

Hyväksytty Palkon neuvoston kokouksessa 6.2.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Epkoritamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan alle puolet potilaista sai hoidolle täydellisen vasteen, ja hoidon vaikutus elämänlaatuun ei ole vielä arvioitavissa. Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi I/II:n tutkimukseen. Palkon näkemyksen mukaan vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen määrä on merkittävä. Näyttö epkoritamabi-hoidon tehosta, kustannusten arviointi sekä kustannusvaikuttavuuden mallinnus perustuvat ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.



Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	3
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	4
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	6
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	8
8	Johtopäätökset.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11

Lyhenteet

AESI Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
Axi-Cel Aksikabtageenisiloleuseeli (axicabtagene ciloleucel), myyntinimeltä Yescarta®
CAR-T Kimeerisen antigeenireseptorin T-soluterapia (chimeric antigen receptor T-cell therapy)
CR Täydellinen vaste (complete response)
CRS Sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome)
DLBCL Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (diffuse large cell B-cell lymphoma)
DoCR Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR Vasteen kesto (duration of response)
EMA Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
ESS Efektiivinen otoskoko
ICANS Neurotoksisuusoireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICER Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
IRC Riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee)
LBCL Suurisoluinen B-solulymfooma (large cell B-cell lymphoma)
LV Luottamusväli
LY Elinvuosi (life-year)
MAIC Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MRD Jäännöstitauti (minimal residual disease)
ORR Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS Etenemisvapaa elossaoloaika (progression-free survival)
Pola-BR Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito
PR Osittainen vaste (partial response)
QALY Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
R-GemOx Rituksimabin, gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä
SD Keskihajonta (standard deviation)
SOC Nykyhoitokäytäntö (standard of care)
TEAE Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
Tisa-Cel Tisagenlecleuseeli (tisagenlecleucel), myyntinimeltä Kymriah®

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystenpalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveystenhuollon menetelmä terveystenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveystsongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveystenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveystenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on epkoritamabi (kauppanimeltä Tepkinly) monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon aikuispotilailla, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemisessä hoitolinjassa. Suositus perustuu Fimean toukokuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Nättinen ja Nousiainen 2024). Myyntiluvan haltija (Abbvie) on antanut vastineen Fimean raporttiin ja toimittanut lisäksi Palkolle kongressiabstraktin (Thieblemont ym. 2024) 2,5 vuoden seurantatuloksista sekä kolme kongressiabstraktia, joissa epkoritamabia on tutkittu yhdistettynä muihin DLBCL:n hoitoihin (Abrisqueta ym. 2024, Cordoba ym. 2024, Lavie ym. 2024).

2 Terveysongelma

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) on yleisin imukudossyöpä. Se etenee nopeasti ja johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan (Leppä ym. 2023). Vuonna 2021 Suomessa sairastui diffuusiin suurisoluiseseen B-solulymfoomaan 724 ihmistä, joista 407 (56%) oli miehiä. Samana vuonna 300 potilasta kuoli tähän tautiin (Syöpärekisteri). Taudin ilmaantuvuus kasvaa iän mukaan (Leppä ym. 2023). Suomessa DLBCL:n ilmaantuvuus oli 13,07/100 000 vuonna 2021 (Syöpärekisteri).

Osa DLBCL imuskudossyöpään sairastuneista paranee ensilinjän hoidolla. Potilailla, joilla on ensisijaiseen hoitoon reagoimaton tauti, tai joiden tauti etenee toisen linjan autologisen kantasolusiirron jälkeen, on erityisen huono ennuste. Potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS) on 4–13 kuukautta. Hoitoon reagoimatonta tautia sairastavien potilaiden kokonaisvasteisuus (ORR) on 20–30 % toisen tai kolmannen linjan kemoterapia hoidolla. Myös aika ennen taudin etenemistä (PFS) on näillä potilailla lyhyt.

3 Arvioitava menetelmä

Epkoritamabi on humanisoitu IgG1-bispesifinen vasta-aine, jonka vaikutusmekanismi perustuu sen sitoutumiseen samanaikaisesti sekä B-solujen (CD20-spesifiseen epitooppiin) ja T-solujen (CD3:een) pinnalle. Sitoutumalla sekä CD20:ä ilmentäviin

syöpäsoluihin, että CD3:a ilmentäviin endogeenisiin T-soluihin, epkoritamabi saa aikaan spesifisten T-solujen aktivoitumisen sekä syöpäsolujen T-soluvälitteisen tuhoutumisen. Epkoritamabin Fc-alue on vaimennettu kohteesta riippumattomien immuunijärjestelmän efektorimekanismien estämiseksi. (Tepkinly, EPAR)

Epkoritamabi on saanut ehdollisen myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2023 monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoitoon aikuispotilaille, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemisessä hoitolinjassa.

Näyttö epkoritamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu aikuisilla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluinen B-solulymfooma, tehtyyn faasin I/II EPCORE NHL-1 – tutkimukseen, joka jakautuu annos-vaste- ja annoslaajennusosiin. Annoslaajennusosan tulokset ovat epkoritamabin kliinisen tehon kannalta keskeisiä. Turvallisuuden osalta ovat mukana myös annos-vasteosan potilaat, jotka saivat hoitosuosituksen mukaista epkoritamabi-hoitoa (täysi annos 48 mg). Lisäksi epkoritamabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu japanilaisilla potilailla faasin I/II tutkimuksessa (EPCORE NHL-3). (Tepkinly, EPAR). Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksissa oli kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DoR), täydellinen vaste (CR), täydellisen vasteen kesto (DoCR), vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), negatiivisen jäännöstaudin (MRD) aste ja turvallisuus, ja EPCORE NHL-1 tutkimuksessa lisäksi aika ennen seuraavaa hoitomuotoa (TTNT).

Fimean arviointiraportin Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointiraportin jälkeen päivitettyinä tietoina seuraavaa: Arviointi on meneillään Ruotsissa, Saksassa, Irlannissa ja Tanskassa. Englannissa ja Kanadassa epkoritamabi on hyväksytty rajoitetusti käyttöön. Skotlanti ja Ranska ovat hyväksyneet epkoritamabin. Norja ei suosittele käyttöönottoa. Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta tammikuussa 2024 (Leppä ym. 2024). Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (Tilly ym. 2015), mutta se ei enää vastaa täysin nykyhoitokäytäntöä.

ESMO:n mukaan yli 30 %:lla DLBCL:ää sairastavista potilaista tauti uusiutuu (Tilly ym. 2015). Uusiutuneessa tai hoitoon reagoimattomassa taudissa yhtenä vaihtoehtona on platinapohjainen immunokemoterapia ja autologinen kantasolusiirto (Leppä ym. 2024). Riittämättömässä hoitovasteessa suositellaan siirtymistä CAR-T-soluhoidoon. CAR-T-soluhoidoista aksikabtageenisiloleuseeliä suositellaan myös suoraan toisessa linjassa hyväkuntoisille potilaille, kun tauti on uusiutunut vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä (Leppä ym. 2024).

Kolmannen tai myöhemmän linjan hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille on CAR-T-soluterapia (aksikabtageenisiloleuseeli tai tisagenlekleuseeli). Mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa immunokemoterapiaa ja / tai tautialueiden sädehoitoa. Jos kantasolusiirto ei ole mahdollinen tai tauti on edennyt sen jälkeen, kansallisessa hoitosuosituksessa annetaan vaihtoehtoiksi myös rituksimabi - bendamustiini yhdistettynä polatutsumabi-vedotiiniin (Pola-BR -hoito) sekä tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmä. (Leppä ym. 2024).

Pola-BR-hoito ei tässä käyttöindikaatiossa kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan Palkon vuonna 2020 antaman suosituksen mukaisesti. Pola-BR on myöhempien tutkimustulosten myötä otettu tässä indikaatiossa mukaan Suomen lymfoomaryhmän vuonna 2023 päivitettyyn hoitosuositukseen (Leppä ym. 2023). Tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmästä on olemassa arviointiylilääkäreiden kielteinen kannanotto (FinCCHTA) eikä lenalidomidilla ole sairausvakuutuskorvattavuutta tässä käyttöaiheessa. Lymfoomaryhmän hoitosuosituksen julkaisun jälkeen Palko on julkaissut kielteisen suosituksen lonkastuksimabi-tesiriinistä.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Epkoritamabia on tutkittu DLBCL:n hoidossa pääasiassa yhdessä faasin I/II avoimessa, monikansallisessa yksihaarisessa EPCORE NHL-1 –tutkimuksessa (Thieblemont ym. 2023, Tepkinly EPAR). Tutkimukseen otettiin sisään 139 potilasta. Osallistuneilla potilailla tuli olla dokumentoitu CD20- positiivinen kypsien B-solujen syöpä (WHO:n 2016 tai 2008 - luokituksen mukaan) ja autologisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) tuli olla joko potilaalle soveltumaton tai aiemmin tehtynä. Lisäksi potilaan lymfosyyttiarvojen tuli olla alle $5 \times 10^9 / l$ ja potilaalla tuli olla vähintään yksi aiempi monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävä hoito. Tutkimuksen annoslaajennusosan tulokset ovat epkoritamabin kliinisen tehon kannalta keskeisiä.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointikomitean arvioima kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DoR), täydellinen vaste (CR), täydellisen vasteen kesto (DoCR), vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), negatiivisen jäännöstaudin (MRD) aste ja turvallisuus, ja EPCORE NHL-1 tutkimuksessa lisäksi aika ennen seuraavaa hoitomuotoa (TTNT).

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

EPCORE NHL-1 -tutkimuksen DLBCL-kohortissa oli 139 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia. DLBCL-potilaiden kokonaisvasteosuus (ORR) säilyi kolmessa eri katkaisupisteessä samana; 86/139 (61,9 %) potilaista saavutti joko täydellisen tai osittaisen vasteen. Myös täydellisen vasteen ja osittaisen vasteen saavuttaneiden määrät pysyivät eri välianalyysissä samankaltaisina. Täydellisen vasteen saavutti ensimmäisten välianalyysien aikana 54/139 (38,8 %) potilasta. Viimeisessä välianalyysissä yksi osittaisen vasteen saaneista saavutti täydellisen vasteen. Kokonaisvasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTR) mediaani oli 1,4 kuukautta ja täydellisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan (TTCR) mediaani oli välianalyysissä 2,6–2,7 kuukautta.

Vasteen keston mediaani oli sekä kokonaisvasteen (DoR) että täydellisen vasteen (DoCR) osalta ensimmäisessä välianalyysissä 12 kuukautta, josta se nousi DoR:n osalta noin 15,6 kuukauteen jälkimmäisissä välianalyysissä. Täydellisen vasteen säilyttävien potilaiden osuudet olivat 95,7 % (3 kk), 85,3 % (6 kk) ja 85,3 % (9 kk). Seuraavaan hoitolinjaan potilaat siirtyivät keskimäärin (mediaani) 8,2 kuukauden kuluttua.

DLBCL-potilaiden PFS-mediaani oli 4,4 kuukautta kahdessa ensimmäisessä välianalyysissä. DLBCL-potilaiden, joilla tauti ei ollut edennyt, arvioitu prosenttiosuus 3, 6 ja 9 kuukautta epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 44,1 %, 39,9 % ja 37,2 %. Tämän lisäksi ensimmäisen välianalyysin tulosten pohjalta elossa olevien DLBCL-potilaiden arvioitu prosenttiosuus epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 70,6 % 6 kuukauden jälkeen, 63,4 % 9 kuukauden jälkeen, 56,1 % 12 kuukauden jälkeen, ja 51,6 % 15 kuukauden jälkeen. DLBCL-potilaiden OS-mediaaniksi tuli viimeisimmässä välianalyysissä 19,4 kuukautta.

Alaryhmäanalyysissä potilaat, joiden sairaus oli viimeisimmän CD20-vasta-ainehoidon jälkeen uusiutunut, hyötyivät epkoritamabista enemmän kuin ne, jotka eivät olleet reagoineet viimeisimpään CD20-vasta-ainehoitoon lainkaan, eli olivat refraktaareja. Myös CD20-vasta-ainehoidosta kuluneella ajalla oli vaikutusta vasteen saavuttamisessa.

Myyntilupatutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoja, joten myyntiluvan haltija toimitti epäsuorat vertailut aksikabtageenisiloleuseeli- (Axi-Cel) ja kemoimmunoterapiahoitoihin. Vertailut toteutettiin molempien vertailuhoitojen osalta ankkuroimattomina kaltaistettuina epäsuorina vertailuina. Axi-Cel-hoitoon verrattuna epkoritamabi-hoidon epäsuoran vertailun tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä täydellisen tai kokonaisvasteen, OS:n tai PFS:n osalta. Lisäksi vertailussa epkoritamabin efektiivinen otoskoko (ESS) oli huomattavan pieni (n = 21) verrattuna EPCORE NHL-1 - tutkimuksen DLBCL-kohorttiin (n = 139). Pieni otoskoko johtaa siihen, ettei vertailu edusta kattavasti EPCORE NHL-1 -tutkimuksen potilaita. Vertailun tuloksia voidaan täten pitää korkeintaan suuntaa antavina. Kemoimmunoterapiaa koskevat tiedot epäsuoraan vertailuun saatiin retrospektiivisestä SCHOLAR-1-tutkimuksesta, jossa hoitoina olivat DHAP-, GDP- ja ICE-hoitoyhdistelmät. Vertailun perustuminen hoitokäytännöiltään osin vanhentuneeseen tutkimukseen lisää tulosten epävarmuutta verrattuna siihen, että tulokset perustuisivat satunnaistettuun

kontrolloituun tutkimukseen. Vertailun mukaan epkoritamabi-hoidolla saavutetut vasteosuudet sekä OS-tulokset olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat verrattuna kemoimmunoterapiaan. ESS oli myös tässä vertailussa pieni, joten tuloksia voidaan pitää vain suuntaa antavina. Fimean arviointiryhmän tekemien naiivien vertailujen perusteella kokonaisvasteosuudet olivat melko samankaltaisia bispesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-hoitujen välillä ja kokonaisvasteosuudet vaihtelivat 52–78 % välillä sen ollessa suurin Axi-Cel-hoidolla. Kemoimmunoterapian kokonaisvasteosuus oli huomattavasti muita esitettyjä hoitoja pienempi (26 %). Epäsuorat vertailut eivät kuitenkaan huomioi potilasjoukkojen erilaisuutta. SCHOLAR-1-tutkimuksessa 28 % potilaista oli saanut vain yhden hoitolinjan, joten sen populaatio ei vastaa arvioinnin indikaatiota. CAR-T-hoito olisi relevantimpi vertailu kahden hoitolinjan jälkeen DLBCL:ssa. Pola-BR-hoito olisi soveltuvampi vertailuhoito kemoimmunoterapian osalta potilaille, joille CAR-T-hoito ei sovellu.

Turvallisuuden arvioinnin osalta mukaan otettiin EPCORE NHL-1 -tutkimuksen molempien osien aNHL-kohortin kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia hoitosuosituksen mukaisesti (täysi annos 48 mg) (n = 167). Lähes kaikilla (99,4 %) potilailla havaittiin epkoritamabi-hoidon aikana vähintään yksi jonkinasteinen haattatapahtuma ja 83,8 %:lla sen arvioitiin liittyvän epkoritamabi-hoitoon. Yli puolella (58,1 %) potilaista ilmeni vakava haattatapahtuma (hoitoon liittyviä 36,5 %:lla potilaista). Kuolemaan johtaneita haattatapahtumia ilmeni hoidon aikana 12 tapausta (7,2 %), joista yhden, ICANS-oireyhtymän aiheuttaman kuoleman, arvioitiin liittyvän epkoritamabiin. Sairauden eteneminen hoidon aikana oli yleisin syy kuolemaan hoidon aikana. Haitat ovat tyypillisiä bispesifisille vasta-aineille, joihin osataan varautua.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa epkoritamabi-hoitoa verrataan CAR-T- ja kemoimmunoterapiahoitoihin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemisessä hoitolinjassa, ja jotka eivät ole saaneet aiempaa CAR-T-hoitoa. Kustannusvaikuttavuusmallin yksityiskohdat ja sen arviointi löytyvät Fimea:n arviointiraportista (Nättinen ja Nousiainen 2024).

VN/12746/2024

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin suurimmat epävarmuudet liittyivät mallin hoitojen valittuihin ekstrapolointimenetelmiin, myyntiluvan haltijan oletukseen pitkäaikaisesta remissiosta sekä siihen, että monet mallin tiedoista perustuivat myyntiluvan haltijan toteuttamiin epäsuoriin vertailuihin. Fimean laskelman mukaan epkoritamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 140 000 €/QALY Axi-Cel-hoitoon käänteisesti verrattuna, mikä tarkoittaa sitä, että Axi-Cel-hoito on tulosten perusteella vaikuttavampi mutta myös kalliimpi epkoritamabi-hoitoon verrattuna. Epkoritamabi-hoidon julkinen tukkuhinta on matalampi kuin Yescarta-hoidolla. Sen takia kustannusvaikuttavuusanalyysissä epkoritamabi kustannukset ovat matalammat suhteessa Yescarta-hoitoon. Kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde Fimean arvioimana oli 75 000 €/QALY, joka poikkesi myyntiluvan haltijan esittämästä arviosta.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 80–100 DLBCL potilaalla tauti etenee kahden hoitolinjan jälkeen ja näistä noin puolet (40–50 potilasta) saa kolmannen linjan hoitoa. Fimean arviointiryhmä arvioi DLBCL:n kolmannen linjan potilaiden määräksi noin 40 potilasta ja että epkoritamabi-hoidolle soveltuvia potilaita olisi vuosittain noin 15–20 potilasta. Fimen arvion mukaan epkoritamabi-hoidon keston keskiarvona oli 6,9 sykliä julkisiin tietoihin (tiedonkeruun katkaisu 31.1.2022) perustuen. Tämän perusteella keskimääräiseksi potilaskohtaiseksi kustannukseksi laskettiin julkisilla verottomilla tukkuhinnoilla 122 768 euroa.

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

Bispesifisten hoitojen korvaamiin hoitoihin liittyy epävarmuutta ja Fimean klininen asiantuntija arvioi aikaisempaan arviointiin pohjautuen, että epkoritamabi ei tulisi korvaamaan CAR-T-hoitoja samassa mittakaavassa kuin kemoimmunoterapiahoitoja. Fimean arvioiman potilasmäärän osalta epkoritamabi korvaisi vain

kemoimmunoterapiahoitoja. Tällöin Fimean arvion mukaan epkoritamabi-hoidosta aiheutuisi julkisilla tukkuhinnoilla vuosina 2024–2027 noin 171 000–1 253 000 euron budjettivaikutus vuosittain.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Epkoritamabi-hoidon kohteena ovat potilaat, joiden syöpäsairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta ja ennuste on rajallinen. Osa potilaista saa hoidolle vastetta, mutta myös vaikeita ja henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Hoidolla saavutetun vasteen merkitys ja mahdollinen vaikutus potilaiden elinaikaan ei ole vielä arvioitavissa. Kyseessä ei ole parantava hoito.

Epkoritamabi-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

8 Johtopäätökset

Euroopan komissio on myöntänyt epkoritamabia sisältävälle Tepkinly-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan syyskuussa 2023 monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoitoon aikuispotilaille, joita on aiemmin hoidettu kahdessa tai useammassa systeemisessä hoitolinjassa.

Epkoritamabin tehon ja turvallisuuden näyttö perustuu pääasiassa yhteen faasin I/II avoimeen yksihaaraiseen EPCORE NHL-1 –tutkimukseen. Tutkimuksesta puuttui vertailuryhmä, eikä tutkimusta ole sokkoutettu. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaisvasteosuus (ORR), joka on surrogaattimuuttuja. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DoR), täydellinen vaste (CR), täydellisen vasteen kesto (DoCR), vasteen saavuttamiseen kulunut aika (TTR), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), negatiivisen jäännöstaudin (MRD) aste ja turvallisuus ja aika ennen seuraavaa hoitomuotoa (TTNT).

DLBCL-potilaista täydellisen vasteen saavutti ensimmäisten välialalyysien aikana 54/139 (38,8 %) potilasta ja osittaisen vasteen 32/139 (23,0 %) potilasta. Potilaiden PFS-mediaani oli 4,4 kuukautta kahdessa ensimmäisessä välialalyysissä. DLBCL-potilaiden, joilla tauti ei

ollut edennyt, arvioitu prosenttiosuus 3, 6 ja 9 kuukautta epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 44,1 %, 39,9 % ja 37,2 %. Elossa olevien DLBCL-potilaiden arvioitu prosenttiosuus epkoritamabi-hoidon aloituksesta oli 70,6 % 6 kuukauden jälkeen, 63,4 % 9 kuukauden jälkeen, 56,1 % 12 kuukauden jälkeen, ja 51,6 % 15 kuukauden jälkeen. DLBCL-potilaiden OS-mediaaniksi tuli viimeisimmässä välianalyysissä 19,4 kuukautta.

Palkon näkemyksen mukaan kliinisen merkittävyyden arviointi on epävarmaa surrogaattimuuttujien ja puuttuvan vertailuhoidon takia suhteessa käytössä oleviin hoitoihin.

Lähes kaikilla (99,4 %) potilailla havaittiin epkoritamabi-hoidon aikana vähintään yksi jonkinasteinen haattatapahtuma ja 83,8 %:lla sen arvioitiin liittyvän epkoritamabi-hoitoon. Yli puolella (58,1 %) potilaista ilmeni vakava haattatapahtuma (hoitoon liittyviä 36,5 %:lla potilaista). Kuolemaan johtaneita haattatapahtumia ilmeni hoidon aikana 12 tapausta (7,2 %), joista yhden, ICANS-oireyhtymän aiheuttaman kuoleman, arvioitiin liittyvän epkoritamabiin. Sairausten eteneminen hoidon aikana oli yleisin syy kuolemaan hoidon aikana. Palkon näkemyksen mukaan glofitamabi-hoitoon liittyvien vaikeiden ja henkeä uhkaavien haattatapahtumien määrä on merkittävä. Sinänsä hoitoon liittyvät haitat ovat vasta-aineiden yhdistelmille tai bispesifisille vasta-aineille tyyppillisiä. Tutkimusasetelmasta ja vertailuryhmän puutteesta johtuen myös arvioon hoidon hyödyistä suhteessa hoitoon liittyviin vakaviin haittoihin liittyy merkittävää epävarmuutta. Tutkimusnäytön perusteella hoitoa ei ole kohdennettavissa siitä eniten hyötyville potilaille.

Epkoritamabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu myyntiluvan haltijan tekemään ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun. Vertailun tuloksiin liittyy Fimean ja Palkon näkemysten mukaan huomattavaa epävarmuutta, joten tehovertailun ja kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina. Kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa menetelmänä on useita epävarmuuden lähteitä liittyen erillisten tutkimusten sisällyttämis- tai poissulkukriteereihin, potilaiden lähtötasoon, tulostuuttujien määrittelyihin ja niiden arviointiaikatauluihin sekä mahdollisen sekoittavan muuttujan huomioiminen painotuksessa.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa noin 80–100 DLBCL-potilaalla tauti etenee kahden hoitolinjan jälkeen ja näistä noin puolet (40–50 potilasta) saa kolmannen linjan hoitoa. Fimean omassa arviossa epkoritamabi-hoidon keston keskiarvona oli 6,9 sykliä julkisiin tietoihin perustuen, jolloin keskimääräiseksi potilaskohtaiseksi kustannukseksi saatiin julkisilla verottomilla tukkuhinnoilla 122 768 euroa.

CAR-T-hoitojen kertaluontoiset lääkekustannukset olivat 327 000 euroa Axi-Cel- ja 320 000 euroa Tisa-Cel-hoidolle (v. 2023 tukkuhinnat). Kemoimmunoterapiahoitojen kuuden syklin kustannukseksi arvioitiin R-GemOxille 8 976,60 euroa ja Pola-BR-hoidolle 65 809,19 euroa. Lonkastuksimabi-tesiriinin kesto ja hinta perustuivat poikkeuksellisesti Fimean arviointiraportin tietoihin, jolloin keskimääräisen 4,6 syklin kustannuksiksi arvioitiin 94 500 euroa.

Bispesifisten hoitojen korvaamiin hoitoihin liittyy epävarmuutta ja epkoritamabi ei ehkä tule korvaamaan CAR-T-hoitoja samassa mittakaavassa kuin kemoimmunoterapiahoitoja. Fimean arviossa epkoritamabi korvaisi Fimean arvioiman potilasmäärän osalta vain kemoimmunoterapiahoitoja. Tällöin Fimean arvion mukaan epkoritamabi-hoidosta aiheutuisi julkisilla tukkuhinnoilla vuosina 2024–2027 noin 171 000–1 253 000 euron budjettivaikutus vuosittain.

9 Yhteenveto suosituksesta

Epkoritamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan alle puolet potilaista sai hoidolle täydellisen vasteen, ja hoidon vaikutus elämänlaatuun ei ole vielä arvioitavissa. Hoito ei ole parantava, mutta voi pidentää elinaikaa osalla potilaista. Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi I/II:n tutkimukseen. Palkon näkemyksen mukaan vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen määrä on merkittävä. Epkoritamabi-hoidon teho- ja kustannusvertailu perustuu ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun, joka tuottaa merkittävää epävarmuutta

arvioitaessa lääkehoidon kokonaishyötyä ja kliinistä merkittävyyttä DLBCL hoidossa suhteessa käytössä oleviin hoitoihin.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (15.8.2024 saakka)
- Arviointiylikääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiylikääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (16.9.2024 alkaen)

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup; Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä hallintoylilääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala HUS; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Sirkku Jyrkkiö, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arviointiyliääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Jarmo J. Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kela; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Minna-Liisa Luoma, johtava asiantuntija, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos; Piia Rannanheimo, johtava asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Eija Tomás, johtajaylilääkäri, Pirkanmaan hyvinvointialue.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Toukokuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 16.9.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 28.10.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 7.11.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 20.1.2025 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 6.2.2025 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Abbvie. Myyntiluvan haltijan kommentti.

<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/149021/Kommentti%20AbbVie%20Oy%20KAl%209%202024.pdf?sequence=8&isAllowed=y>

Abrisqueta P, Falchi L, Nijland M ym. Epcoritamab + R-DHAX/C Elicits Deep, Durable Responses in TransplantEligible Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Including High-Risk Disease. Presented at the European Hematology Association Annual Congress; June 13–16, 2024; Madrid, Spain.

Cordoba R, Jørgensen J, Belada D ym. Epcoritamab + GemOx Induces Deep, Durable Responses in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results From the EPCORE NHL-2 Trial. Presented at the European Hematology Association Annual Congress; June 13–16, 2024; Madrid, Spain.

Lavie D, Avigdor A, Avivi I ym. First Data From Subcutaneous Epcoritamab + Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) For First-line Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): EPCORE NHL-5. Presented at the European Hematology Association Hybrid Congress; June 13–16, 2024; Madrid, Spain.

Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulyymfoomien hoitosuositus; <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/>; voimassa 16.1.2023 alkaen, päivitetty 2024.

Nättinen J, Nousiainen P. Epcoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2024 <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-67-8>

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - Diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma (C83.3). <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>

Tepkinly (epcoritamabi). EPAR (European Public Assessment Report). European Medicines agency EMA. Julkaistu 20.7.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepkindy-epar-public-assessment-report_en.pdf

Tepkinly (epcoritamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005985/0000. European medicines agency EMA. 2023.

https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230922160215/anx_160215_fi.pdf

Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, ym. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 41(12):2238. DOI:10.1200/JCO.22.01725

Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H ym. Extended Follow-Up Beyond 2.5 Years Shows Long-Term Efficacy in Complete Responders Following Epcoritamab Monotherapy in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. Presented at the European Hematology Association Annual Congress; June 13–16, 2024; Madrid, Spain.