# Tecartus manttelisolulymfooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
6/2021

# Tecartus manttelisolulymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 6/2021

Julkaisuajankohta huhtikuu/2021
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2021

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 978-952-7299-21-0
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

**Tuomas Oravilahti**
Proviisori, FM, OTM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

**Sami Gabbouj**
FM
Tutkija
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

**Vesa Kiviniemi**
FL
Arviointipäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliininen asiantuntija

**Karri Penttilä**
LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

# Sisällysluettelo

**Tiivistelmä** ..... **5**

**Resumé** ..... **6**

**Abstract** ..... **7**

**1. Johdanto** ..... **9**
1.1. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot ..... 10
1.2. Tecartus uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoidossa ..... 10
1.2.1. Tecartus ja sen käyttöaihe ..... 10
1.2.2. Hoidon toteuttaminen ja käyttöön liittyvät varotoimet ..... 10
1.3. Hoitovaihtoehdot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoidossa ..... 11

**2. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus** ..... **12**
2.1. ZUMA-2-tutkimuksen kuvaus ..... 12
2.1.1. Potilaat ..... 13
2.2. Tecartus-hoidon vaikutus lopputuloksiin ..... 15
2.2.1. Objektiivinen hoitovaste (ORR) ..... 15
2.2.2. Vasteen kesto (DoR) ..... 16
2.2.3. Kokonaiselossaoloaika (OS) ..... 17
2.2.4. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ..... 18
2.2.5. Elämänlaatu ..... 19
2.3. Alaryhmäanalyysit ..... 20
2.4. Tecartuksen vaikutukset nykyhoitoon verrattuna ..... 21
2.4.1. Lähtökohdat ..... 21
2.4.2. Nykyhoidon hoitotulokset rekisteritietoihin perustuen (EU RW-tutkimus) ..... 21
2.4.3. Tecartuksen ja nykyhoidon vaikutusten vertailu kirjallisuuden perusteella ..... 22
2.5. Turvallisuus ..... 25
2.5.1. Haittatapahtumat ..... 25
2.1. Lisätiedon kerääminen ja meneillään olevat tutkimukset ..... 26
2.2. Pohdinta ..... 26

**3. Kustannusvaikuttavuus** ..... **28**
3.1. Myyntiluvan haltijan analyysissa käytetyt menetelmät ..... 28
3.1.1. Yhteenveto ..... 28
3.1.2. Mallin rakenne ..... 28
3.1.3. Potilaat ..... 29
3.1.4. Vertailuhoito ..... 29
3.1.5. Terveysvaikutukset ..... 30
3.1.6. Terveyteen liittyvät elämänlaatu ..... 31
3.1.7. Kustannukset ..... 31
3.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset ..... 31
3.2.1. Perusanalyysin tulokset ..... 31
3.2.2. Skenaarioanalyysit ..... 32
3.2.3. Herkkyysanalyysit ..... 32
3.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista ..... 33

**4. Kustannukset ja budjettivaikutus ..... 35**
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset ..... 35
4.2. Budjettivaikutukset ..... 36
4.3. Pohdinta ..... 37

**5. Johtopäätökset ..... 38**

**Lähteet ..... 39**

**Liitteet ..... 42**

# Tiivistelmä

**Oravilahti T, Gabbouj S, Kiviniemi V. Tecartus manttelisolulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2021. 50 s. ISBN 978-952-7299-21-0.**

**Avainsanat**: Tecartus, KTE-X19, manttelisolulymfooma, CAR-T

Tecartus (KTE-X19) on CAR-T-soluhoito, joka on tarkoitettu uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon. CAR-T-solut ovat potilaalta kerättyjä T-soluja, jotka muokataan geneettisesti tunnistamaan ja tappamaan kasvainsoluja. Tecartuksen ehdollinen myyntilupa perustuu yhteen yksihaaraiseen faasin 2 tutkimukseen (ZUMA-2).

ZUMA-2-tutkimuksen pääanalyysissa (IAS, n=60) objektiivisen hoitovasteen saavutti 56 (93 %) potilasta. Näistä täydellisiä vasteita oli 40 (67 %) ja osittaisia vasteita 16 (27 %). Hoitoaiepopulaatiossa (ITT, n= 74) objektiivisen hoitovasteen saavutti 62 potilasta (84 % potilaista). Kaikista niistä potilaista, jotka saivat Tecartus-hoitoa (n= 68), hoitovasteen saavutti 92 % potilaista. Potilaista 67 %:lla oli täydellinen vaste (CR) ja 25 %:lla osittainen vaste (PR). Vaste oli säilynyt 24 kuukauden kohdalla 56 %:lla ja 33 kuukauden kohdalla 51 %:lla vasteen saaneista potilaista. Täydellisen vasteen saaneilla vaste säilyy pidempään kuin osittaisen vasteen saaneilla. Tecartuksen vaikutuksen ei voi sanoa poikkeavan missään tutkitussa alaryhmässä.

ZUMA-2-tutkimuksen kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole saavutettu. Elossaolo-osuus ITT-potilasjoukossa oli 12 kk kohdalla 78 % ja 24 kk kohdalla 63 %. Pääanalyysin potilasjoukossa (IAS, n=60) vastaavat elossaolo-osuudet olivat 83 % ja 69 %. ZUMA-2-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa ja vasteen kestoa kuvaavien Kaplan-Meier-käyrien muoto voi viitata siihen, että osalla potilaista vaste saattaa jäädä pysyväksi. Vähän yli puolella vasteen saaneista potilaista vaste näyttäisi säilyvän ainakin 2 vuotta. ZUMA-2-tutkimuksessa havaitut haitat olivat tyypillisiä CAR-T-hoitoihin liittyviä haittoja.

ZUMA-2-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus ilman vertailuryhmää. Epäsuorien vertailujen perusteella Tecartuksen vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää olevan parempi kuin nykyisillä hoidoilla. Hoitovaikutuksen tarkkaa suuruutta on kuitenkin vaikea arvioida johtuen rajallisesta vertailuhoitoja koskevasta tiedosta.

Myyntiluvan haltijan terveystalousselvityksen mukaan Tecartus-hoito tuottaa 8,83 lisäelinvuotta ja 6,19 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY) nykyhoitokäytäntöön verrattuna. Lisäkustannuksia Tecartus-hoidosta aiheutuu 468 265 €. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli myyntiluvan perusanalyysin mukaan 75 649 €/QALY. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon Tecartuksen vaikutuksista vertailuhoitoon verrattuna ja toisaalta pitkällä aikavälillä. Epäsuoraan vertailuun liittyvästä epävarmuudesta johtuen Fimea ei esitä omaa arviota Tecartus-hoidon kustannusvaikuttavuudesta.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Tecartus-hoitoa saisi vuosittain Suomessa 2–4 potilasta. Tecartus-hoidon listahinta on 360 000 €. Tällöin hoidosta koituvat lisäkustannukset olisivat kaikki hoitokustannukset huomioiden 0,9–1,9 miljoonaa euroa ja ainoastaan lääkehoitoon ja siihen välittömästi liittyvät kustannukset huomioiden 0,8–1,6 miljoonaa vuodessa.

# Resumé

**Oravilahti T, Gabbouj S, Kiviniemi V. Tecartus vid behandling av mantelcellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2021. 50 s. ISBN 978-952-7299-21-0.**

**Nyckelord**: Tecartus, KTE-X19, mantelcellslymfom, CAR-T

Tecartus (KTE-X19) är en CAR-T-cellsbehandling avsedd för behandling av recidiverande eller refraktärt mantelcellsymfom. CAR-T-celler är T-celler som tagits från patienten och som modifieras genetiskt för att identifiera och döda tumörceller. Det villkorliga försäljningstillståndet för Tecartus baseras på en enarmad fas 2-studie (ZUMA-2).

I huvudanalysen av ZUMA-2-studien (IAS, n=60) uppnådde 56 (93 %) patienter objektiv behandlingsrespons. Av dessa hade 40 (67 %) total respons och 16 (27 %) partiell respons. I en intent-to-treat population (ITT, n= 74) uppnådde 62 patienter (84 % av patienterna) objektiv behandlingsrespons. Av alla patienter som fått behandling med Tecartus (n= 68) uppnådde 92 % behandlingsrespons. 67 % av patienterna hade total respons (CR) och 25 % partiell respons (PR). 56 % av de patienter som haft respons hade bibehållen respons efter 24 månader och 51 % efter 33 månader. Patienter med total respons hade längre responsduration än de med partiell respons. Tecartus effekt kan inte sägas avvika i någon studerad undergrupp.

Median för total överlevnad i ZUMA-2-studien har inte uppnåtts. Överlevnadsandelen i ITT-gruppen var 78 % vid 12 månader och 63 % vid 24 månader. I huvudanalysens patientgrupp (IAS, n=60) var motsvarande överlevnadsandelar 83 % och 69 %. Formen på Kaplan Meier-kurvorna, som beskriver den totala överlevnaden och responsens varaktighet i ZUMA-2-studien, kan indikera att responsen kan vara bestående hos en del av patienterna. Lite drygt hälften av patienterna med respons verkade bibehålla responsen i minst 2 år. Biverkningarna som observerades i ZUMA-2-studien var typiska biverkningar vid CAR-T-behandlingar.

ZUMA-2-studien var en enarmad studie utan kontrollgrupp. Baserat på indirekta jämförelser tycks Tecartus inverkan på behandlingens slutresultat vara bättre än med dagens behandlingar. Däremot är det svårt att bedöma exakt hur stor behandlingseffekten är på grund av den begränsade informationen om jämförande behandlingar.

Enligt en hälsoekonomisk utredning från innehavaren av försäljningstillståndet ger behandling med Tecartus 8,83 fler levnadsår och 6,19 fler kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med nuvarande behandlingspraxis. Merkostnaderna för behandling med Tecartus är 468 265 euro. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) är enligt grundanalysen för försäljningstillståndet 75 649 euro/QALY. Den främsta källan till osäkerhet i försäljningstillståndsinnehavarens kostnadseffektivitetsanalys är kopplad till bedömningen av Tecartus effekter jämfört med jämförande behandling och även på lång sikt. På grund av osäkerheten som indirekt jämförelse medför ger Fimea inte någon egen bedömning av kostnadseffektiviteten vid behandling med Tecartus.

Enligt försäljningstillståndsinnehavarens bedömning skulle 2–4 patienter årligen få behandling med Tecartus i Finland. Listpriset för Tecartus-behandling är 360 000 euro. Därmed skulle merkostnaderna för behandlingen med beaktande av alla behandlingskostnader uppgå till 0,9–1,9 miljoner euro och enbart med beaktande av kostnader för läkemedelsbehandling och kostnader i direkt anslutning till det till 0,8–1,6 miljoner euro om året.

# Abstract

**Oravilahti T, Gabbouj S, Kiviniemi V. Tecartus for treating mantle cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2021. 50 p. ISBN 978-952-7299-21-0.**

**Keywords**: Tecartus, KTE-X19, mantle cell lymphoma, CAR-T

Tecartus (KTE-X19) is a CAR-T cell therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. CAR-T cells are T cells collected from the patient that are genetically modified to identify and kill cancer cells. The conditional marketing authorisation of Tecartus is based on one single-arm phase 2 study (ZUMA-2).

In the inferential analysis set (IAS) of the ZUMA-2 study (n=60), an objective response rate was achieved by 56 (93%) of the patients. Of these, 40 (67%) were complete responses and 16 (27%) partial responses. In the intention-to-treat (ITT) population (n= 74), an objective response rate was achieved by 62 (84%) of the patients. Of all the patients who received Tecartus therapy (n= 68), a therapeutic response was achieved by 92% of the patients. 67% of the patients had a complete response (CR) and 25% a partial response (PR). At 24 months, the response was retained by 56%, and at 33 months, by 51% of the patients who achieved a response. Those who achieved a complete response retain the response longer than those who achieved a partial response. The effect of Tecartus cannot be deemed to differ in any of the subgroups studied.

The median overall survival of the ZUMA-2 study has not been reached. In the ITT patient population, the survival rate at 12 months was 78%, and at 24 months, 63%. In the inferential analysis set (IAS, n=60), the corresponding survival rates were 83% and 69%, respectively. The shape of the Kaplan-Meier curves describing the overall survival and response duration of the ZUMA-2 study may indicate that in some of the patients, the response may remain permanent. In slightly over half of the patients, the response seems to be retained for at least 2 years. The adverse effects observed in the ZUMA-2 study are typical adverse effects related to CAR-T therapies.

The ZUMA-2 study was a single-arm study without a control group. Based on indirect comparisons, the effect of Tecartus on the outcomes of treatment seems to be better than that of the current therapies. However, it is difficult to estimate the exact magnitude of the therapeutic effect owing to the limited information available on comparator therapies.

According to the marketing authorisation holder's health economic report, the Tecartus therapy yields 8.83 life-years and 6.19 quality-adjusted life-years (QALY) compared to the current treatment practice. The additional costs resulting from the Tecartus therapy amount to €468,265. According to the marketing authorisation holder's basic analysis, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was €75,649/QALY. The principal source of uncertainty in the marketing authorisation holder's cost effectiveness analysis relates to the assessment of the effects of Tecartus compared to the comparator therapy and, on the other hand, its effects in the long term. Due to the uncertainty related to indirect comparison, Fimea does not present its own estimate on the cost effectiveness of the Tecartus therapy.

According to the marketing authorisation holder's estimate, there would be 2 to 4 patients in Finland annually who would receive the Tecartus therapy. The list price of the Tecartus therapy is €360,000. Consequently, the additional annual costs arising from the therapy would amount to €0.9–1.9 million when all the treatment costs incurred are taken into account, and €0.8–1.6 million when only the costs of the pharmacotherapy and the costs directly related to it are taken into account.

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.

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.

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.

# 1. Johdanto

Arvioinnin kohteena oleva käyttöaihe:

Tecartus on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman (MCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa, mukaan lukien Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjää, sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

Manttelisolulymfooma on harvinainen B-solulymfooman eli imukudossyövän muoto. Vuonna 2016 uusia tapauksia löytyi 94. Keskimääräinen sairastumisikä on 68 vuotta, ja kolme neljännestä sairastuneista on miehiä. (1)

Manttelisolulymfooma jaetaan kolmeen alatyyppiin. Osalla klassista tautimuotoa sairastavista tauti etenee hitaasti, mutta tauti voi myös muuntua aggressiivisemmaksi tautimuodoksi. Aggressiivisia tautimuotoja ovat blastoidi ja pleomorfinen manttelisolulymfooma. Kolmas alatyyppi, leukeeminen, ei-nodaalinen manttelisolulymfooma on usein rauhallisesti käyttäytyvä tauti, jota voidaan aluksi jäädä seuraamaan ja käynnistää hoito vasta tarvittaessa. Yleensä manttelisolulymfoomaa hoidetaan rituksimabin ja solunsalpaajien yhdistelmällä. Manttelisolulymfoomaan ei tunneta parantavaa hoitoa, mutta useiden vuosien pituiset remissiot ovat mahdollisia. (1)

Tecartus (KTE-X19) on CAR-T-soluhoito, joka on tarkoitettu uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon. CAR-T-solut ovat potilaalta kerättyjä T-soluja, jotka muokataan geneettisesti tunnistamaan ja tappamaan kasvainsoluja. Muokkauksen jälkeen solut siirretään takaisin potilaalle. Tecartus on hyvin samankaltainen tuote kuin aiemmin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon hyväksytty Yescarta. Erona on ainoastaan ylimääräinen T-solujen rikastamisvaihe tuotantoprosessissa. (2)

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

| | |
|---|---|
| **Väestö** | Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai aiempaan hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma, jota on hoidettu vähintään kahdella aiemmalla hoitolinjalla, joihin sisältyy hoito Brutonin tyrosiinikinaasin estäjällä. |
| **Arvioitava lääkehoito** | CD19-CAR-T-solut (Tecartus, KTE-X19) |
| **Vertailuhoito** | • Rituksimabi+bendamustiini<br>• Rituksimabi+bendamustiini+sytarabiini (R-BAC)<br>• Rituksimabi+ syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni (R-CHOP)<br>• Allogeeninen siirto |
| **Lopputulokset** | • Elossaoloaika (OS)<br>• Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)<br>• Elossaolo-osuus (12 kk, 18 kk, 24 kk)<br>• Hoitovaste<br>• Hoitovasteen kesto<br>• Haittavaikutukset<br>• Elämänlaatu<br>• Kustannukset<br>• Kustannusvaikuttavuus |

## 1.1. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

## 1.2. Tecartus uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoidossa

### 1.2.1. Tecartus ja sen käyttöaihe

Tecartus-hoito perustuu potilaan omien T-solujen muokkaamiseen geenisiirron avulla. T-solut kerätään potilaalta ja lähetetään valmistajalle muokattavaksi. Tämän jälkeen muokatut T-solut siirretään takaisin potilaalle yhtenä infuusiona. Tecartuksen vaikuttava aine on geneettisesti muokatut autologiset anti-CD19-CD3+ solut.

Tecartus-hoito on niin sanottu CAR-T-hoito. CAR (Chimeric antigen receptor)-lyhenne viittaa siirrettävän geenin tuottaman proteiinin rakenteeseen. Tämä on fuusioproteiini, jossa solunulkoinen CD-19-antigeenin tunnistava osa (vasta-aineen kaltainen scFv) on yhdistetty kahteen solun sisäpuoliseen signaloivaan osaan, CD3ζ ja CD28, jotka aktivoivat T-solua. CD3ζ on osa normaalia T-solureseptorikompleksia (3). CD28 on T-solujen ilmentämä proteiini, joka vahvistaa T-solureseptorikompleksin signalointia antigeenin tunnistuksessa ja lisää T-solujen sytokiinituotantoa, proliferaatiota ja erilaistumista (4). Fuusioproteiinia ilmentävät CAR-T-solut tunnistavat ja tappavat CD19-antigeenia ilmentäviä B-soluja. (2)

Toiseen, saman myyntiluvan haltijan CAR-T-soluhoitoon (Yescarta) verrattuna Tecartus-hoidon valmistamiseen kuuluu ylimääräinen vaihe, jossa potilaalta kerättyjen solujen joukosta poistetaan kasvainsolut. Tämä vaihe on tarpeen valmistettaessa hoitoa manttelisolulymfoomaan. T-soluihin siirrettävä geeni on kuitenkin sama kuin Yescarta-hoidossa. Euroopan komissio on myöntänyt Yescartalle myyntiluvan diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon sekä primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon vuonna 2018. (2)

Tässä arvioinnissa selvitetään Tecartuksen käyttöä uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joita on hoidettu vähintään kahdella aiemmalla hoitolinjalla, joihin sisältyy hoito Brutonin tyrosiinikinaasin estäjällä. Myyntilupa on myönnetty ehdollisena.

### 1.2.2. Hoidon toteuttaminen ja käyttöön liittyvät varotoimet

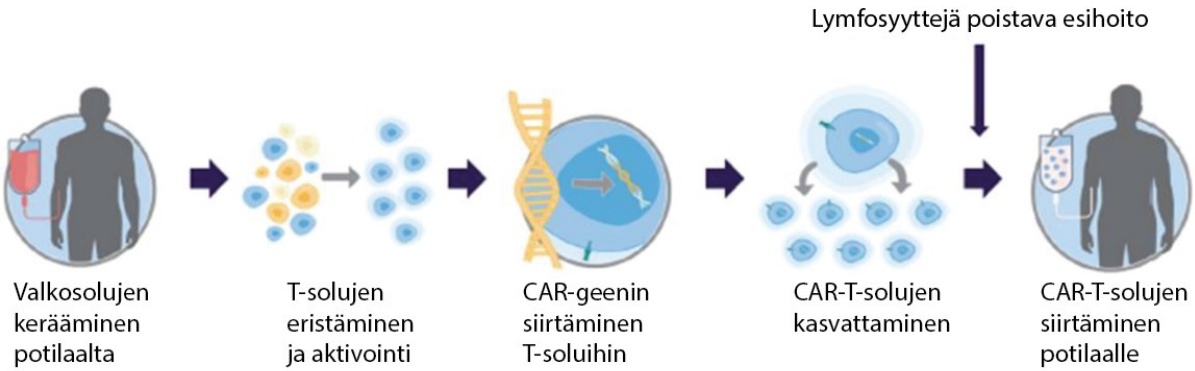
Tecartus-hoitoa antavilla sairaaloilla ja hoitokeskuksilla on oltava erityinen, sovitun valvontaohjelman mukainen pätevyys. Myyntiluvan haltijan on varmistettava ennen potilaiden hoitamista, että paikan päällä on välittömästi käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia kullekin hoidettavalle potilaalle mahdollisena sivuvaikutuksena ilmenevän sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon. Lisäannos tosilitsumabia on oltava käytettävissä kahdeksan tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. (5)

Lisäksi potilaiden hoitoon osallistuvien on suoritettava erityinen koulutusohjelma. Koulutuksessa perehdytään Tecartus-hoidon haittavaikutuksina usein ilmenevien neurologisten haittojen ja sytokiinioireyhtymän tunnistamiseen ja hoitoon sekä hoidon käytännön toteuttamiseen. (5)

Hoitoa antavalle keskukselle asetetut pätevyysvaatimukset ovat samat kuin Yescartan antamiselle asetetut vaatimukset. Tästä syystä sellaiset keskukset, joilla on pätevyys Yescarta-hoidon antamiseen, voivat antaa myös Tecartus-hoitoa. (6)

Hoidon toteuttamista on havainnollistettu **kuviossa 1**. Aluksi potilaan T-soluja kerätään ja lähetetään geneettisesti muokattavaksi muualla sijaitsevaan keskukseen. Muokkauksen

jälkeen T-solut (CAR-T-solut) siirretään takaisin potilaalle. Muokkausta edeltää vaihe, jossa kerätyistä soluista rikastetaan T-solut (CD3+ -solut) ja poistetaan CD19+ -solut.




**Kuvio 1.** Tecartus-hoidon toteutus. Muokattu myyntiluvan haltijan toimittamasta aineistosta. (6)

## 1.3. Hoitovaihtoehdot uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoidossa

Tuoreen suomalaisen katsauksen mukaan uusiutuneen manttelisolulymfooman hoidon valintaan vaikuttavat uusiutumisen ajankohta, aiempien hoitojen teho ja siedettävyys sekä potilaan perussairaudet ja ikä. Nuorten, alle 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa voidaan pyrkiä allogeeniseen kantasolusiirtoon. Taudin uusiutuessa alle vuoden tai kahden kuluttua hoidon päättymisestä pyritään hoitoa jatkamaan sellaisilla lääkeaineilla, joita potilas ei ole aikaisemmin saanut. Jos edellisen hoitolinjan päättymisestä on kulunut yli puoli vuotta taudin uusiutuessa, suositellaan rituksimabi-yhdistelmähoitoja kuten R-bendamustiini[1], R-BAC[2] ja R-CHOP[3] yhdistettynä rituksimabi-ylläpitohoitoon. (1)

Brutonin tyrosiinikinaasin estäjä (BTKi) ibrutinibi on Suomessa rajoitetusti erityiskorvattava aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitona, kun potilas on saanut vähintään kolmea aiempaa hoitoa. Tecartus-hoito on käyttöaiheensa mukaisesti tarkoitettu toteutettavaksi ibrutinibi-hoidon jälkeisessä vaiheessa. Vaihtoehtoina Tecartus-hoidolle ovat allogeeninen kantasolusiirto ja erilaiset rituksimabin yhdistelmähoidot edellä kuvatuin periaattein. (1)

---

[1] Rituksimabi-bendamustiini
[2] Rituksimabi-bemdamustiini ja sytarabiini
[3] Rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni

# 2. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 2.1. ZUMA-2-tutkimuksen kuvaus

Tecartuksen ehdollinen myyntilupa perustuu yhteen faasin 2 tutkimukseen (ZUMA-2). Kirjallisuushaussa[4] tunnistettiin kolme tähän tutkimukseen liittyvää julkaisua (7-9), mutta ei muita hakukriteerit täyttäviä kliinisiä tutkimuksia.

**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.(6)

| | **CASPIAN-tutkimus** |
|---|---|
| Tutkimusasetelma | Faasin 2 yksihaarainen monikeskustutkimus |
| Tunnisteet | D419QC00001, Clinical Trials: NCT03043872, EudraCT: 2016-001203-23 |
| Potilaat | Aikuiset manttelisolulymfoomaa sairastavat potilaat, joilla tauti oli edennyt viimeisimmän hoidon jälkeen tai jotka eivät olleet saaneet siihen vastetta. Aiempia hoitoja oli korkeintaan 5, joihin oli sisällyttävä<br>• Antrasykliinia tai bendamustiinia sisältävä kemoterapia<br>• Hoito anti-CD20 -vasta-aineella<br>• Ibrutinibi tai acalabrutinibi |
| Interventio | • Leukafereesi<br>• Mahdollinen siltahoito (BTKi+deksametasoni)<br>• Esihoito: fludarabiini 30 mg/m$^2$/päivä + syklofosfamidi 500 mg/m$^2$/päivä kolmena päivänä ennen Tecartus-infuusiota<br>• Ennen Tecartus-infuusiota parasetamoli + difenhydramiini<br>• Tecartus yhtenä iv-infuusiona, jonka tavoiteannos oli 2 x 10$^6$ solua/kg |
| Vertailuhoidot | Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitohaaraa |
| Ensisijainen lopputulosmuuttuja | • Objektiivinen hoitovaste (ORR= täydellinen (CR) tai osittainen (PR) hoitovaste), riippumattoman tutkijaryhmän määrittämänä Luganon kriteerien mukaan |
| Toissijaiset lopputulosmuuttujat | • Vasteen kesto (DoR)<br>• Paras hoitovaste (CR, PR, vakaa tauti, etenevä tauti tai ei määritettävissä oleva vaste) |
| Seuranta-ajan mediaani | 16.8 kk (vaihteluväli 3.6–31.9 kk) |

[4] PubMed-haku 8.1.2021: ("Brexucabtagene autoleucel") OR (KTE-X19) OR (Tecartus). Hakutuloksia 8, joista 5 hylättiin otsikon perusteella. Jäljelle jääneet kolme artikkelia (Wang ym. 2020, Romero 2020, Jain ym. 2020) liittyivät kaikki samaan ZUMA-2 -tutkimukseen.

Yhteenveto ZUMA-2 -tutkimuksesta on **taulukossa 2**. ZUMA-2 on yksihaarainen faasin 2 monikeskustutkimus. Potilailla oli uusiutunut tai aiempaan hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma (R/R MCL). He olivat saaneet useita aiempia hoitoja (mediaani: 3 hoitolinjaa), joihin sisältyy myös hoito Brutonin tyrosiinikinaasin estäjällä.

### 2.1.1. Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaita, joilla oli uusiutunut tai aiempaan hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma. Aiempia hoitoja heillä oli 1–5 (keskimäärin 3,3 aiempaa hoitoa). Aiempiin hoitoihin tuli kuulua ainakin antrasykliinia tai bendamustiinia sisältävä kemoterapia, hoito anti-CD20 -vasta-aineella ja ibrutinibi- tai akalabrutinibi-hoito. Potilaiden piti olla hyväkuntoisia (WHO:n toimintakykyasteikolla 0 tai 1). Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu tarkemmin liitteessä 1. (6)

Potilaiden ominaispiirteet on koottu liitteeseen 2. Potilaiden mediaani-ikä oli 65 vuotta ja 84% heistä oli miehiä. Valtaosa potilasta (68/74) hoidettiin Yhdysvalloissa ja loput Alankomaissa, Saksassa ja Ranskassa sijaitsevissa keskuksissa. Potilaista 31 (42 %) oli saanut autologisen kantasolusiirteen. Edeltävä BTKi-hoito oli kestänyt keskimäärin 6,5 kk ja 38 % potilaista oli saanut sille vasteen. MIPI-riskiluokituksen mukaan potilaista 39 % kuului matalan riskin ryhmään, 41 % kohtalaisen riskin ja 18 % korkean riskin ryhmään. (6)

Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli aktiivinen tai vakava infektio, eivätkä potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron, joilla oli havaittavissa olevia syöpäsoluja aivo-selkäydinnesteessä tai joilla oli aiemmin ilmennyt keskushermoston lymfooma tai keskushermostoon liittyviä häiriöitä. (6)

**Taulukko 3.** ZUMA-2-tutkimuksen tutkimuspopulaatiot

| Tutkimuspopulaatio | Selite | n |
|---|---|---|
| ITT | Hoitoaiepopulaatioksi määriteltiin ne potilaat, joille tehtiin leukafereesi. | 74 |
| IAS | Pääanalyysi suunniteltiin tehtäväksi, kun vaste 60 potilaalta oli mitattu 6 kk kuluttua viikon 4 arvioinnista lukien (Katkaisukohta: 23.6. 2019) | 60 |
| mITT | Potilaat, jotka saivat Tecartus-hoidon millä tahansa annoksella. Päivitetty teho- ja turvallisuusanalyysi tehtiin tälle potilasjoukolle 12 kk seurannan jälkeen (Katkaisukohta: 31.12. 2019) | 68 |

Katkaisuajankohtaan mennessä (31.12.2019) tutkimukseen oli otettu mukaan yhteensä 74 potilasta ja heille oli tehty leukafereesi (hoitoaiepopulaatio, ITT). Näistä 71:lle Tecartuksen valmistaminen onnistui. Kaksi potilasta kuoli sairauden edettyä ennen esihoitovaihetta. Yksi potilas suljettiin pois tutkimuksesta esihoitojen jälkeen poissulkukriteerien perusteella.

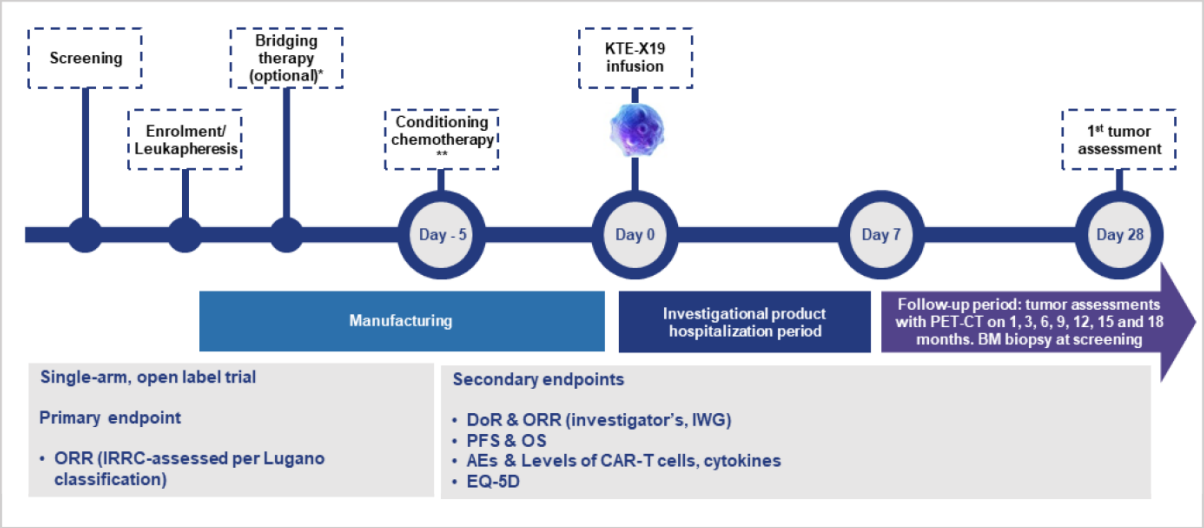
Tecartus-hoitoa sai 68 potilasta eli 92 % tutkimukseen mukaan otetuista potilaista (muokattu hoitoaiepopulaatio, mITT). Tutkimuksessa oli mukana myös toinen kohortti (kohortti 2), joka sai suositeltua pienemmän annoksen (0,5 x$10^6$ solua/kg). Sen tuloksia käsitellään vain raportin turvallisuusosiossa. Tecartuksen suositeltu annos on 2x$10^6$ solua/kg. (6)

#### Interventio ja vertailuhoito

Tutkimukseen ottamisen jälkeen tehtiin leukafereesi Tecartus-hoidon valmistamiseksi. Tämän jälkeen potilailla oli mahdollisuus saada siltahoitona ibrutinibia (560 mg/päivä) tai akalabrutinibia (100 mg/päivä) ja deksametasonia (20–40 mg/päivä). Siltahoitoa suositeltiin potilaille, joilla tautimäärä oli suuri. Potilaista 38 % sai siltahoitoa. (6)

Tecartus-hoito annettiin yhtenä IV infuusiona, jonka tavoiteannos oli 2 x $10^6$ CD19-CAR-T-solua/kg lymfosyytteja poistavan esihoidon (fludarabiini 30 mg/$m^2$/päivä ja syklofosfamidi

500 mg/m$^2$/päivä, kolmena päivänä) jälkeen. Ennen infuusiota potilaat saivat parasetamolia ja difenhydramiinia. Tukihoito, kuten pahoinvoinnin hoito tai hoito kasvutekijöillä oli sallittu Tecartus-infuusion jälkeen. Potilaiden oli jäätävä sairaalaan Tecartus-infuusion jälkeen vähintään seitsemäksi päiväksi tai kunnes muut kuin hematologiset haitat olivat poistuneet tai olivat korkeintaan lieviä. Mediaaniaika leukafereesista Tecartus-hoidon toimittamiseen hoitoa antavaan keskukseen oli 16 vuorokautta ja mediaaniaika leukafereesista Tecartus-infuusioon oli 27 vuorokautta. (5, 6)




**Kuvio 2.** Tecartus-hoidon toteutus ZUMA-2-tutkimuksessa. Bridging therapy (siltahoito): ibrutinibi (560 mg/päivä) tai akalabrutinibia (100 mg/päivä) ja deksametasonia (20–40 mg/päivä). Conditioning chemotherapy (esihoito): fludarabiini 30 mg/m2/päivä ja syklofosfamidi 500 mg/m2/päivä, kolmena päivänä ennen Tecartus-infuutiota.

### Jatkohoidot

Yksi hoitokeskus Yhdysvalloista on julkaissut tietoja Tecartus-hoitoa saaneiden jatkohoidosta sen jälkeen, kun heidän tautinsa oli edennyt.(10) Tässä vaiheessa hoitovaihtoehdot ovat samoja kuin vaihtoehdot Tecartus-hoidolle. Potilaat olivat saaneet immunokemoterapiaa, osa sädehoitoon liitettynä. Lisäksi käytössä oli ollut venetoklaksi, akalabrutinibi, kopanlisibi ja abemasiklibi. Tecartuksella hoidettuja potilaita oli tässä keskuksessa yhteensä 16, joista kuudella potilaalla tauti eteni.

### Lopputulosmuuttujat

Päivitetyn analyysin ajankohtana (31.12.2019) Tecartus-infuusion saaneiden potilaiden (n=68) seuranta-ajan mediaani oli 16,8 kk (vaihteluväli 13,6–31,9 kk). Potilaista 88 %:lla seuranta-aika oli yli 12 kk ja 41 % yli 24 kk.

ZUMA-2 -tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli objektiivinen hoitovaste (ORR), joka tarkoitti täydellistä (CR) tai osittaista (PR) hoitovastetta riippumattoman tutkijaryhmän määrittämänä Luganon kriteerien (11) mukaan. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat

- Vasteen kesto (DoR)
- Paras hoitovaste (eli osuus potilaista, joilla CR, PR, stabiili tauti tai etenevä tauti oli paras vaste)
- ORR tutkijan arvioimana IWG (2007) kriteerien (12) perusteella
- Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS)
- Kokonaiselossaoloaika (OS)

- Turvallisuus
- Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Vastetta arvioitiin Tercartus-infuusion jälkeen viikoilla 2 ja 4 ja sen jälkeen kuukausina 2 ja 3. Tämän jälkeen seuranta toteutettiin 3 kuukauden välein 18 kk asti ja sen jälkeen 6 kk välein 60 kk asti. Sen jälkeen potilaat tutkittiin vuosittain.

## 2.2. Tecartus-hoidon vaikutus lopputuloksiin

### 2.2.1. Objektiivinen hoitovaste (ORR)

ZUMA-2 -tutkimuksen päätulosmuuttuja oli objektiivinen hoitovaste (ORR) riippumattomasti arvioituna Luganon kriteerien (11) mukaan (**Taulukko 4**). Lisäksi toissijaisena lopputulosmuuttujana oli hoitovasteen saavuttaminen tutkijan arvioimana IWG (2007) kriteerien mukaan.

**Taulukko 4.** Hoitovasteen saavuttaminen ZUMA-2 -tutkimuksessa päivitetyn analyysin ajankohtana 31.12.2019.

| | ITT[a] n= 74 | mITT[b] n= 68 | IAS[a] n= 60 |
|---|---|---|---|
| Objektiivinen hoitovaste, ORR, n (%) [95 %:n luottamusväli] | 62 (84 %) [73,4–91,3%] | 92 % [81,6–97,2 %] | 55 (92 %) [81,6–97,2 %] |
| Täydellinen vaste, CR (%) [95 %:n luottamusväli] | 44 (59 %) [47,4–70,7%] | 67 % [53–78] | 40 (67 %) [53,3–78,3 %] |
| PR (%) [95 %:n luottamusväli] | 18 (24 %) [15,1– 35,7%] | 25 % | 15 (25 %) [14,7–37,9 %] |

Lähteet: [a](2), [b](6)

**Taulukko 5.** Hoitovasteen saavuttaminen, stabiili tauti ja etenevä tauti ZUMA-2-tutkimuksessa päivitetyn analyysin ajankohtana 31.12.2019. (2)

| | ITT n=74 | IAS n= 60 |
|---|---|---|
| Objektiivinen hoitovaste ORR, n (%)<br>95 %:n luottamusväli, % | 62 (84)<br>73,4–91,3 | 55 (92)<br>81,6–97,2 |
| Täydellinen vaste CR, n (%)<br>95 %:n luottamusväli, % | 44 (59)<br>47,4–70,7 | 40 (67)<br>53,3–78,3 |
| Osittainen vaste PR, n (%)<br>95 %:n luottamusväli, % | 18 (24)<br>15,1–35,7 | 15 (25)<br>14,7–37,9 |
| Stabiili tauti SD, n (%)<br>95 %:n luottamusväli, % | 3 (4)<br>0,8–11,4 | 2 (3)<br>0,4–11,5 |
| Etenevä tauti PD, n (%)<br>95 %:n luottamusväli, % | 2 (3)<br>0,3–9,4 | 2 (3)<br>0,4–11,5 |

ZUMA-tutkimuksen pääanalyysissa (IAS, n=60) objektiivisen hoitovasteen saavutti 56 (93 %) potilasta. Näistä täydellisiä vasteita oli 40 (67 %) ja osittaisia vasteita 16 (27 %). Tutkijan arvioimana ORR oli 88 % (77,4–95,2 %) ja CR 70 % (56,8–81,2 %).

Hoitoaiepopulaatiossa (ITT, n= 74) objektiivisen hoitovasteen saavutti 62 potilasta (84 % potilaista).

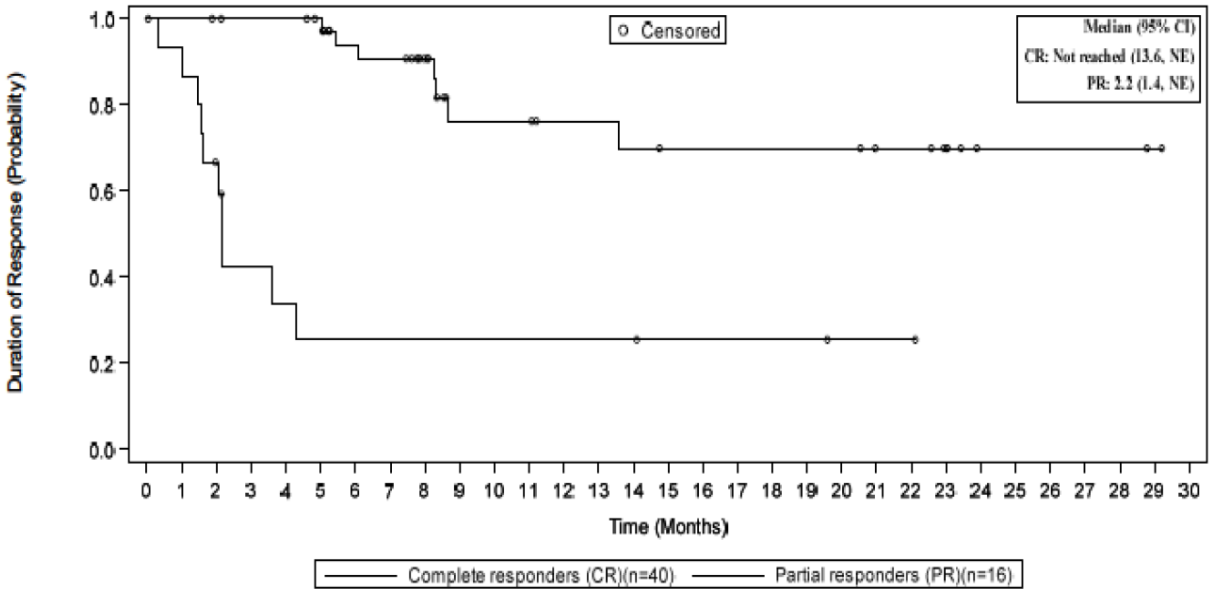
Kaikista niistä potilaista, jotka saivat Tecartus-hoitoa (n= 68), hoitovasteen saavutti 92 % potilaista. Potilaista 67 %:lla oli täydellinen vaste (CR) ja 25 %:lla osittainen vaste (PR).

Mediaaniaika mITT-populaatiossa vasteen saavuttamiseen oli 1 kk (vaihteluväli 0,8–3,1 kk). Mediaaniaika täydellisen vasteen saavuttamiseen oli 3,0 kk (vaihteluväli 0,9–9,3 kk). Tecartus-hoitoa saaneista potilaista 42 saavutti aluksi stabiilin taudin tilan (SD) tai osittaisen vasteen (PR), ja näistä 24 (57 %) sai myöhemmin täydellisen vasteen (CR). (6)

### 2.2.2. Vasteen kesto (DoR)

ITT-populaatiosta (n=74) 62 potilasta sai täydellisen tai osittaisen vasteen. Näistä 62 potilaasta 21:lla (34 %) tauti oli edennyt ja kolme potilasta (5 %) oli kuollut 31.12.2019 katkaisukohtaan mennessä. Potilaista 32:lla (52 %) oli edelleen vaste katkaisukohdan ajanhetkellä. Kaksi potilasta oli saanut kantasolusiirron ja kolme potilasta oli aloittanut muun hoidon. Seuranta-ajan mediaani oli 13,8 kuukautta. (2)

Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna 24 kuukauden kohdalla vaste oli säilynyt 56,4 %:lla ja 33 kuukauden kohdalla 50,8 %:lla vasteen saaneista potilaista. Täydellisen vasteen saaneilla vaste myös säilyy pidempään kuin osittaisen vasteen saaneilla (**Kuvio 3**). (2)




| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CR at risk | 40 | 40 | 39 | 38 | 38 | 36 | 29 | 28 | 22 | 14 | 14 | 14 | 12 | 12 | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 8 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| (CR censored) | (0) | (0) | (1) | (2) | (2) | (4) | (9) | (9) | (15) | (20) | (20) | (20) | (22) | (22) | (22) | (23) | (23) | (23) | (23) | (23) | (23) | (25) | (25) | (27) | (31) | (31) | (31) | (31) | (31) | (32) | (33) |
| PR at risk | 16 | 14 | 9 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (PR censored) | (0) | (1) | (2) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (3) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (5) | (5) | (5) | (6) | (6) | (6) | (6) | (6) | (6) | (6) | (6) |

**Kuvio 3.** Kaplan-Meier käyrä, vasteen kesto (DoR) ZUMA-2 -tutkimuksen päivitetyn analyysin (31.12.2019) mukaan ITT populaatiossa (n=74) täydellisen vasteen saaneilla (n= 40) ja osittaisen vasteen saaneilla (n= 16).

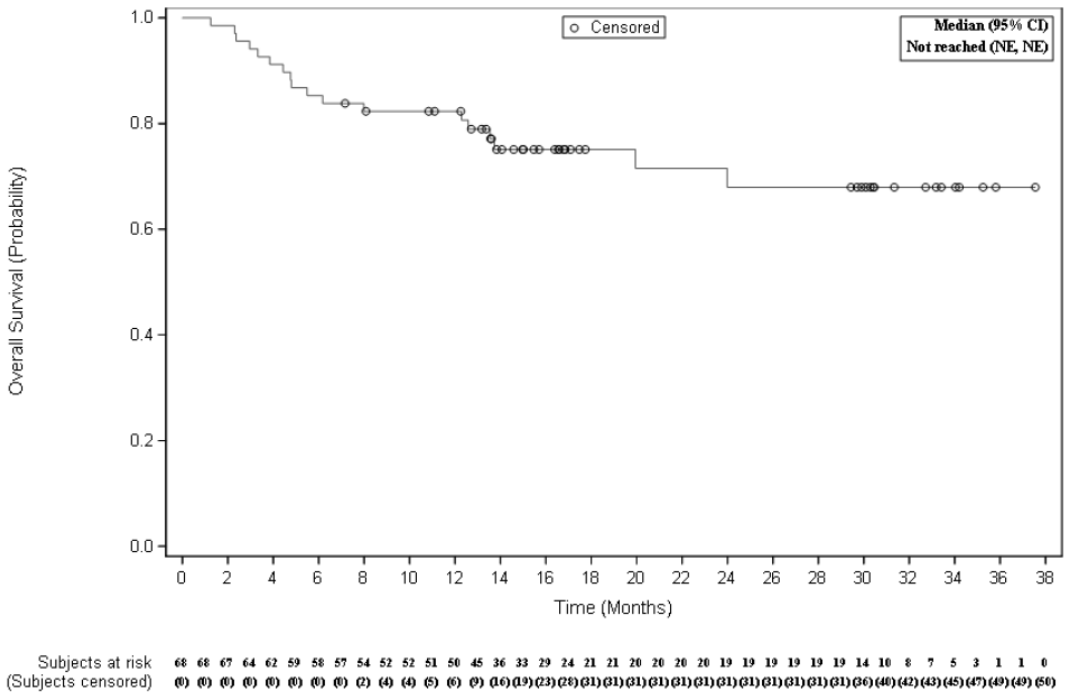
### 2.2.3. Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu päivitetyn analyysin ajankohtaan (31.12.2019) mennessä (**Kuviot 4 ja 5**). Tässä vaiheessa Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu 6 kk elossaolo-osuus oli ITT-potilasjoukossa 84 %, 12 kk elossaolo-osuus 78 %, ja 24 kk elossaolo-osuus 63 %. Pääanalyysin potilasjoukossa (IAS, n=60) vastaavat elossaolo-osuudet olivat 87 %, 83 % ja 69 %.

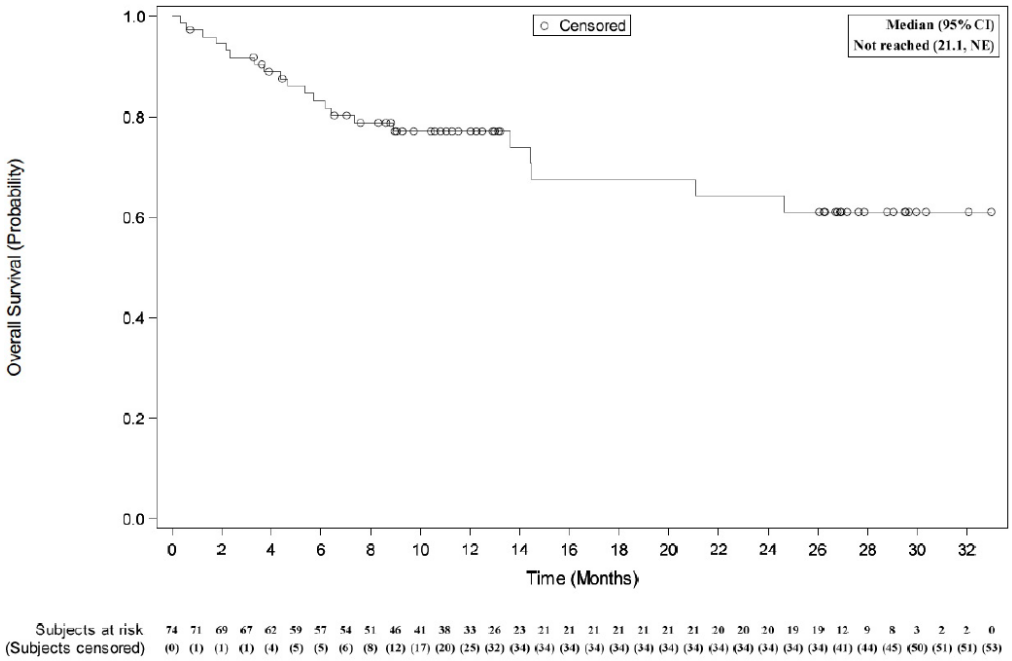
**Taulukko 6.** Elossaolo-osuuksia ZUMA-2-tutkimuksesta, 31.12.2019 katkaisukohta.

| | ITT<br>n= 74 | mITT<br>n= 68 | IAS<br>n= 60 |
|---|---|---|---|
| Kuolleiden määrä[a], n (%) | 23 (31) | 18 (26) | 16 (27) |
| 6 kk elossaolo-osuus, % (95 % LV) | 83,6 (72,9–90,3) | 85 (74–92%) | 86,7 (75,1–93,1) |
| 12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 % LV) | 77,6 (65,1–84,8) | 82 (71–90%) | 83,3 (71,2–90,7) |
| 24 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 % LV) | 66,5 (52,8–77,1) | 68 (52–79%) | 68,8 (52,7–80,3) |

[a] Lähteet: ITT, IAS: (2), mITT: (6)



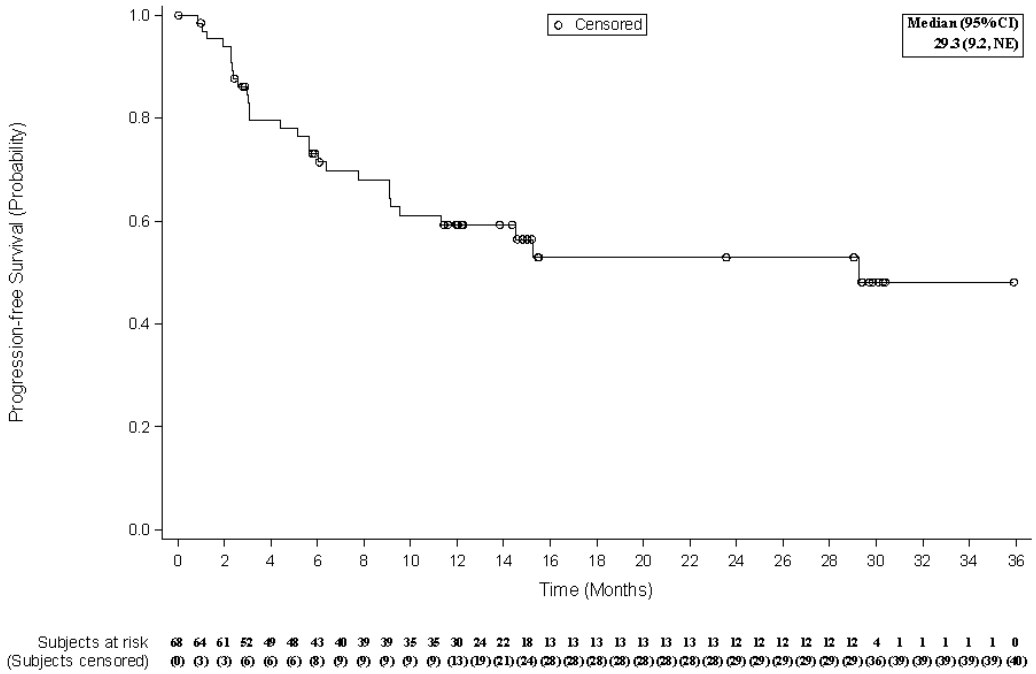

**Kuvio 4.** Kaplan-Meier käyrä, kokonaiselossaoloaika (OS) ZUMA-2 -tutkimuksen päivitetyn analyysin (31.12.2019) mukaan mITT populaatiossa (n=68). (6)




**Kuvio 5.** Kaplan-Meier käyrä, kokonaiselossaoloaika (OS) ZUMA-2 -tutkimuksen ITT populaatiossa (n=74) 24.7.2019 katkaisukohdan mukaan. (2)

### 2.2.4. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

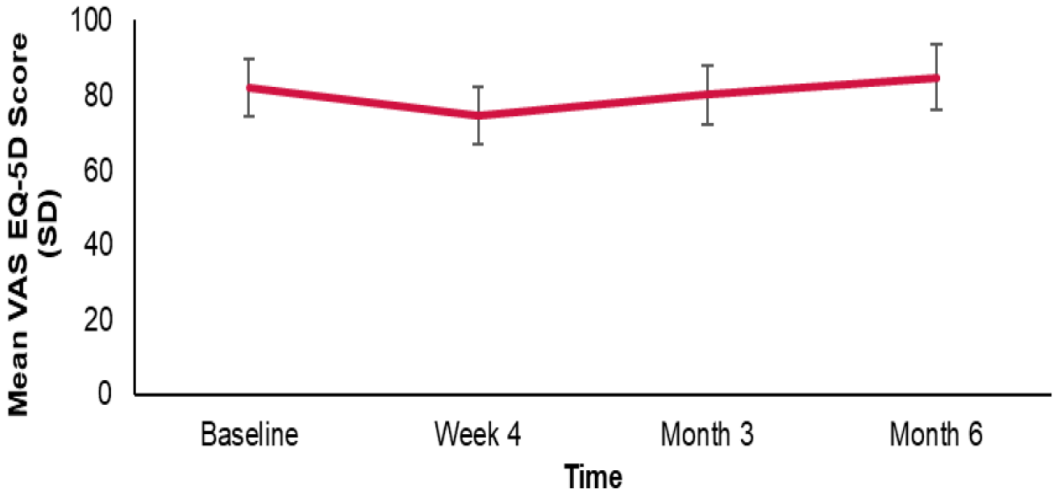
Päivitetyn analyysin ajankohtaan (31.12.2019) mennessä ei ollut saavutettu taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan mediaania (95 % luottamusväli 9,6 kk–NE) (**Kuvio 6**). mITT-potilasjoukon 68 potilaasta neljä (6 %) oli kuollut ja tauti oli edennyt 24:llä potilaalla (41 %). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu 12 kk PFS osuus oli 59,3 % (45,8–70,4) ja 24 kk PFS-osuus 52,9 % (38,2–65,6). (6)




**Kuvio 6.** Kaplan-Meier käyrä, kokonaiselossaoloaika (PFS) ZUMA-2 -tutkimuksen päivitetyn analyysin (31.12.2019) mukaan mITT populaatiossa (n=68). (6)

### 2.2.5. Elämänlaatu

Elämänlaatua arvioitiin EQ-5D-mittarilla lähtötasolla sekä viikolla 4 ja kuukausina 3 ja 6. (6) Elämänlaatu näytti laskevan hieman viikon 4 kohdalla, mutta nousevan jälleen viimeisissä mittauksessa (**Kuvio 7**). Muutokset ovat pieniä.

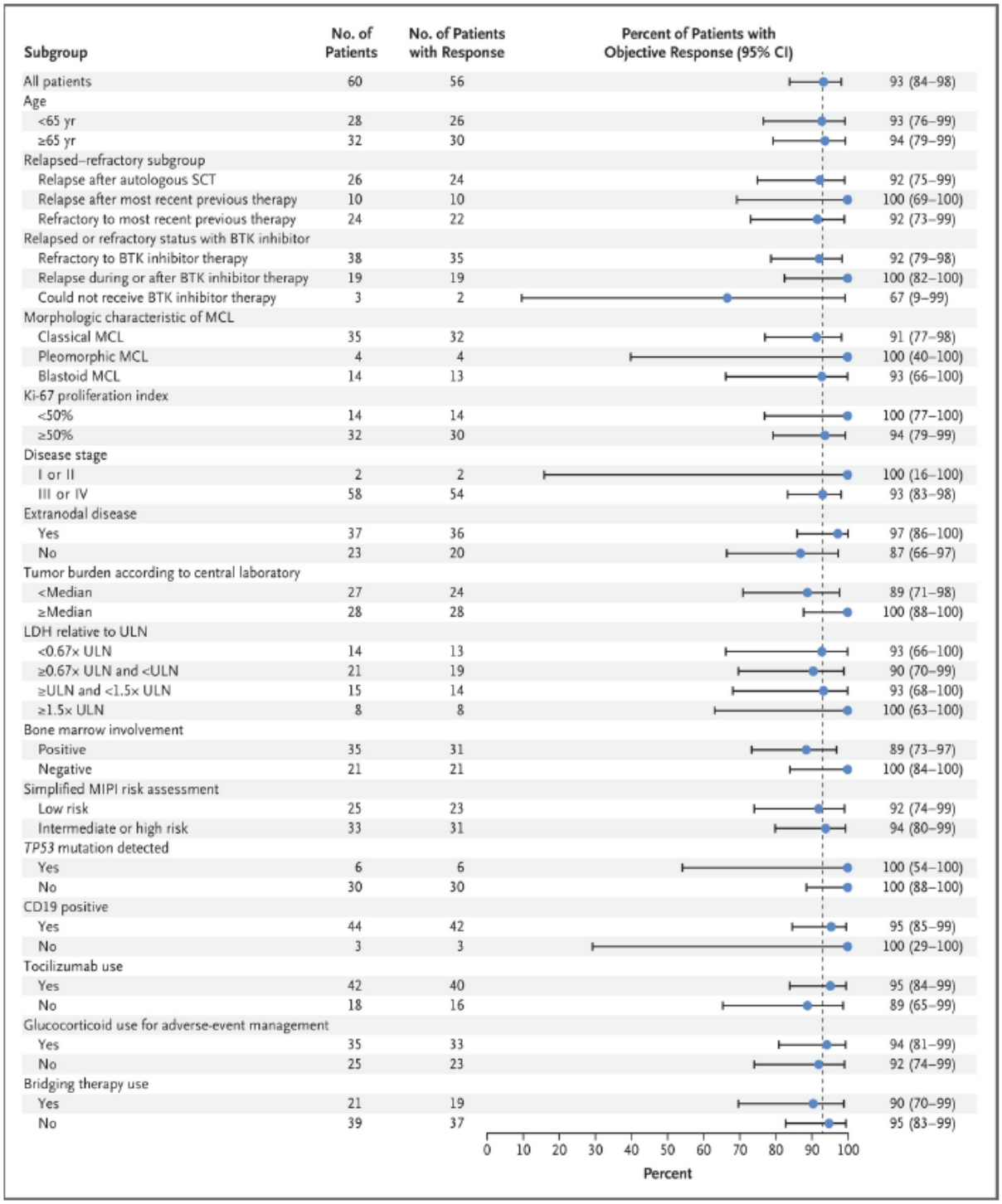



| | Baseline | Week 4 | Month 3 | Month 6 |
|---|---|---|---|---|
| **n** | 65 | 52 | 55 | 42 |
| **Mean (SD)** | 82.0 (15.4) | 74.5 (15.6) | 80.1 (15.6) | 84.8 (17.5) |
| **Median (range)** | 85 (75 – 95) | 78 (60 – 89) | 83 (70 – 92) | 90 (80 – 95) |

**Kuvio 7.** EQ-5D mittaukset ZUMA-2-tutkimuksessa. (6)

## 2.3. Alaryhmäanalyysit

ZUMA-2-tutkimuksen ORR-tulosta tutkittiin useilla alaryhmäanalyyseilla (**Kuvio 8**). Mukana oli mm. ikä (alle/yli 65 v.), manttelisolulymfooman tyyppi (klassinen/pleomorfinen/blastoidi MCL), Ki-67-proliferaatio-indeksi (yli/alle 50 %) ja siltahoidon käyttö. Tecartuksen vaikutuksen ei voi sanoa poikkeavan missään tutkitussa alaryhmässä.




**Kuvio 8.** Alaryhmäanalyysit ZUMA-2-tutkimuksessa. (2)

## 2.4. Tecartuksen vaikutukset nykyhoitoon verrattuna

### 2.4.1. Lähtökohdat

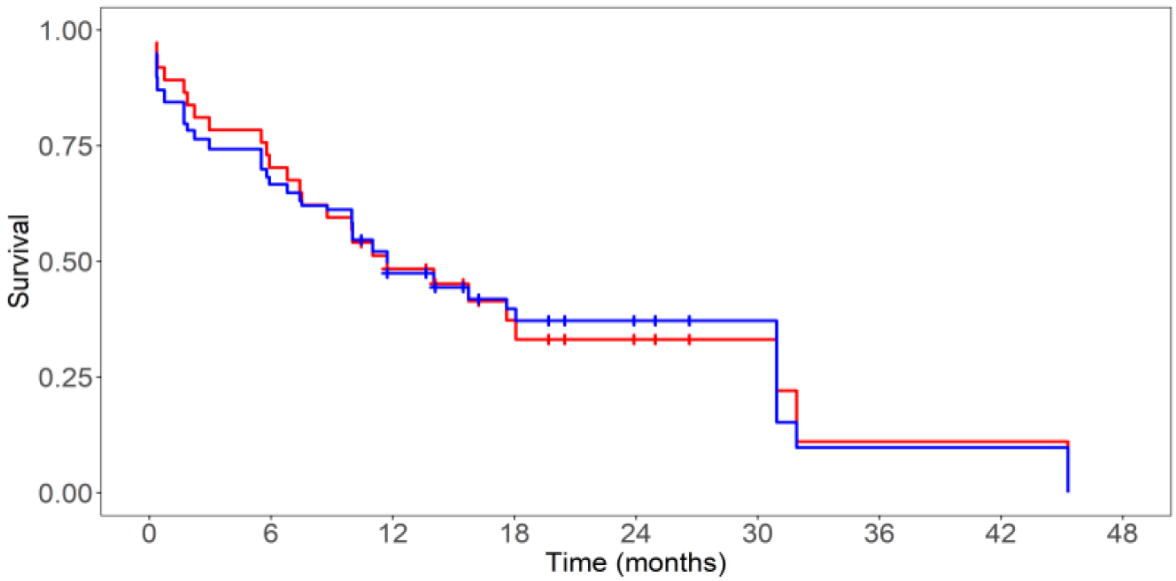
ZUMA-2-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus ilman vertailuryhmää. Myyntiluvanhaltija on esittänyt vertailuja Tecartuksen vaikutuksesta tavanomaisen hoitoon verrattuna perustuen julkaistuihin tietoihin sekä rekisteritietoihin (EU RW-tutkimus). Seuraavassa kuvataan myyntiluvan haltijan toimittaman vertailun menetelmiä ja tuloksia.

### 2.4.2. Nykyhoidon hoitotulokset rekisteritietoihin perustuen (EU RW-tutkimus)

Myyntiluvan haltijan tekemässä EU RW-tutkimuksessa kerättiin elossaolotietoja eurooppalaisista hoitokeskuksista manttelisolulymfoomaa sairastavilta potilailta, jotka olivat aiemmin saaneet BTKi-hoitoa (**taulukko 7**). Valtaosa 37:stä hoidetusta potilaasta oli Ranskasta (51 %) ja Iso-Britanniasta (24 %), loput Ruotsista, Tanskasta ja Saksasta. (6)

**Taulukko 7.** Potilaiden ominaispiirteitä myyntiluvan haltijan EU RW -tutkimuksessa.

| | Eurooppalainen rekisteritutkimus (N =37) |
|---|---|
| Miesten osuus | 75,7% |
| Ikä, keskiarvo | 65,6 |
| Aiempien hoitolinjojen lkm, keskiarvo | 3 |
| Aiempi autologinen kantasolusiirto | 32,4 % |
| Edeltävän BTKi-hoidon kesto, kuukautta | 12,9 |
| ORR edeltävän BTKi-hoidon aikana | 37,1 % |
| ECOG | |
| 0 | 70,3 % |
| 1 | 29,7 % |




**Kuvio 9.** EU RW -tutkimuksen OS-Kaplan-Meier-käyrä (punainen) ja sama käyrä painotettuna ZUMA-2-tutkimuksen potilasjoukon ominaisuuksilla.

EU RW -tutkimuksessa havaittuja elossaolotietoja painotettiin ZUMA-2-tutkimuksen potilastiedoilla potilasryhmien kaltaistamiseksi (**Kuvio 9**). Painottamisessa käytetyt potilasjoukon ominaispiirteet olivat sukupuoli, aiempien hoitolinjojen lukumäärä, aiempi autologinen kantasolusiirto, edeltävä BTKi-hoito ja aiempi luuydinsiirto. (6)

Myyntiluvan haltijan toimittamassa aineistossa esitetään vain painotettu ja painottamaton EU RW -tutkimuksen Kaplan-Meier-käyrä (Kuvio 9). Varsinaista vertailua Tecartus-hoitoon ei esitetä.

### 2.4.3. Tecartuksen ja nykyhoidon vaikutusten vertailu kirjallisuuden perusteella

#### Kirjallisuushaku

Yrityksen toimittama kirjallisuushaku oli tehty helmikuussa 2019 ja päivitetty tammikuussa 2020. Kirjallisuushaussa etsittiin tutkimustietoa vertailuhoidon (tällä hetkellä käytössä olevat hoidot, SoC) vaikutuksista. Haussa löydettiin 13 tutkimusta (13-25), joista oli julkaistu tietoa BTKi-hoidon jälkeisessä tilanteessa. Näistä kaksi (24, 25) suljettiin pois pienen koon (n= 4 ja 5) vuoksi. Lisäksi kolme tutkimusta suljettiin pois, koska niiden ei katsottu edustavan nykyistä hoitokäytäntöä (14, 23) tai potilasryhmissä oli päällekkäisyyttä muiden mukana olevien tutkimusten kanssa (13). Tutkimukset on kuvattu liitteessä 3.

#### Epäsuora vertailu

Yrityksen toimitti Tecartus-hoidon vaikutusten vertailun kirjallisuushaussa löydettyjen, nykyisen hoitokäytännön vaikutuksia koskeviin tuloksiin (OS ja PFS). Vertailu Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) -menetelmällä oli tehty seuraavasti:

1) Nykyhoidon vaikutuksia kuvaavista Kaplan-Meier-käyristä rekonstruoitiin potilaskohtaiset tiedot, joihin sovitettiin elinaikamallit erikseen kutakin tutkimusta koskien. Nämä mallit yhdistettiin meta-analyysilla.

2) ZUMA-2-tutkimuksen potilaiden ominaispiirteet muunnettiin vastaamaan vertailuhoitoja koskevien tutkimusten potilaiden ominaispiirteiden keskiarvoa. Muunnos tehtiin painottamalla ZUMA-2-tutkimuksen potilaskohtaisia tietoja painokertoimilla, jotka oli laskettu vertailuhoitoja koskevien tutkimusten potilaiden ominaispiirteiden perusteella.

3) ZUMA-2-tutkimuksen painotettuihin tuloksiin (kohta 2) sovitettuja elinaikamalleja verrattiin yhdistettyyn malliin vertailuhoidon vaikutuksista (kohta 1)

Painokertoimien laskemisessa käytetyt potilasjoukon ominaispiirteet olivat

- Ki67 (≥ 30 %, ≥ 50 %)
- Vaste edeltävään BTKi-hoitoon
- Edeltävän BTKi-hoidon kesto
- Blastoidi tautimuoto
- Aiempien hoitolinjojen lukumäärä
- Aiempi autologinen kantasolusiirto

Myyntiluvan haltijan mukaan nämä ominaispiirteet valittiin kirjallisuuden ja kliinisten asiantuntijoiden näkemysten perusteella. Analyysit tehtiin aluksi laajemmalla joukolla ominaispiirteitä, joissa mukana oli myös MIPI-riskiluokitus (ikä, ECOG-luokka, laktaattidehydrogenaasipitoisuus ja valkosolujen määrä), levinneisyys, aiempi BTKi-hoito, sukupuoli, imusolmukkeiden ulkopuolinen tauti ja luuytimen tauti. Nämä tekijät jätettiin

kuitenkin pois lopullisesta analyysista, koska suppeampi lista johti myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan konservatiivisempaan ja kliinisesti uskottavampaan lopputulokseen.

ORR-, CR- ja PR-tulokset yhdistettiin kiinteiden ja satunnaisefektien meta-analyysilla. Yhdistäminen toteutettiin sekamallia hyödyntäen, vakioiden potilasjoukon ominaispiirteillä.

### Epäsuoran vertailun tulokset, OS

Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät oli raportoitu neljästä nykyistä hoitokäytäntöä käsittelevästä tutkimuksesta (15-18), ja näitä käytettiin vertailuhoitoryhmän kokonaiselossaoloajan määritykseen. MAIC-vertailun mukaan ZUMA-2-tutkimuksen ITT-populaatiossa (n=74) Tecartus-hoidon painotettu OS:n keskiarvo on 29 kk (95 % LV 24,7–32,1), jos painotus tehdään ottamalla mukaan kaikki ne nykyistä hoitokäytäntöä koskevat tutkimukset, joissa KM-käyrä oli raportoitu. Tällöin nykyistä hoitokäytäntöä koskeva OS keskiarvo on 14,1 (95 % LV 11,7–16,4) ja hasardisuhde 0,18 (95 % LV 0,09–0,38). Vertailun vuoksi: painottamaton Tecartus-hoidon OS keskiarvo ITT-populaatiossa on 28,0 kk (95 % LV 23,7–31,3)

**Taulukko 8.** ZUMA-2-tutkimuksen ITT-potilasjoukon (n=74) epäsuora vertailu kirjallisuudessa raportoituihin tuloksiin nykyisten hoitojen vaikutuksista (OS).

| Vertailussa mukana olevat tutkimukset | Tecartus OS keskiarvo, kk (95 % LV) | Nykyinen hoito OS keskiarvo, kk (95 % LV) | HR (95 % LV) |
|---|---|---|---|
| Kaikki tutkimukset, joissa on raportoitu OS KM-käyrät, neljä tutkimusta (15-18) | 29,0 (24,7–32,1) | 14,1 (11,7–16,4) | 0,18 (0,09–0,38) |
| Hoitojen sekoitus[a], 2 tutkimusta (15, 16) | 28,5 (24,2–31,7) | 13,9 (11,2–16,5) | 0,19 (0,10–0,39) |
| Hoitojen sekoitus[a] tai venetoklaksi 3 tutkimusta, (15-17) | 28,8 (24,6–31,9) | 13,3 (10,6–15,8) | 0,18 (0,09–0,36) |
| Hoitojen sekoitus[a] tai R-BAC, 3 tutkimusta (15, 16, 18) | 28,7 (24,5–31,9) | 14,8 (12,4–17,1) | 0,20 (0,10–0,40) |
| Tutkimukset, joissa elossa-oloajan t=0 on seuraavan hoidon aloittamisen ajankohta, 3 tutkimusta (16-18) | 30,2 (26,0–33,1) | 12,9 (10,3–15,6) | 0,15 (0,07–0,31) |
| Kuten yllä, mutta venetoklaksi ei mukana, 2 tutkimusta (16, 18) | 30,7 (26,4–33,5) | 13,5 (10,9–16,1) | 0,19 (0,12–0,33) |
| Painottamaton tulos | 28,0 (23,7–31,3) | - | - |

[a]Sisälsi useita eri hoitoja, ks. liite 3.

Jos painotus perustetaan erilaiseen mukana olevien nykyistä hoitoa koskevien tutkimusten valintaan, Tecartus-hoidon OS keskiarvo ITT-populaatiossa vaihtelee 28,8– 30,7 kk välillä (**Taulukko 8**) ja nykyisen hoidon OS keskiarvo välillä 12,9–14,8. Hasardisuhde vaihtelee tällöin välillä 0,15–0,20.

ZUMA-2-tutkimuksen mITT-populaatiossa (n=68) Tecartus-hoidon painotettu OS:n keskiarvo on 29,6 kk (95 % LV 25,1–32,8), jos painotus tehdään ottamalla mukaan kaikki ne nykyistä

hoitoa koskevat tutkimukset, joissa KM-käyrä oli raportoitu. Tällöin nykyistä hoitoa koskeva OS keskiarvo on 14,1 (95 % LV 11,7–16,4) ja hasardisuhde 0,16 (95 % LV 0,07–0,37). Vertailun vuoksi, painottamaton Tecartus-hoidon OS keskiarvo mITT populaatiossa on 29,3 kk (95 % LV 24,2–32,4).

Jos painotus perustetaan erilaiseen mukana olevien nykyistä hoitoa koskevien tutkimusten valintaan, Tecartus-hoidon OS keskiarvo ITT-populaatiossa vaihtelee 29,3– 30,8 kk välillä ja nykyisen hoidon OS keskiarvo välillä 12,9–14,8. Hasardisuhde vaihtelee tällöin välillä 0,12–0,18.

### Epäsuoran vertailun tulokset, PFS

PFS tulokset perustuvat kahteen tutkimukseen (17, 18). ZUMA-2-tutkimuksen ITT-populaatiossa (n=74) Tecartus-hoidon painotettu PFS:n keskiarvo on 19,4 kk (95 % LV 15,9–22,8). Painotus tehtiin käyttämällä ominaispiirteiden keskiarvoa niistä kahdesta tutkimuksesta, joissa PFS:n KM-käyrä oli raportoitu julkaisussa. Tällöin nykyistä hoitoa koskeva PFS:n keskiarvo on 10,8 (95 % LV 7,6–14,2) ja hasardisuhde 0,50 (95 % LV 0,31–0,76). Vertailun vuoksi, painottamaton Tecartus-hoidon PFS:n keskiarvo ITT populaatiossa on 21,1 kk (95 % LV 16,5–24,8). ZUMA-2-tutkimuksen mITT-populaatiossa (n=68) tulokset ovat hyvin samankaltaiset (**taulukko 9**).

**Taulukko 9.** ZUMA-2-tutkimuksen ITT-potilasjoukon ja mITT-potilasjoukon PFS-tulosten epäsuora vertailu kirjallisuudessa raportoituihin tuloksiin nykyisten hoitojen vaikutuksista.

| | ITT (n=74) | mITT (n=68) |
|---|---|---|
| Tecartus, painotettu<br>PFS keskiarvo, kk (95 % LV) | 19,4 (15,9–22,8) | 19,4 (15,2–23,0) |
| Nykyinen hoito<br>PFS keskiarvo, kk (95 % LV) | 10,8 (7,6–14,2) | 10,8 (7,6–14,2) |
| HR (95 % LV) | 0,50 (0,31–0,76) | 0,49 (0,31–0,76) |
| Tecartus, painottamaton<br>PFS keskiarvo, kk (95 % LV) | 21,1 (16,5–24,8) | 21,8 (16,8–25,6) |

### Epäsuoran vertailun tulokset, ORR

Vasteen saavuttamisen osalta vertailu tehtiin kahdeksaan kirjallisuushaussa löydettyyn nykyistä hoitoa käsittelevään tutkimukseen (15-22). ZUMA-2-tutkimuksen tulokset vasteen saavuttamisesta Tecartus-hoidolla painotettiin vastaamaan nykyistä hoitoa koskevia tutkimuksia.

Tällöin ITT-populaatiossa Tecartus hoidon ORR on 85,3 % ja nykyhoidon ORR on 42,3 % (95 % LV 27,4–58,7). CR tulokset ovat vastaavasti 61,3 % ja 21,1 % (95 % LV 10,6–37,8) ja PR tulokset 24,9 % ja 19,4 % (95 % LV 12,8–28,3).

**Taulukko 10.** Tecartuksen ja nykyhoidon vaikutus hoitovasteeseen. Epäsuora vertailu MAIC-menetelmällä.

| | Tecartus | Nykyhoito | Vetosuhde (OR) |
|---|---|---|---|
| **ITT-populaatio (n=74)** | | | |
| ORR, % (95 % LV) | 85,3 | 42,3 | 7,91 (2,35–26,62) |
| CR, % (95 % LV) | 61,3 | 21,1 | 5,91 (2,09–16,66) |
| PR, % (95 % LV) | 24,9 | 19,4 | 1,37 (0,57–3,29) |
| **IAS-populaatio (n=60)** | | | |
| ORR, % (95 % LV) | 96,3 | 42,3 | 35,59 (4,15–305,26) |
| CR, % (95 % LV) | 69,0 | 21,1 | 8,30 (2,78–24,74) |
| PR, % (95 % LV) | 24,0 | 19,4 | 1,31 (0,52–3,31) |

## 2.5. Turvallisuus

### 2.5.1. Haittatapahtumat

ZUMA-2-tutkimuksessa oli mukana myös toinen kohortti, josta 14 potilasta sai suositeltua annosta ($2x10^6$ solua/kg) pienemmän annoksen ($0,5x10^6$ solua/kg) Tecartus-valmistetta. Kokonaisuudessaan turvallisuusprofiilin tarkastelu perustui yhteensä 82 potilaan tietoihin, jotka olivat saaneet ZUMA-2-tutkimuksessa Tecartus-hoitoa. Lisäksi myyntiluvan haltija on esittänyt lisätietoja muista Tecartus-hoitoa koskevista tutkimuksista (ZUMA-3, ZUMA-4 ja ZUMA-8), yhteensä 116 potilaalta.

Kokonaisuudessaan Tecartus-hoitoon liittyvistä haitoista yleisimpiä ZUMA-2 tutkimuksessa olivat pyreksia (93%), alentunut verenpaine (56%), vilunväristykset (39%), vapina (38%), anemia (34%), hypoksia (37%), leukopenia (33%), enkefalopatia (26%) ja takykardia (30%). Näistä oireista monet liittyvät erityisesti sytokiinioireyhtymään, neurologisiin haittoihin, sytopenioihin ja infektioihin. (2)

Vaikeaa sytokiinien vapautumisoireyhtymää (CRS) havaittiin 91 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla (76 %) tämä oli asteen 1 tai 2 haittatapahtuma. Asteen 3 CRS oli 12 %:lla ja asteen 4 CRS 3 %:lla potilaista. Mediaaniaika CRS:n ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–13 vuorokautta). CRS:n yleisimmät oireet olivat kuume (99 % potilaista), verenpaineen lasku (60 %) ja hapen puutos (37 %). (2)

Neurologisia haittatapahtumia oli 68 %:lla potilaista, ja 32 %:lla oli vakava neurologinen haitta. Yleisimpiä vakavia (vähintään asteen 3) neurologisia haittatapahtumia olivat enkefalopatia (18 %), sekavuus (12 %) ja afasia (4 %). Kahdella potilaalla neurologiset haittatapahtumat eivät poistuneet ennen heidän kuolemaansa. Neljällä potilaalla oli edelleen asteen 1 tai 2 neurologinen haitta datan katkaisukohdassa. Haittatapahtumien keston mediaaniaika oli 12 päivää. (2)

Kokonaisuudessaan ZUMA-2-tutkimuksessa havaitut haitat olivat tyypillisiä CAR-T-hoitoihin liittyviä haittoja. **Taulukossa 11** on esitetty yhteenveto valmisteyhteenvedon mukaista annosta saaneiden osalta hoitoon liittyvät haitat, joita asteeltaan ≥3 ilmeni vähintään 10%:lla potilaista.

**Taulukko 11.** Vakavuusasteeltaan ≥3 Tecartus-hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10%:lla potilaista. (6)

| n (%) | Yhteensä | Aste 1 | Aste 2 | Aste 3 | Aste 4 | Aste 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Jokin Tecartus-hoitoon liittyvä haitta | 66 (97) | 2 (3) | 10 (15) | 19 (28) | 34 (50) | 1 (1) |
| Kuume | 64 (94) | 15 (22) | 41 (60) | 8 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hypotensio | 35 (51) | 4 (6) | 16 (24) | 14 (21) | 1 (1) | 0 (0) |
| Anemia | 26 (38) | 0 (0) | 6 (9) | 20 (29) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hapenpuute | 24 (35) | 1 (1) | 10 (15) | 9 (13) | 4 (6) | 0 (0) |
| Valkosolujen määrän lasku | 23 (34) | 0 (0) | 1 (1) | 4 (6) | 18 (26) | 0 (0) |
| Neutrofiilien määrän lasku | 22 (32) | 0 (0) | 2 (3) | 4 (6) | 16 (24) | 0 (0) |
| Verihiutaleiden määrän lasku | 19 (28) | 4 (6) | 4 (6) | 4 (6) | 7 (10) | 0 (0) |
| Enkefalopatia | 18 (26) | 4 (6) | 2 (3) | 6 (9) | 6 (9) | 0 (0) |
| Hypofosfatemia | 17 (25) | 0 (0) | 5 (7) | 12 (18) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sekavuustila | 14 (21) | 3 (4) | 3 (4) | 8 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi | 12 (18) | 4 (6) | 1 (1) | 7 (10) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neutropenia | 12 (18) | 0 (0) | 1 (1) | 3 (4) | 8 (12) | 0 (0) |

## 2.1. Lisätiedon kerääminen ja meneillään olevat tutkimukset

Tecartus-hoidon vaikutuksia koskeva tieto on peräisin lyhyestä yksihaaraisesta tutkimuksesta eikä pitkän aikavälin vertailevaa tutkimusnäyttöä ole saatavilla. Käytönaikaista lisätietoa tulisi kerätä pitkäaikaisesta hoitovaikutuksesta, erityisesti siitä, saavuttavatko jotkin potilaat Tecartus-hoidolla pitkäaikaisen remission.

Tecartuksen myyntilupa on myönnetty ehdollisena ja tähän liittyy velvoite toimittaa lisätietoja Tecartuksen pitempi aikaisista vaikutuksista. Nämä tiedot saadaan ZUMA-2-tutkimuksesta sekä sen jälkeisestä rekisteritutkimuksesta. Näissä tutkimuksissa kerätään myös pidemmän aikavälin turvallisuustietoja. ZUMA-2-tutkimuksen 24 kuukauden seurantatietoja odotetaan saapuvaksi Euroopan lääkevirastolle 31.3.2022 ja rekisteritutkimuksen 30.9.2025. Tässä vaiheessa ei ole tiedossa missä laajuudessa näitä tietoja tullaan julkaisemaan.

## 2.2. Pohdinta

Keskeinen rajoite Tecartus-hoidon vaikutusten arvioinnissa on se, että hoitoa ei ole tutkittu satunnaistetussa koeasetelmassa, jossa mukana on vertailuhoito. ZUMA-2-tutkimus on yksihaarainen. Myyntiluvan haltijan toimittaman nykyhoidon vaikutuksia koskevan

kirjallisuuskatsauksen perusteella Tecartuksen ja nykyhoidon vaikutuksilla näyttää kuitenkin olevan merkittäviä eroja.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön myös MAIC-menetelmällä tehtyjä vertailuja Tecartuksen ja nykyhoidon välillä. MAIC-menetelmässä eri tutkimuksia pyritään vertaamaan toisiinsa epäsuorasti kaltaistamalla tutkimusten potilasjoukkoja. Kaltaistuksessa käytetään painokertoimina sellaisia potilaiden ominaispiirteitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoidon lopputulokseen tai potilaiden ennusteeseen. MAIC-vertailun voi lähtökohtaisesti olettaa tuottavan luotettavamman arvion hoitojen vaikutusten eroista kuin naiivin epäsuoran vertailun, jossa eri tutkimusten tulokset vain asetetaan rinnakkain.

Fimealle toimitetussa analyysissa oli kuitenkin sellaisia tutkimustiedon vähäisyydestä johtuvia rajoitteita, joiden vuoksi epäsuoran vertailun tulosta ei voi pitää täysin luotettavana. Johtopäätös sekä naiivista epäsuorasta vertailusta että MAIC-menetelmällä tehdystä epäsuorasta vertailusta on se, että Tecartuksen vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää olevan parempi kuin nykyisillä hoidoilla, mutta hoitovaikutuksen tarkkaa suuruutta on vaikea arvioida.

ZUMA-2-tutkimuksen ITT-populaatiosta 84 % sai vasteen ja 59 % sai täydellisen vasteen. Myös yhdellä muulla hoitoyhdistelmillä on tässä potilasjoukossa saatu vastaavan suuruinen vasteosuus. R-BAC-hoitoyhdistelmällä pienehkössä (n= 36) tutkimuksessa (18, 26) vasteen sai 83 % ja täydellisen vasteen 60 % potilaista. Tässä tutkimuksessa OS-mediaani oli kuitenkin vain 12,5 kuukautta. ZUMA-2-tutkimuksessa OS-mediaania ei ole saavutettu, mutta 12 kk elossaolo-osuus oli Tecartus-hoitoa saaneilla 82 %. ZUMA-2-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa ja vasteen kestoa kuvaavien Kaplan-Meier-käyrien muoto voi viitata siihen, että osalla potilaista vaste saattaa olla pitkäkestoinen (pysyvä). Vähän yli puolella vasteen saaneista potilaista vaste näyttäisi säilyvän ainakin 2 vuotta. Lyhyen seuranta-ajan vuoksi päätelmien tekeminen vasteen lopullisesta kestosta on kuitenkin vaikeaa.

Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että Tecartus-hoidon vaikutus olisi erilainen jossain tietyssä potilasryhmässä. CAR-T-solujen määrä veressä oli korkeampi alle 65 vuotiailla kuin yli 65 vuotiailla potilailla. CAR-T-solujen korkeampi määrä on yhteydessä parempaan vasteen saavuttamiseen. Yli ja alle 65-vuotiaat eivät kuitenkaan eronneet toisistaan vasteen saavuttamisessa alaryhmäanalyysissa. Korkeampi CAR-T-solumäärä oli yhteydessä myös vakavampien sytokiinioireyhtymien ilmenemiseen. (2)

ZUMA-2-tutkimuksen potilasjoukko koostui hyväkuntoisista potilaista, joilla ei ollut munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toimintaan liittyviä ongelmia, aikaisempaa allogeenista kantasolusiirtoa tai B-hepatiitti- tai HIV-infektiota. Tutkimuksen tuloksen voi olettaa soveltuvan melko pieneen osaan suomalaista potilasjoukkoa. Lisäksi ZUMA-2-tutkimuksen potilasjoukon valikoituneisuus vaikeuttaa Tecartus-hoidon tulosten vertaamista kirjallisuudessa kuvattuihin nykyhoitokäytännön tuloksiin. (2)

ZUMA-2-tutkimuksen potilasryhmä ja Suomen tilanne eroavat toisistaan siinä suhteessa, miten monta hoitolinjaa potilailla on takanaan ennen mahdollista Tecartus-hoitoa. Tämä johtuu osittain ibrutinibi-hoidon korvattavuuskäytännöstä Suomessa. Yrityksen antaman selvityksen mukaan potilasjoukot vastaavat pääosin toisiaan, mutta ero syntyy hoitolinjojen laskentatavasta. ZUMA-2-tutkimuksessa useita eri hoitoja oli katsottu sisältyvän samaan hoitolinjaan, kun taas Suomessa nämä on korvattavuuskäytännöstä johtuen laskettu eri hoitolinjoiksi. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan yrityksen selvitys on pääosin uskottava, ja potilasjoukkoja voi aiempien hoitolinjojen lukumäärän osalta pitää pääosin toisiaan vastaavina.

# 3. Kustannusvaikuttavuus

## 3.1. Myyntiluvan haltijan analyysissa käytetyt menetelmät

### 3.1.1. Yhteenveto

Tecartus-hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin ja -raporttiin. Myyntiluvan haltijan analyysissä Tecartus-hoitoa verrataan nykyhoitokäytäntöön, johon kuuluu useita eri hoitoja.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on esitetty **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Yhteenveto menetelmistä on esitetty **taulukossa 12**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan menetelmiin ja tuloksiin on esitetty **luvussa 4.3**.

**Taulukko 12.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä

| **Arvioinnin rajaus** | |
|---|---|
| Väestö | Tecartus-hoidon indikaation mukainen potilasjoukko: Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai aiempaan hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma, jota on hoidettu vähintään kahdella aiemmalla hoitolinjalla, joihin sisältyy hoito Brutonin tyrosiinikinaasin estäjällä, antrasykliiniä tai bendamustiinia sisältävä kemoterapia sekä hoito CD20-vasta-aineella. |
| Arvioitava lääkehoito | Tecartus-hoito |
| Vertailuhoito | Nykyhoitokäytäntö, johon kuuluu useita eri hoitoja |
| Lopputulokset | Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), LYG, QALY |
| **Menetelmät** | |
| Taloudellisen arvioinnin menetelmä | Kustannusvaikuttavuusanalyysi<br>Kustannusutiliteettianalyysi |
| Näkökulma | Terveydenhuollon maksaja |
| Diskonttaus | Kustannukset ja terveysvaikutukset on diskontattu 3 % diskonttokorolla |
| Mallin rakenne | Ositettu elinaikamalli |
| Aikahorisontti | 50 vuotta (100 vuoden ikä) |
| Syklin pituus | 1 kuukausi |
| Tecartus- ja nykyhoidon hoitovaikutukset | Tieto Tecartus-hoidon vaikutuksista perustuu ZUMA-2-tutkimukseen. Tieto nykyhoidon vaikutuksista perustuu eurooppalaiseen hoitotutkimukseen ja kirjallisuuskatsaukseen. |
| Herkkyysanalyysit | Deterministiset herkkyysanalyysit, probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysejä |

### 3.1.2. Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli on tyypiltään ositettu elinaikamalli, jonka tilat ovat taudin etenemistä edeltävä tila (PFS), edennyt tauti (PD) ja

kuolema. Kuhunkin tilaan on kytketty resurssien käyttöä, kustannuksia ja utiliteettia kuvaavat arvot. Osa potilaista jää mallissa pitkäksi aikaa taudin etenemistä edeltävään tilaan. Näiden pitkäaikaisen remission (yli 10 vuotta) saavuttaneiden potilaiden kustannusten ja utiliteettien oletettiin olevan erilainen kuin alle 10 vuotta remissiossa olleilla potilailla.

### 3.1.3. Potilaat

Mallinnuksen populaatio perustuu ZUMA-2-tutkimuksen mITT-potilasjoukkoon, josta 84 % oli miehiä ja keski-ikä 63,2 vuotta. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan suomalaisessa potilasjoukossa miesten osuus on 75 % ja keski-ikä noin 70 vuotta.

**Taulukko 13.** ZUMA-2-tutkimuksen potilaiden ja suomalaisen potilasjoukon vertailu. Perusanalyysissa käytettiin mITT-potilasjoukon ominaisuuksia. (6)

| | ITT* populaatio (n=74) | mITT populaatio (n=68) | Suomalainen potilasjoukko |
|---|---|---|---|
| Miesten osuus, % | 84 | 84 | 75 |
| Ikä analyysin alussa, vuotta | 63,7 | 63,2 | 70 |
| Keskipaino, kg | 81,8 | 82 | 82 |
| Keskimääräinen kehon pinta-ala, $m^2$ | 1,98 | 1,98 | 1,98 |

### 3.1.4. Vertailuhoito

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissa vertailuhoitona oli nykyinen hoitokäytäntö, jonka oletettiin koostuvan useasta erilaisesta hoidosta (**Taulukko 14**).

**Taulukko 14.** Eri hoitojen osuus vertailuhoitohaarassa myyntiluvan haltijan mallissa.

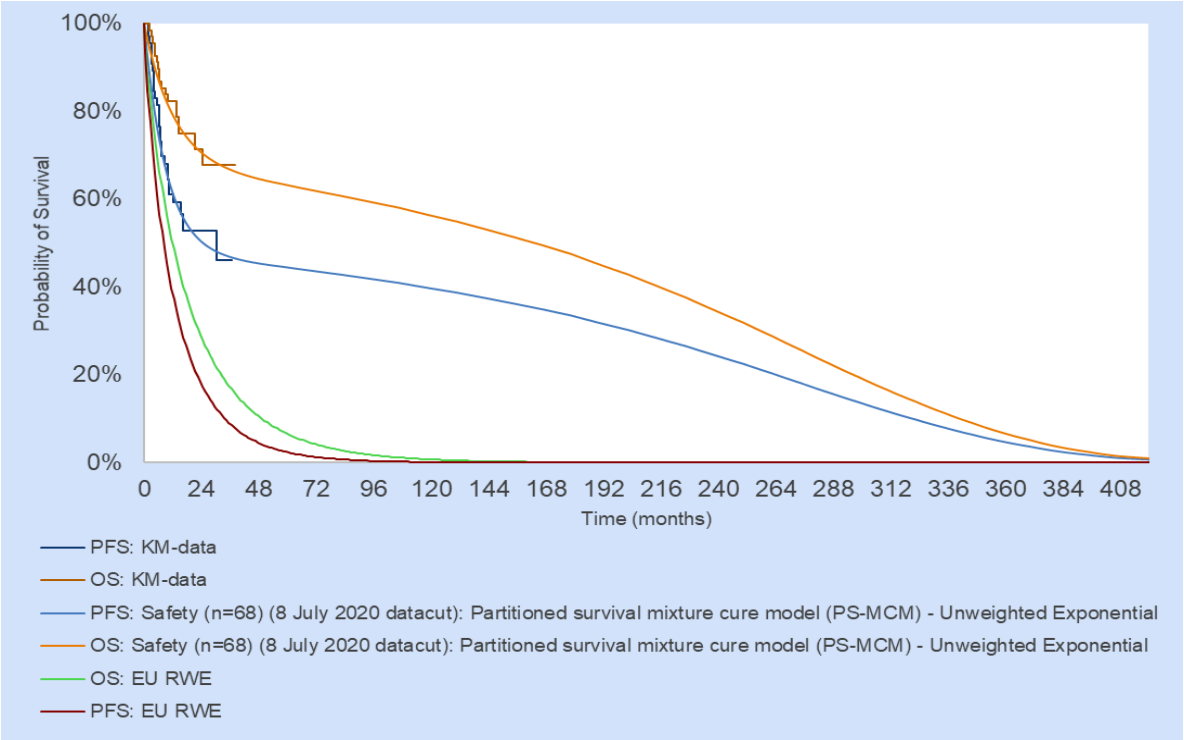
| Hoito | Osuus hoidosta, % |
|---|---|
| Rituksimabi | 70,00 |
| Bendamustiini | 35,00 |
| Lenalidomidi | 10,00 |
| Bortetsomibi | 2,00 |
| Sytarabiini | 25,00 |
| Antrasykliini | 15,00 |
| Venetoclax | 2,00 |

### 3.1.5. Terveysvaikutukset

#### Tecartus

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissa Tecartus-hoidon vaikutuksia (OS ja PFS) koskevat tiedot perustuvat ZUMA-2-tutkimuksen mITT-populaatioon (n=68). Tässä potilasjoukossa mukana ovat ne potilaat, jotka saivat varsinaisen Tecartus-hoidon.

Tecartus-hoidon kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset ekstrapoloitiin mixture-cure-menetelmän avulla (**Kuvio 10**). Tässä menetelmässä oletetaan, että osa potilaista saa pitkäaikaisen vasteen hoitoon ja heidän kohdallaan on huomioitava taustakuolleisuus. Myyntiluvanhaltijan perusanalyysissa oletettiin, että 68 % potilaista jää Tecartus-hoidon jälkeen manttelisolulymfoomasta johtuvan kuolleisuuden ulkopuolelle. Tähän potilasryhmään sovellettiin suomalaisen normaaliväestön taustakuolleisuutta korotettuna 15 %:lla. Tähän potilasryhmään sisältyy mallissa 45 % osuus potilaista, joilla tauti ei Tecartus-hoidon jälkeen etene. Muiden potilaiden elossaoloaikaa ja taudin etenemistä edeltävää elossaoloaikaa mallinnettiin ZUMA-2-tutkimuksen OS- ja PFS-tuloksiin sovitettujen eksponentti-jakaumaa noudattavien funktioiden avulla.




**Kuvio 10.** Tecartus-hoidon ja vertailuhoidon OS- ja PFS-tulosten ekstrapolointi.

#### Nykyinen hoitokäytäntö

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissa nykyisen hoitokäytännön vaikutuksia elossaoloaikaan (OS) arviointiin yrityksen tekemän potilastutkimuksen (EU RW) avulla (Ks. tarkemmin luku 2.4.2). Tämän tutkimuksen tuloksia ekstrapoloitiin Weibull-jakauman avulla taustakuolleisuus huomioiden.

Taudin etenemistä edeltävä elossaoloaika (PFS) arvioitiin OS-tuloksen perusteella olettaen, että PFS on tietyssä suhteessa kokonaiselossaoloaikaan (**Kuvio 10**). Tämä suhdeluku saatiin kirjallisuudesta (ks. tarkemmin luku 2.4.3).

### 3.1.6. Terveyteen liittyvät elämänlaatu

Mallissa taudin etenemistä edeltävän tilan ja edenneen taudin tilan utiliteettien arvot ovat peräisin tutkimuksesta, jossa R/R-MCL-potilaita hoidettiin ibrutinibilla (**Taulukko 15**). Niillä potilailla, jotka mallissa saavat pitkäaikaisen remission (yli 10 vuotta), utiliteetin arvo vastaa saman ikäisen normaaliväestön utiliteettia.

**Taulukko 15.** Tiloihin liittyvät utiliteettien arvot.

| Terveydentila | Utiliteetin arvo |
|---|---|
| Taudin etenemistä edeltävä tila | 0,780 |
| Pitkäaikainen remissio | 0,812 |
| Taudin etenemisen jälkeinen tila | 0,680 |

Terveydentiloihin liittyvien utiliteettien lisäksi mallissa huomioitiin asteen 3 tai sitä vakavampiin haittavaikutuksiin liittyvä elämänlaadun lasku.

Terveysvaikutukset diskontattiin 3 % diskonttokorolla.

### 3.1.7. Kustannukset

Mallissa huomioitiin Tecartuksen lääkekustannus, 360 000 € ja sen lisäksi annostelun ja leukafereesin kustannukset, yhteensä 361 059 € potilasta kohti. Nykyhoidon osalta huomioitiin lääkekustannukset ja annostelukustannukset.

Keskimääräiseksi sairaalahoitojakson pituudeksi Tecartus-infuusion jälkeen oletettiin ZUMA-2-tutkimuksen perusteella 21,2 päivää, joista 23 % oletettiin ZUMA-1-tutkimukseen perustuen kuluvan teho-osastolla. Sairaalahoidon kustannus Tecartus-hoidossa on näillä oletuksilla 28 050 €. Nykyhoitoon ei oletettu sisältyvän sairaalahoitojaksoja. Sairaalahoitojaksojen lisäksi huomioitiin myös muita terveydenhuollon kustannuksia.

Taudin etenemistä edeltävän tilan kustannukseksi oletettiin 557,24 € ja pitkäaikaisen remission tilanteessa 12,88 € kuukaudessa. Progression jälkeisen tilan kustannukseksi oletettiin 408,85 € kuukaudessa.

Epäsuoria kustannuksia oli mahdollista tarkastella skenaarioanalyysissa. Kustannukset diskontattiin 3 % diskonttokorolla.

## 3.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 3.2.1. Perusanalyysin tulokset

Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista on esitetty **Taulukossa 16**. Nykyhoitokäytäntöön verrattuna Tecartus-hoito tuottaa kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella 8,83 lisäelinvuotta ja 6,19 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Lisäkustannuksia Tecartus-hoidosta aiheutuu 468 265 € verrattuna nykyhoitokäytäntöön. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli myyntiluvan perusanalyysin mukaan 75 649 €/QALY.

**Taulukko 16.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista. Kustannukset ja terveyshyödyt on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

| | Tecartus | Nykyhoito | Erotus |
|---|---|---|---|
| Elinvuodet (LY)<br>• Ennen taudin etenemistä<br>• Taudin edettyä | 9,98<br>7,20<br>2,78 | 1,59<br>1,11<br>0,48 | 8,38<br>6,08<br>2,30 |
| Laatupainotetut elinvuodet (QALY)<br>• Ennen taudin etenemistä<br>• Taudin edettyä | 7,39*<br>5,59<br>1,85 | 1,20<br>0,87<br>0,33 | 6,19*<br>4,72<br>1,52 |
| Kustannukset (€) | 527 562 | 59 297 | 468 265 |
| Lisäkustannukset per lisäelinvuosi | 55 649 €/LY | | |
| Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, ICER | 75 649 €/QALY | | |

* Haittojen vaikutus on -0,05 QALY.

### 3.2.2. Skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija liitti kustannusvaikuttavuusanalyysiinsa lukuisia skenaarioanalyyseja (**Liite 4**). Näihin sisältyvät muun muassa

- vertailuhaaran hoitovaikutusten mallintaminen kirjallisuuskatsauksen tietojen perusteella EU RW-tutkimuksen sijaan
- Tecartuksen hoitovaikutusten mallintaminen ZUMA-2-tutkimuksen ITT-populaation perusteella mITT-populaation sijaan
- Aikahorisontin lyhentäminen 5–30 vuoteen, kun se perusanalyysissa oli 50 vuotta
- Tecartuksen hoitovaikutusten mallintaminen ilman oletusta siitä, että osa potilaista paranee pysyvästi

Skenaarioanalyysien tuottamat arviot ICER:sta vaihtelevat välillä 72 000–212 000 €/QALY. Korkeimmat ICER-arvot ovat tuloksena skenaarioista, joissa aikahorisonttia lyhennetään 5 vuoteen (290 000 €/QALY) ja kun Tecartuksen hoitovaikutuksia mallinnetaan ilman paranemisoletusta (90 000–210 000 €/QALY). Sen sijaan esimerkiksi vertailuhaaran vaikutusten mallintaminen kirjallisuuskatsauksen perusteella vaikutti vain vähän ICER:iin.

### 3.2.3. Herkkyysanalyysit

Myyntiluvan haltija esittämien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien (**Kuvio 11**) perusteella kustannusvaikuttavuuteen eniten vaikuttavia tekijöitä ovat pitkäaikaisen remissioon ja taudin etenemistä edeltävän tilaan liittyvät utiliteettiarvot sekä kolmanneksi suurimpana tekijänä progression jälkeiseen tilaan liittyvä utiliteettiarvo.

KUVA POISTETTU

**Kuvio 11.** Myyntiluvan haltijan toimittamat, yksisuuntaiset herkkyysanalyysit.

### 3.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon Tecartus-hoidon vaikutuksista, ensinnäkin verrattuna vertailuhoitoon ja toiseksi pitkällä aikavälillä. Vaikutusten epävarmuutta vertailuhoitoon verrattuna on käsitelty myös edellisen osion (Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus) pohdinnassa.

MAIC-vertailua ei käytetty myyntiluvan haltijan perusanalyysissa, koska myyntiluvan haltija katsoi, että painotuksen jälkeiset tulokset edustivat liian pientä osuutta EU RW-tutkimuksen potilaista. Tästä syystä myyntiluvan haltija oli päätynyt tekemään perusanalyysin ottamalla vertailuhaaran hoitovaikutukset suoraan EU RW -tutkimuksesta ilman painottamista ZUMA-2-tutkimuksen potilasjoukon ominaispiirteillä. Jos kahden tutkimuksen potilasjoukkojen yhdenmukaistaminen painokertoimia käyttämällä (MAIC) johtaa siihen, että vertailu perustuu käytännössä vain pieneen osaan toisen tutkimuksen potilaista, tämä johtuu siitä, että kyseisten tutkimusten potilasmateriaali eroaa toisistaan huomattavasti. Tällaisessa tilanteessa myöskään painottamattomien tulosten käyttäminen ei ole perusteltua, koska vertailtavat populaatiot ovat erilaisia. Painotettujen tulosten käyttäminen ei kuitenkaan tässä tapauksessa juuri vaikuta mallinnuksen lopputulokseen. ICER on siis jokseenkin samansuuruinen riippumatta siitä, tehdäänkö naiivi vertailu tai kaltaistettu vertailu EU RW-tutkimukseen.

Perusongelma kustannusvaikuttavuusanalyysissa on se, että vertaileva tutkimustieto Tecartus-hoidon vaikutuksista puuttuu eikä ongelmaa ole mahdollista täysimääräisesti korjata MAIC-analyysilla, koska vertailuhoitoa koskevan tutkimuksen populaatio on pieni eikä se ole täysin samankaltainen kuin ZUMA-2-tutkimuksessa. Epäsuoraan vertailuun liittyvistä epävarmuustekijöistä johtuen Fimea ei esitä omaa arviota Tecartus-hoidon kustannusvaikuttavuudesta.

Toinen Tecartus-hoidon vaikutuksiin liittyvä epävarmuuden lähde mallinnuksessa on mixture-cure-mallin käyttö. Lähestymistapa on perusteltu, jos hyväksytään oletus siitä, että osa potilaista jää pysyvästi manttelisolulymfoomasta johtuvan kuolleisuuden ulkopuolelle (lähes normaaliväestöä vastaava kuolleisuus). Näiden potilaiden osuus oli myyntiluvanhaltijan perusanalyysissa 68 % ja tällöin ICER on siis noin 76 000 €/QALY. Jos tätä oletusta ei käytetä, ICER on myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien mukaan mallinnustavasta riippuen välillä 90 000–210 000 €/QALY.

Pitkään elävien potilaiden osuutta (68 %) voi kuitenkin pitää yliarviona, koska ZUMA-2-tutkimuksen perusteella vasteen sai noin 92 % potilaista ja vasteen saaneista noin 51 %:lla oli edelleen vaste 33 kk kuluttua. Tähän perustuen osuuden voi siis olettaa olevan korkeintaan noin 47 % Tecartus-hoitoa saaneista. Myöskin arvioidun 24 kk PFS-osuuden (53 %) perusteella pitkään elävien potilaiden osuus on yliarvio. Potilaista 66,5 % oli elossa 24 kk kuluttua hoidosta. Pitkään elävien potilaiden osuus on todennäköisesti lähellä pitkäaikaisen vasteen saaneiden potilaiden osuutta ja/tai niiden osuutta, joilla tauti ei ole edennyt. Lisätietoa hoidon pitkäaikaisesta tehosta tarvitaan lisää, jotta tätä osuutta voidaan paremmin arvioida, varsinkin kun kyse on taudista, joka voi uusia pitkänkin remission ja myös allogeenisen siirron jälkeen.

Lisäksi on huomattava, että ikä vaikuttaa jonkin verran kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa potilaiden keski-ikä on noin 70 vuotta, kun se myyntiluvan haltijan perusanalyysissa oli 63,7 vuotta. ICER 70-vuotiailla potilailla on noin 96 000 €.

# 4. Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannus- ja budjettivaikutuksen arvioinnin lähtökohtana on myyntiluvan haltijan HTA-raportissa esitetty materiaali ja myyntihaltijan teettämä selvitys Tecartus-hoidon kustannusvaikuttavuudesta suhteessa uusiutuneen tai aiempaan hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman nykyiseen hoitokäytäntöön. Lisäksi arvioinnissa on käytetty kirjallisuuslähteitä sekä Fimean aiemmin julkaisemia arviointeja.

Arvioinnissa käytetyt, ennen vuotta 2019 määritetyt kustannukset on inflaatiokorjattu vuoden 2019 tasolle. Kaikki kustannukset ja terveysvaikutukset on diskontattu 3 % diskonttokorolla.

## 4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

Tecartuksen kustannusarviontiin käytettiin HUS:n vuoden 2018 palveluhinnastoa (27). Lääkkeiden hankintakustannukset perustuvat Kelan tietoihin, lukuun ottamatta Tecartusta, jonka listahintaa Suomessa käytettiin arvioinnissa.

Tecartus-hoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus (527 562 €) koostuu pääosin lääkkeen listahinnasta (360 000 €). Hoito vaatii annostelun jälkeen ZUMA-2 -tutkimuksen mukaan keskimäärin 21,2 päivää kestävää sairaalahoitojaksoa, josta 23 % oletetaan vietettävän tehohoidossa ZUMA-1 -tutkimuksen perusteella. Tämän kustannukseksi on arvioitu 28 050 € potilasta kohden.

Vertailuhoidon kustannusarvioinnin perustana on käytetty nykyistä hoitokäytäntöä, joka on kuvattu myyntiluvan haltijan mallissa (**taulukko 14**). Kustannukset on arvioitu Kelan tietojen perusteella. Vertailuhoidon ei oleteta vaativan sairaalahoitoa annostelun jälkeen.

Terveydenhuollon resurssien käytön kustannukset on arvioitu Suomen terveyden ja sosiaalihuollon vuoden 2011 yksikkökustannusten mukaan (28). Lisäksi arvioinnissa on hyödynnetty Fimean aiemmin julkaisemia arviointeja. Yksikkökustannusten ja terveydenhuoltoresurssien käytön perusteella terveystilakohtaiset kustannukset potilasta kohden on arvioitu vakaan taudin tilalle, taudin etenemistä edeltävälle ajalle (120 kk asti), pitkäaikaiselle remissiolle (yli 120 kk) ja etenemisen jälkeiselle ajalle. Kustannukset toistuvat kuukausittaisella syklillä.

ZUMA 2 -tutkimuksessa raportoidut asteen 3-4 haittatapahtumat on huomioitu Tecartus-hoidon kustannusarvioinnissa yksikkökustannusten perusteella. Vertailuhoidon ei oletettu aiheuttavan haittatapahtumia, sillä asteen 3-4 haittatapahtumia ei havaittu Eyre ym. tutkimuksessa(17).

Terminaalihoitokustannukset koituvat palliatiivisen hoidon kustannuksista. Kustannusarvioinnissa on oletettu terminaalihoidon olevan rinnastettavissa B-solu lymfoomien terminaalihoitoon, jonka kustannukset on arvioitu aiemmin julkaistussa Fimean Kymriah-arvioinnissa (29).

**Taulukko 17.** Tecartuksen ja vertailuhoidon potilaskohtaiset kustannukset.

| | Tecartus (€) | Vertailuhoito (€) | Erotus (€) |
|---|---|---|---|
| **Tecartus ja vertailuhoito** | | | |
| Kustannus/annos | 379 459 | 16 016 | |
| Leukafereesi | 1 421 | | |
| Annostelu | 1 059 | 13 167 | |
| Esihoito | 1 092 | | |
| Siltahoito | 6 144 | | |
| Sairaalahoitokustannukset | 28 050 | | |
| **Yhteensä** | **417 225** | **29 183** | **388 042** |
| **Muut kustannukset** | | | |
| Terminaalihoito | 8 270 | 11 106 | |
| Haittatapahtumat | 6 265 | | |
| **Yhteensä** | **14 535** | **11 106** | **3 429** |
| **Ylläpitohoito** | | | |
| Taudin etenemistä edeltävä tila | 29 499 | 7 533 | |
| Taudin etenemisen jälkeinen tila | 66 303 | 11 475 | |
| **Yhteensä** | **95 802** | **19 008** | **76 794** |
| **Hoitokustannukset yhteensä** | **527 562** | **59 297** | **468 265** |

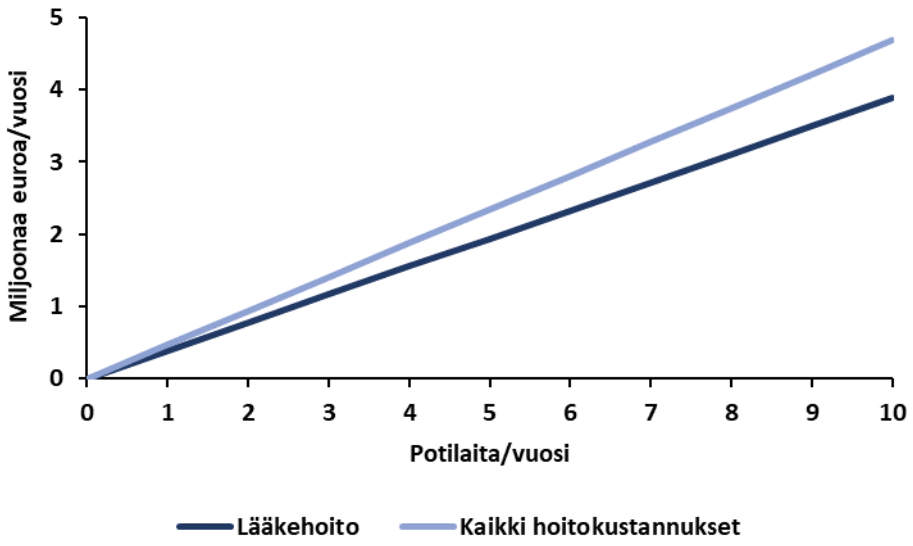
Lähde: Myyntiluvan haltijan malli.

## 4.2. Budjettivaikutukset

Tecartus-hoito lisää potilaskohtaisia kustannuksia vertailuhoitoon nähden lääkehoitoon ja siihen välittömästi liittyvien kustannusten osalta 388 042 € ja kaikki hoitokustannukset huomioiden 468 265 € edellä esitetyn laskentatavan mukaisesti (**Taulukko 17**). Arviot potilasmääristä on kuvattu **taulukossa 18**. Tecartus-hoidon aiheuttamat vuosittaiset inkrementaaliset kustannukset vertailuhoitoon nähden potilasmäärän mukaan on kuvattu **kuviossa 12**.

**Taulukko 18.** Manttelisolulymfooman ilmaantuvuus ja arvio Tecartus-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä

| | Potilasmäärä | Lähde |
|---|---|---|
| Manttelisolulymfooma, ilmaantuvuus Suomessa | 81-112 | Syöpärekisteri, vuodet 2010-2018 |
| Arvio potilasmäärästä, joilla uusiutuva tai hoitoon reagoimaton MSL, ovat saaneet 2. linjan hoitoa ja soveltuvat ibrutinibihoitoon | 30-41 | NICE 2018: 37 % MSL-potilaista (30) |
| Arvio potilasmäärästä, jotka soveltuvat Tecartus-hoitoon | 2-4 | Myyntiluvan haltijan raportti |




**Kuvio 12.** Tecartus-hoidosta aiheutuvat inkrementaaliset vuosikustannukset vertailuhoitoon nähden. Kaikki hoitokustannukset sisältävät lääkehoidon lisäksi kaikki muut **taulukossa 17** listatut kustannukset.

## 4.3. Pohdinta

Keskeisin Tecartus-hoidon budjettivaikutukseen vaikuttava tekijä on potilasmäärä. Myyntiluvan haltijan teettämän asiantuntija-arvion mukaan arvioitu vuosikohtainen potilasmäärä Suomessa on 2–4 (**taulukko 18**). Tecartuksen potilaskohtainen inkrementaalinen vuosikustannus vertailuhoitoon nähden on ainoastaan lääkehoitoon ja siihen välittömästi liittyvät kustannukset huomioiden 388 042 € ja kaikki hoitokustannukset huomioiden 468 265 € (**taulukko 17**). Näin ollen 2–4 potilaalla vuodessa Tecartus-hoidon inkrementaaliset kustannukset olisivat kaikki hoitokustannukset huomioiden 0,9–1,9 miljoonaa euroa ja ainoastaan lääkehoitokustannukset huomioiden 0,8–1,6 miljoonaa vuodessa.

Potilasmäärä on samalla myös keskeisin epävarmuustekijä budjettivaikutusmallissa, sillä myyntiluvan haltija ei ilmoita perustetta esittämälleen arviolle. Suomessa voi olla 30–41 potilasta, joilla on uusiutuva tai hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma, ja jotka soveltuisivat ibrutinibihoitoon. Myyntiluvan haltijan arviota ibrutinibihoidon jälkeiseen Tecartus-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä voi pitää uskottavana, mikäli Tecartus-hoitoa käytettäisiin vain ZUMA-2 -tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerien mukaisessa potilasjoukossa. Mikäli Tecartus-hoitoon valikoituisi potilaita ZUMA-2 -tutkimusta väljemmillä kriteereillä, olisi potilasmäärä ja siten budjettivaikutus suurempi kuin myyntiluvan haltijan raportoima arvio.

Tarkastelemistamme verrokkimaista Tecartus-hoito on saanut viranomaisen suosituksen Iso-Britanniassa. Ruotsissa, Norjassa ja Skotlannissa HTA-arviointi on meneillään (**Liite 5**).

# 5. Johtopäätökset

- ZUMA-2-tutkimuksessa osittaisen tai täydellisen vasteen sai 92 % ja täydellisen vasteen 67 % kaikista hoidetuista potilaista. ZUMA-2-tutkimuksen ITT-populaatiosta 84 % sai vasteen ja 59 % sai täydellisen vasteen.
- ZUMA-2-tutkimuksessa OS-mediaania ei ole saavutettu, mutta 12 kk elossaolo-osuus oli Tecartus-hoitoa saaneilla 82 %. ZUMA-2-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa ja vasteen kestoa kuvaavien Kaplan-Meier-käyrien muoto voi viitata siihen, että osalla potilaista hoitovaste saattaa olla pysyvä. Vähän yli puolella vasteen saaneista potilaista vaste näyttäisi säilyvän ainakin 2 vuotta.
- Keskeinen rajoite Tecartus-hoidon vaikutusten arvioinnissa on se, että hoitoa ei ole tutkittu satunnaistetussa koeasetelmassa, jossa mukana on vertailuhoito. Lisäksi tutkimuksen tuloksen voi olettaa soveltuvan suomalaisesta potilasjoukosta melko pieneen osaan, joka vastaa ZUMA-2-tutkimuksen valikoitua potilasjoukkoa.
- Epäsuorien vertailujen perusteella Tecartuksen vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää olevan parempi kuin nykyisillä hoidoilla. Hoitovaikutuksen tarkkaa suuruutta on kuitenkin vaikea arvioida johtuen rajallisesta vertailuhoitoja koskevasta tiedosta.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella Tecartus-hoidon lisäkustannus yhtä laatupainotettua lisäelinvuotta kohden on noin 76 000 €.
- Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon Tecartuksen vaikutuksista vertailuhoitoon verrattuna. Epäsuoraan vertailuun liittyvästä epävarmuudesta johtuen Fimea ei esitä omaa arviota Tecartus-hoidon kustannusvaikuttavuudesta.
- Toinen Tecartuksen vaikutuksiin liittyvä epävarmuuden lähde mallinnuksessa on oletus pysyvästi parantuneiden potilaiden osuudesta. Tecartus-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksista ei ole tietoa. ZUMA-2-tutkimuksen perusteella myyntiluvan haltijan oletusta parantuneiden osuudesta voi kuitenkin pitää yliarviona. Jos kustannusvaikuttavuusanalyysi tehdään ilman oletusta paranemisesta, ICER on mallinnustavasta riippuen 90 000–210 000 €/QALY.
- Tecartus-hoidon listahinta on 360 000 €. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Tecartus-hoitoa Suomessa voisi saada 2–4 potilasta vuosittain. Tällöin hoidosta koituvat lisäkustannukset olisivat kaikki hoitokustannukset huomioiden 0,9–1,9 miljoonaa euroa ja ainoastaan lääkehoitoon ja siihen välittömästi liittyvät kustannukset huomioiden 0,8–1,6 miljoonaa vuodessa.
- Potilasmäärä on budjettivaikutukseen liittyvä keskeisin epävarmuustekijä. Budjettivaikutus voi olla arvioitua suurempi, mikäli Tecartus-hoitoon valikoituisi potilaita ZUMA-2-tutkimuksen potilasjoukkoa väljemmillä kriteereillä.
- Kokonaisuudessaan Tecartus-hoidon kustannusten ja kustannusvaikuttavuuden keskeisimmät epävarmuustekijät liittyvät hoidon pitkän aikavälin vaikutuksiin (mahdollinen parantuminen) ja potilasmäärään. Lähtökohtaisesti hoidosta syntyvä kustannus on kertakustannus välittömästi hoidon alkaessa. Epävarmuus mahdollisesta paranemisesta sekä potilasmäärästä voisivat olla lähtökohtia hallitun käyttöönoton sopimukselle.

# Lähteet


1. Pasanen A, Kuitunen H. Manttelisolulymfooma. Duodecim. 2019;135:1195-201.

2. EMA. Assessment report (EPAR), Tecartus. Usual common name: autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells. EMA/588798/2020 . 15.10.2020. 2020.

3. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7 ed: Elsevier Saunders; 2012.

4. Van Der Stegen SJC, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. Nature reviews Drug discovery. 2015;14(7):499-509.

5. EMA. Valmisteyhteenveto, Tecartus. 25.01.2021. 2021.

6. Oy GSF. Vastaus Fimean tietopyyntöön 18.12.2020. 2020.

7. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-9.

8. Mansfield AS, Każarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Ann Oncol. 2020;31(2):310-7.

9. Nishio M, Sugawara S, Atagi S, Akamatsu H, Sakai H, Okamoto I, et al. Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133). Clin Lung Cancer. 2019;20(6):469-76.e1.

10. Jain P, Nastoupil L, Westin J, Lee HJ, Navsaria L, Steiner RE, et al. Outcomes and management of patients with mantle cell lymphoma after progression on brexucabtagene autoleucel therapy. British journal of haematology. 2021;192(2):e38-e42.

11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of clinical oncology. 2014;32(27):3059.

12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of clinical oncology. 2007;25(5):579-86.

13. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Annals of Oncology. 2015;26(6):1175-9.

14. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ok CY, Ahmed M, Nava D, et al. Outcomes, causes of discontinuation and mutation profile of patients with mantle cell lymphoma who progressed on acalabrutinib. Blood. 2018;132(Supplement 1):4151-.

15. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. British journal of haematology. 2018;183(4):578-87.

16. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood. 2016;127(12):1559-63.

17. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. 2019;104(2):e68.

18. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. British journal of haematology. 2020;189(4):684-8.

19. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2016;387(10020):770-8.

20. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a “real world” study. Hematological oncology. 2017;35(4):528-35.

21. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). Journal of hematology & oncology. 2017;10(1):1-8.

22. Regny C, Oberic L, Malak S, Sarkozy C, Clavert A, Herbaux C, et al. PF482 CLINICAL EFFICACY OF THE RIBVD REGIMEN FOR REFRACTORY/RELAPSED (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE LYSA GROUP. HemaSphere. 2019;3(S1):193.

23. Wang M, Gordon LI, Palomba ML, Abramson JS, Andreadis C, Ghosh N, et al. Safety and preliminary efficacy in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) receiving lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) in TRANSCEND NHL 001. American Society of Clinical Oncology; 2019.

24. Salles G, Gopal AK, Minnema MC, Wakamiya K, Feng H, Schecter JM, et al. Phase 2 study of daratumumab in relapsed/refractory mantle-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2019;19(5):275-84.

25. Forero-Torres A, Ramchandren R, Yacoub A, Wertheim MS, Edenfield WJ, Caimi P, et al. Parsaclisib, a potent and highly selective PI3Kδ inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. Blood. 2019;133(16):1742-52.

26. McCulloch R, Visco C, Frewin R, Phillips N, Eyre TA, Tucker D, et al. R-BAC maintains high response rate in mantle cell lymphoma following relapse on BTK inhibitor therapy. Frontline. 2019;4(3):8-3.

27. HUS. Palveluhinnasto 2018. 2018.

28. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveyden- ja hyvinvoinnin laitos; 2014.

29. Fimea. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. 2018.

30. NICE. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma 2018 [Available from: https://www.nice.org.uk/Guidance/TA502.

31. NICE. Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma 2021 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA677.

# Liitteet

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

**Key inclusion Criteria**

1) Pathologically confirmed MCL, with documentation of either overexpression of cyclin D1 or presence of t(11;14)
2) Up to 5 prior regimens for MCL. Prior therapy must have included all of the following: CHMP

- Anthracycline or bendamustine-containing chemotherapy
- Anti-CD20 monoclonal antibody therapy
- Ibrutinib or acalabrutinib

3) Relapsed or refractory disease, defined by one of the following:

- Disease progression after last regimen
- Refractory disease is defined as failure to achieve a partial response (PR) or CR to the last regimen

4) Magnetic resonance imaging of the brain showed no evidence of central nervous system (CNS) lymphoma
5) Toxicities due to prior therapy must have been stable and recovered to ≤ Grade 1 (except for clinically non-significant toxicities such as alopecia)
6) Age 18 years or older
7) ECOG performance status of 0 or 1
8) Adequate renal, hepatic, pulmonary, and cardiac function

**Key Exclusion Criteria**

1) History of malignancy other than non-melanomatous skin cancer or carcinoma in situ (e.g., cervix, bladder, breast) unless disease-free for at least 3 years
2) Autologous stem cell transplant (auto-SCT) within 6 weeks of planned KTE-X19 infusion
3) History of allo-SCT
4) Prior CD19-targeted therapy with the exception of subjects who received KTE-X19 in this study and were eligible for retreatment
5) Prior CAR therapy or other genetically modified T-cell therapy
6) Presence of fungal, bacterial, viral, or other infection that was uncontrolled or required intravenous (IV) antimicrobials for management. Simple urinary tract infection and uncomplicated bacterial pharyngitis were permitted if responding to active treatment and after consultation with the Kite medical monitor
7) History of human immunodeficiency virus (HIV) infection or acute or chronic active hepatitis B or C infection. Subjects with a history of hepatitis infection must have cleared their infection as determined by standard serological and genetic testing.
8) History or presence of CNS disorder, such as seizure disorder, cerebrovascular ischemia/haemorrhage, dementia, cerebellar disease, cerebral oedema, posterior reversible encephalopathy syndrome, or any autoimmune disease with CNS involvement

9) History of myocardial infarction, cardiac angioplasty or stenting, unstable angina, active arrhythmias, or other clinically significant cardiac disease within 12 months before enrolment

10) Subjects with cardiac atrial or cardiac ventricular lymphoma involvement

11) History of symptomatic deep vein thrombosis or pulmonary embolism within 6 months before enrolment

12) Live vaccine ≤ 6 weeks prior to the planned start of conditioning regimen

**Liite 2.** Potilaiden ominaispiirteet ZUMA-2-tutkimuksessa.

| | ITT set N (%) (N = 74) | mITT set N (%) (N=68) |
|---|---|---|
| Sex (Male) | 62 (84) | 57 (84) |
| Age (mean, y) | 63.7 | 63.2 |
| Centre | | |
| US | 68 | 62 |
| Netherlands | 2 | 2 |
| Germany | 1 | 1 |
| France | 3 | 3 |
| Mean number of prior therapies | 3.3 | 3.3 |
| Prior ASCT | 31 (42) | 29 (43) |
| Prior BTKi duration (months) | 6.5 | 6.0 (11.0) |
| Prior BTKi ORR | 38% | 38% |
| MIPI | | |
| Low | 29 (39) | 28 (41) |
| Intermediate | 30 (41) | 29 (43) |
| High | 13 (18) | 9 (13) |
| Missing | 2 (3) | 2 (3) |
| Blastoid MCL | 19 (26) | 17 (25) |

y, year; ASCT: Autologous Stem Cell Transplant; BTKi; Bruton tyrosine kinase inhibitor; MIPI; ORR: objective response rate. (6)

**Liite 3.** Kirjallisuushaussa tunnistettujen tutkimusten kuvailu. (6)

| Study ID | Enrolment period | N (% subsequent treatment)[a] | Subsequent treatment post-BTKi, n | Median f/up (range), mo. | Study type | Population source | Region |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Studies reporting Kaplan-Meier curves (or IPD) for survival outcomes** | | | | | | | |
| ZUMA-2 | 2015-ongoing | 68 (safety analysis set) | • KTE-X19 (n = 68 infused)<br>○ Target dose of 2 x $10^6$ anti-CD19 CAR T cells/kg | 14.8 (range: 1.2- 37.6) months from KTE-X19 infusion | Single-arm trial | Multicenter | US, France, Germany, Netherlands |
| Cheah et al. 2015 | Treated with ibrutinib between Jan 2011-Jan 2014 | 42 (74) | • Salvage treatments (*n* = 31)<br>○ Hyper-CVAD (n=8); Bendamustine- based (n=6); Investigational agent (n=3); Lenalidomide-based (n=3); Bortezomib-based (n=3); Platinum- based (n=2); Radiation (n=4); Fludarabine-based (n=2); Note: All salvage chemo regimens included rituximab | 10.7 (2.4-38.9), from cessation of BTKi therapy | Retro-spective | MD Anderson Cancer Center | US |
| Jain et al. 2018a | Not reported | 15 (73) | • Systemic treatment (*n* = 11)<br>○ Ibrutinib-based (n=7); Immunochemotherapy (n=3); unknown (n=1)<br>○ (6 patients received CAR-T cells [results not available]) | 27 from cessation of BTKi therapy | Retro-spective | Chart review (source not reported) | Not reported |
| Jain et al. 2018b | Treated with ibrutinib between Feb 2011-Mar 2017 | 41 (88) | • Salvage treatments (*n* = 36)<br>○ Subsequent treatment included R- HyperCVAD (n=6), radiochemotherapy (n=6), bendamustine-based (n=5), lenalidomide-based (n=4), bortezomib-based (n=3), R CHOP (n=3), radiation alone (n=3), R- ESHAP with alloSCT (n=1), lenalidomide+rituximab+proteasome inhibitor (n=2), phosphoinositide 3- kinase inhibitor (n=1), miscellaneous (n=2) | 38 from cessation of BTKi therapy | Retro-spective | MD Anderson Cancer Center | US |
| Martin et al. 2016 | Not reported | 114 (64) | • Subsequent treatments (n = 73)<br>o Rituximab, 53%; Lenalidomide, 26%; Cytarabine, 18%; Bendamustine, 16%; Bortezomib, 10%; Anthracycline, 7%; Phosphoinositide 3-kinase inhibitor, 5% | -- | Retro-spective | 15 academic medical centers | Germany, Poland, UK, US |

| Study ID | Enrolment period | N (% subsequent treatment)[a] | Subsequent treatment post-BTKi, n | Median f/up (range), mo. | Study type | Population source | Region |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eyre et al. 2019 | Data from Mar 2016-May 2018 | 20 (100) | • Venetoclax (n = 20) | 3.2 (0.5-13.1)[b] from start of subsequent treatment | Retr o-spect ive | UK-wide CUP | UK |
| McCull och et al. 2020 | Started R-BAC between Oct 2015-Mar 2019 | 100) | • R-BAC (n = 36) | 18 (6-24) from start of subsequent treatment[c] | Retr o-spect ive | Hospitals | UK, |

| Study ID | Enrolment period | N (% subsequent treatment)[a] | Subsequent treatment post-BTKi, n | Median f/up (range), mo. | Study type | Population source | Region |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Studies not reporting Kaplan-Meier curves for survival outcomes** | | | | | | | |
| Dreyling et al. 2016 | Dec 2012-Nov 2013 | 139 (29)[d] | • Subsequent treatments (*n* = 40)<br>○ The most common subsequent treatment were rituximab (n=21), bendamustine (n=15), and cyclophosphamide (n=12)<br>○ *Note: No relevant outcome provided for those receiving temsirolimus (n=4 of 44)* | --<br>*Note: Follow-up time was 20 months for RCT[d]* | RCT | Clinical study MCL3001 | European Union, Latin America, and Asia-Pacific |
| Epperla et al. 2017 | Treated with ibrutinib between Nov 2013-Dec 2015 | 97 (30)[e] | • Subsequent treatments (*n* = 29)[f]<br>○ Bortezomib-based (n=10); Lenalidomide-based (n=12); Bendamustine-based (n=6) | -- | Retro-spective | 8 academic medical centers | US |
| Wang et al. 2017 | Treated with lenalidomide between Mar 2009 to Apr 2016 | 58 (100) | • Lenalidomide (*n* = 58)[g]<br>○ Lenalidomide monotherapy (n=13); lenalidomide plus rituximab (n=11); other lenalidomide combinations (n=34) | -- | Retro-spective | 11 study sites | UK, US |
| Regny et al. 2019 | Jun 2016-Jan 2019 | 12 (100)[h] | • RiBVD (*n* = 12) | 21.2i | Retro-spective | 19 participating centers | France |

***Abbreviations:*** *alloSCT, allogeneic stem cell transplant; BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; CUP, compassionate use program; hyper-CVAD, hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; IPD, individual patient data; MCL, mantle cell lymphoma; R-BAC, rituximab, bendamustine, cytarabine; R-CHOP, rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; R-ESHAP, rituximab in combination with etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin; R-HyperCVAD, rituximab in combination with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and cytarabine; RCT, randomized controlled trial; RiBVD, rituximab in combination with bendamustine, bortezomib and dexamethasone; UK, United Kingdom; US, United States*

[a]*N represents the number of patients who discontinued BTKi and the % in parenthesis represents the proportion of those patients who subsequently received treatment.* [b]*Based on individual patient data (IPD).* [c]*Median follow-up by reversed censoring.* [d]*Patients were randomized in the clinical study to ibrutinib (n=139) or temsirolimus (n=141); only those randomized to ibrutinib were considered in this review; A total of 44 (32%) received subsequent therapy but post-ibrutinib outcomes were only available for 40 (29%) patients; four patients who were assigned to the ibrutinib group received temsirolimus as subsequent therapy, and were subsequently excluded from further analysis in the publication with no relevant data reported.* [e]*Of the 97 patients who received ibrutinib, 49 stopped ibrutinib therapy and 29/49 received subsequent therapies.* [f]*"Other agents included an anti-CD25 immunotoxin; a 4-IBB agonist combined with rituximab; rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone (R-CHOP); rituximab, gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (R-GDP); rituximab, dexamethasone, adriamycin, cytarabine, and cisplatin (R-DHAP); and rituximab plus intermediate dose cytarabine (R-IDAC). The most common medication given as the first therapy after ibrutinib failure was bortezomib-based regimens (n = 9; 31%)".* [g]*Lenalidomide was not required to immediately follow ibrutinib; 60% of patients had lenalidomide-containing therapy as their next line of therapy.* [h]*Of the 67 patients who received subsequent RiBVD, 12 patients received RiBVD after a failure on ibrutinib; only data for these 12 patients were extracted.* [i]*Based on 67 patients who received RiBVD; only 12/67 (18%) received RiBVD after ibrutinib failure.* [j]In this MCL cohort, *16/17 (94%) MCL patients had prior ibrutinib.*

**Liite 4.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin skenaarioanalyysit.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [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] | [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] |
| [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] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

**Liite 5.** Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

| Maa (organisaatio) | Arvioinnin tilanne 5.3.2021 |
|---|---|
| Ruotsi (TLV) | Arviointi meneillään. Valmistumisaikataulusta ei tietoa. |
| Norja (Nye Metoder) | Toimeksianto nopeaan menetelmän arviointiin annettu 26.10.2020. Valmistumisaikataulusta ei tietoa. |
| Tanska (Medicinrådet) | Ei tietoa. |
| Iso-Britannia (NICE) | NICE on tammikuussa 2021 suosittanut Tecartus-hoitoa aikuisille, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma. Hoitokelpoisuus edellyttää, että potilas on saanut kahden tai useamman linjan hoitoa, joihin lukeutuu BTK-inhibiittorihoito. NICE on neuvotellut myyntiluvan haltijan kanssa riskinjakosopimuksen, johon sisältyy julkaisematon hinta-alennus.<br><br>NICE arvioi, että Tecartuksen ja myyntiluvan haltijan kuvaileman standardihoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on hinta-alennus huomioiden 58 223 GBP/QALY. NICE toteaa, että Tecartuksen kustannustehokkuudesta on riittävästi näyttöä täyttääkseen korvattavuuden kriteerit. NICE mainitsee myyntihaltijan mallin keskeisimmiksi epävarmuustekijöiksi lyhyen seuranta-ajan, pienen potilasmäärän, epävarmuuden potilaiden todellisesta elossaoloajasta sekä suoran vertailun puutteen. Lisäksi NICE arvioi, ettei tällä hetkellä ole riittävästi näyttöä siitä, että Tecartus-hoito voisi parantaa manttelisolulymfooman pysyvästi. (31) |
| Skotlanti (SMC) | Arviointi meneillään. Arvioitu valmistumisaika on Q3 2021. |
| Kanada (CADTH) | Ei tietoa. |

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet

Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-21-0