100 % potilaista siirtyy annosteluun kahden viikon välein heti 6 kk kohdalla

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 978-952-7299-63-0

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