

Siltakabtageeniautoleuseeli uusiutuneen multippelin myelooman toisen linjan hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
2/2025

Siltakabtageeniautoleuseeli uusiutuneen multippelin myelooman toisen linjan hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 2/2025

Julkaisuajankohta kesäkuu/2025
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2025

CC BY 4.0

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-78-4
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Jarno Kotajärvi

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

Essi Grönholm

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

Atte Rahkonen

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

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

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

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

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	7
Abstract	9
Lyhenteet	11
1 Arvioinnin tavoite.....	13
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	14
2.1 Multippeli myelooma	14
2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa.....	14
2.3 Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel)	14
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	16
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	17
3.1 Cilta-celin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	17
3.1.1 CARTITUDE-4-tutkimus.....	18
3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat	19
3.2 Cilta-cel-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	20
3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	21
3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS)	22
3.2.3 Vasteosuudet.....	23
3.2.4 Jäännöstauti	24
3.2.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	24
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	25
3.4 Epäsuora vertailu	25
3.4.1 Aineisto ja menetelmät.....	25
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset.....	26
3.4.3 Fimean arvio epäsuorasta vertailusta.....	27
3.5 Turvallisuus.....	27
3.5.1 Vakavat haattatapahtumat (SAE)	28
3.5.2 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haattatapahtumat.....	28
3.5.3 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat (AESI).....	29
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	29
3.7 Pohdinta.....	29
4 Kustannusvaikuttavuus.....	32
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	32
4.1.1 Vertailuhoidot.....	33
4.1.2 Mallin rakenne	33
4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	33
4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	36
4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	36
4.1.6 Mallissa huomioidut haattatapahtumat	38
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	38

4.2.1	Perusanalyysin tulokset	38
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	39
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 40	
4.4	Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit	41
4.4.1	Fimean skenaarioanalyysien tulokset	41
4.5	Pohdinta.....	43
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	45
5.1	Myyntiluvan haltijan kustannusten arvioinnissa käyttämät menetelmät	45
5.2	Potilasmääräarvio	45
5.3	Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	46
5.4	Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista	47
5.5	Budjettivaikutukset	48
5.6	Pohdinta.....	49
6	Johtopäätökset	51
	Lähteet	52
	Liitteet	54

Tiivistelmä

Kotajärvi J, Grönholm E, Rahkonen A. Siltakabtageeniautoleuseeli uusiutuneen multippelin myelooman toisen linjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2025. 77 s. ISBN 978-952-7299-78-4.

Avainsanat: siltakabtageeniautoleuseeli, CAR-T, multipple myelooma

Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel, kauppanimi Carvykti) on tarkoitettu uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuisille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa ja proteasomin estäjää, joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana ja joiden sairaus ei ole reagoinut lenalidomidiin. Cilta-cel on B-solujen maturaatioantigeeniin (BCMA) kohdennettu geenimuokattuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoito (CAR-T hoito).

Tutkimusnäyttö cilta-celin tehosta ja turvallisuudesta tarkasteltavassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen satunnaistettuun avoimeen faasiin III monikeskustutkimukseen (CARTITUDE-4). Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja keskeiset toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselossaoloaika (OS), kokonaisvasteosuus (ORR) sekä minimijäännöstaudin (MRD) osuus. Tutkimuksessa potilaat (n = 419) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko ciltacelia (n = 208) tai vertailuhoitoa (n = 211), joka oli joko daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin (DPd, n = 183) tai pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin (PVD, n = 28) yhdistelmähoito. Lähes kaikki potilaat (97 %) olivat saaneet aiemmin bortetsomibia, suurin osa potilaista (85 %) olivat aiemmin saaneet autologisen kantasolusiirron vähintään kerran ja noin neljännes potilaista oli aiemmin saanut daratumumabia. Vertailuhoitojen tuloksia käsiteltiin yhdistettynä.

CARTITUDE-4-tutkimuksessa PFS-mediaania ei ollut saavutettu cilta-cel-haarassa. Se oli kuitenkin merkittävästi pidempi kuin vertailuhoidolle arvioitu 11,8 kuukautta (HR: 0,29; 95 %:n LV: 0,22–0,39). OS-mediaania ei ollut saavutettu kummassakaan hoitohaarassa. Cilta-cel-hoidolla saavutettiin vertailuhoitoa suurempi ORR (85 % vs. 67 %), vähintään täydellisten vasteiden osuus (77 % vs. 24 %) sekä MRD-negatiivisten osuus (■■■■■). Tulokset perustuivat päivitettyyn analyysiin (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 33,6 kuukautta.

Terveyteen liittyvää elämän laatua mitattiin CARTITUDE-4-tutkimuksessa aikana oireiden pahenemiseen (MySIm-Q-mittari) sekä yleisenä terveyteen liittyvänä elämänlaatuna (EQ-5D-mittari). Tutkimusasetelmasta ja sensuroinnista johtuen terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksista ei pystytäkään tekemään luotettavia johtopäätöksiä.

Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty alaryhmä hyötyisi cilta-cel-
hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen ryhmä.

Kaikilla cilta-celia saaneilla havaittiin jokin hättätapahtuma ja lähes puolella vakava hättätapahtuma. Yleisimmät hättätapahtumat cilta-cel-hoitoaarassa olivat neutropenia (90 %), trombosytopenia (54 %), anemia (54 %) ja pahoinvointi (49 %). Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat hättätapahtumat, sytokiinioireyhtymä (76 %), CAR-T-soluihin liittyvä neurotoksisuus (21 %) ja ICANS-oireyhtymä (4 %), olivat pääosin haitta-asteeltaan matalia ja

ohimeneviä. Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät huomiot kuten sytokiinioireyhtymä ja neurotoksisuus ovat CAR-T-hoidon tunnettuja haittavaikutuksia.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle ankkuroimattoman epäsuoran vertailun, jossa cilta-celia verrattiin daratumumabin, karfilsomibin ja deksametasonin (DKd) yhdistelmähoitoon. Vertailun mukaan cilta-celin teho niillä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin CD38-vasta-ainetta, on parempi kuin DKd-hoidolla PFS:n ja OS:n osalta. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta, ja tuloksiin tulee suhtautua varauksin.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä cilta-celin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) CARTITUDE-4-tutkimuksen mukaiseen vertailuhoitoon (DPd/PVd) verrattuna on noin 73 000 €/QALY. DKd-hoitoon verrattuna cilta-cel on dominoiva (–58 000 €/QALY) eli cilta-cel hoito tuottaa enemmän laatu-painotettuja elinvuosia pienemmillä kustannuksilla. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin epävarmuudet liittyvät Fimean arvion mukaan erityisesti cilta-celin vaikutuksiin pitkällä aikavälillä. Analyysin tulos oli erityisen herkkä sovittejakauden valinnalle elossaoloajan ja etenemisvapaan elossaoloajan mallinnuksessa. Eri sovitteilla tehdyissä skenaarioanalyysissä ICER suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon oli 49 100–83 700 €/QALY ja suhteessa DKd-hoitoon –81 200...–14 800 €/QALY cilta-celin ollessa dominoiva.

Myyntiluvan haltijan mukaan cilta-cel-hoidolle soveltuvia potilaita voisi olla ■ vuosittain, joista arviolta ■ potilaista voisi käytännössä saada hoitoa. Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa hoitoon soveltuvien potilaiden osalta ehkä jonkun verran aliarviodulta.

Myyntiluvan haltijan esittämän budjettivaikutuksen arvio pohjautui kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessa saatuihin tuloksiin PFS- ja OS-mediaaneista, joten siihen liittyy näiltä osin samat epävarmuudet. Muita keskeisimpiä epävarmuustekijöitä ovat potilaiden lukumäärä sekä hoitojen markkinaosuudet.

Myyntiluvan haltijan arvioima cilta-cel-hoidon vuotuinen budjettivaikutus eli hoidon käyttöönotosta syntyvä lisäkustannus nykyhoitoon verrattuna olisi hoidon vakiinnuttua noin ■ euroa. Fimean laskelman perusteella cilta-celin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat listahinnoin noin 467 000 euroa. Vastaavasti vertailuhoidojen kustannukset olisivat 42 000–270 000 euroa vuodessa ja 78 000–497 000 euroa kahdessa vuodessa. Vertailuhoidojen todelliseen kustannukseen vaikuttaa oleellisesti toteutuva hoidon kesto. Esitetyt kustannukset on laskettu listahinnoin eikä mahdollisia alennuksia ole huomioitu.

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

Resumé

Kotajärvi J, Grönholm E, Rahkonen A. Ciltakabtagen-autoleucel i andra linjens behandling av recidiverande i multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2025. 77 s. ISBN 978-952-7299-78-4.

Nyckelord: Ciltakabtagen-autoleucel, CAR-T, multipelt myelom

Ciltakabtagen-autoleucel (cilta-cel, varumärkesnamn Carvykti) är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst en tidigare behandling, inklusive ett immunmodulerande läkemedel och en proteasomhämmare, som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen, och är refraktära mot lenalidomid. Cilta-cel är en immunterapi riktad mot B-cells mognadsantigen (BCMA) och innehåller genetiskt modifierade autologa T-celler (CAR-T-behandling).

Forskningsbevis för cilta-cels effektivitet och säkerhet vid den aktuella indikationen baseras huvudsakligen på en randomiserad öppen fas III multicenterstudie (CARTITUDE-4). Studiens primära resultatvariabel var progressionsfri överlevnad (PFS) och de viktigaste sekundära resultatvariablerna var total överlevnad (OS), total responsgrad (ORR) och förekomsten av minimal kvarvarande sjukdom (MRD). I studien randomiserades patienter (n = 419) i förhållandet 1:1 för att få antingen cilta-cel (n = 208) eller kontrollbehandling (n = 211), vilket var antingen en kombinationsbehandling med daratumumab, pomalidomid och dexametason (DPd, n = 183) eller pomalidomid, bortezomib och dexametason (PVD, n = 28). Nästan alla patienter (97 %) hade tidigare fått bortezomib, majoriteten av patienterna (85 %) hade tidigare genomgått autolog stamcellstransplantation minst en gång och cirka en fjärdedel av patienterna hade tidigare fått daratumumab. Resultaten för kontrollbehandlingarna presenterades tillsammans.

I CARTITUDE-4-studien hade PFS-medianen inte uppnåtts för cilta-cel-armen. Den var dock signifikant längre än den uppskattade 11,8 månader för kontrollbehandling (HR: 0,29; 95 % KI: 0,22–0,39). OS-medianen hade inte uppnåtts för någon av behandlingsarmerna. Med cilta-cel-behandling uppnåddes en högre ORR än med kontrollbehandlingen (85 % mot 67 %), andelen fullständiga responser (77 % mot 24 %) och andelen MRD-negativa (■■■■■). Resultaten baserades på en uppdaterad analys (datainsamling avslutad 1.5.2024), där medianen för uppföljningstiden var 33,6 månader.

Hälsorelaterad livskvalitet mättes i CARTITUDE-4-studien med hjälp av symptomförsämring (MySIm-Q-instrumentet) och som allmän hälsorelaterad livskvalitet (EQ-5D-instrumentet). På grund av studiedesignen och censureringen kan man inte dra tillförlitliga slutsatser om resultaten för hälsorelaterad livskvalitet.

Baserat på subgruppsanalyser går det inte att säga att någon särskild subgrupp drar större nytta av cilta-cel-behandlingen än någon annan grupp.

Alla som fick cilta-cel hade någon form av biverkning och nästan hälften hade en allvarlig biverkning. De vanligaste biverkningarna i cilta-cel-armen var neutropeni (90 %), trombocytopeni (54 %), anemi (54 %) och illamående (49 %). Biverkningar av särskilt intresse, såsom cytokinpåverkanssyndrom (76 %), CAR-T-relaterad neurotoxicitet (21 %) och ICANS-syndrom (4 %), var mestadels lindriga och övergående. De viktigaste

säkerhetsrelaterade observationerna, såsom cytokinpåverkanssyndrom och neurotoxicitet, är kända biverkningar av CAR-T-behandling.

Marknadsföringsinnehavaren tillhandahöll Fimea en icke-anlagad indirekt jämförelse där cilta-cel jämfördes med kombinationsbehandlingen daratumumab, karfilzomib och dexametason (DKd). Enligt jämförelsen har cilta-cel bättre effekt för de patienter som inte tidigare fått CD38-antikropp än DKd-behandlingen både vad gäller PFS och OS. Enligt Fimea är det dock osäkerhet kring resultaten från den indirekta jämförelsen och resultaten bör hanteras med försiktighet.

I marknadsföringsinnehavarens grundanalys var cilta-cel inkrementellt kostnadseffektivt (ICER) jämfört med kontrollbehandlingen enligt CARTITUDE-4-studien (DPd/PVd) cirka 73 000 €/QALY. Jämfört med DKd-behandlingen var cilta-cel dominerande (–58 000 €/QALY), dvs. cilta-cel-behandling ger fler kvalitetsjusterade levnadsår till lägre kostnader. Enligt Fimea är osäkerheterna i kostnadseffektivitetsanalysen särskilt relaterade till cilta-cels långtidsverkningar. Resultatet av analysen var särskilt känsligt för valet av fördelning för modelleringen av överlevnadstiden och progressionsfri överlevnadstid. I scenarioanalyser med olika fördelningar var ICER jämfört med DPd/PVd-kontrollbehandlingen 49 100–83 700 €/QALY och jämfört med DKd-behandlingen –81 200...–14 800 €/QALY, där cilta-cel var dominerande.

Enligt marknadsföringsinnehavaren skulle det kunna finnas ■ patienter per år som är lämpliga för cilta-cel-behandling, varav uppskattningsvis ■ patienterna rent praktiskt skulle kunna få behandling. Enligt Fimeas kliniska expert verkar den uppskattade patientmängden vara något låg för patienter som är lämpliga för behandling.

Marknadsföringsinnehavarens uppskattning av budgeteffekten av cilta-cel-behandlingen baserades på resultaten från modelleringen av kostnadseffektivitetens PFS- och OS-medianer, varför den är förenad med samma osäkerheter. Andra centrala osäkerhetsfaktorer är antalet patienter och marknadsandelar för behandlingarna.

Enligt marknadsföringsinnehavarens uppskattning skulle den årliga budgeteffekten av cilta-cel-behandlingen, dvs. de extra kostnaderna som uppstår jämfört med nuvarande behandling, vara cirka ■ euro när behandlingen är etablerad. Enligt Fimeas beräkning skulle de patientspecifika kostnaderna för cilta-cel inklusive läkemedel och administrering vara cirka 467 000 euro enligt listpriser. Motsvarande kostnader för kontrollbehandlingarna skulle vara 42 000–270 000 euro per år och 78 000–497 000 euro under två år. Behandlingens faktiska kostnader påverkas väsentligt av behandlingstidens längd. De presenterade kostnaderna är beräknade enligt listpriser och eventuella rabatter har inte beaktats.

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

Abstract

Kotajärvi J, Grönholm E, Rahkonen A. Ciltacabtagene autoleucel in the second line treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 2/2025. 77 p. ISBN 978-952-7299-78-4.

Keywords: Ciltacabtagene autoleucel, CAR-T, multiple myeloma

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, trade name Carvykti) is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least one prior therapy, including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor, have demonstrated disease progression on the last therapy, and are refractory to lenalidomide. Cilta-cel is a B-cell maturation antigen (BCMA) targeted immunotherapy containing genetically modified autologous T-cells (CAR-T therapy).

The research evidence of cilta-cel's efficacy and safety in this indication is mainly based on a single randomized open-label phase III multicenter trial (CARTITUDE-4). The primary efficacy endpoint was progression-free survival (PFS), and the key secondary efficacy endpoints included overall survival (OS), overall response rate (ORR), and minimal residual disease (MRD) negativity. In the study, patients (n = 419) were randomized in a 1:1 ratio to receive either cilta-cel (n = 208) or a comparative treatment (n = 211), which was a combination therapy of either daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone (DPd, n = 183) or pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone (PVd, n = 28). Nearly all patients (97%) had previously received bortezomib, most (85%) had undergone at least one autologous stem cell transplant, and about a quarter had been treated with daratumumab. The results of the comparative treatments were pooled and analyzed together.

In the CARTITUDE-4 study, the median PFS was not reached in the cilta-cel arm but was significantly longer compared to the comparative treatment, which was estimated to be 11.8 months (HR: 0.29; 95% CI: 0.22–0.39). Median OS was not reached in either treatment arm. Cilta-cel achieved a higher ORR (85% vs. 67%), the proportion of complete responses or better (77% vs. 24%), and MRD negativity (██████████) compared to the control group. These results were based on the updated analysis (data cut-off May 1, 2024), with a median follow-up time of 33.6 months.

In the CARTITUDE-4 study, health-related quality of life was measured using time to worsening of symptoms (the MySIm-Q instrument) and general health-related quality of life (the EQ-5D instrument). However, due to the study design and censoring, no reliable conclusions can be drawn from the health-related quality of life data.

Subgroup analyses indicate that it is not possible to identify specific patient subgroups who would benefit from cilta-cel treatment more than others.

All patients receiving cilta-cel experienced adverse events, and nearly half of them encountered severe adverse events. The most common adverse events in the cilta-cel treatment arm were neutropenia (90%), thrombocytopenia (54%), anemia (54%), and nausea (49%). Adverse events of special interest included cytokine release syndrome (76%), CAR-T-related neurotoxicity (21%), and ICANS syndrome (4%), most of which were mild and

transient. The key safety concerns, such as cytokine release syndrome and neurotoxicity, are known adverse effects of CAR-T therapy.

The marketing authorization holder provided Fimea an unanchored indirect comparison where cilta-cel was compared to the combination therapy of daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone (DKd). The comparison suggested that the efficacy of cilta-cel in patients who had not previously received CD38 antibodies was superior to DKd in terms of PFS and OS. However, according to Fimea, the results of the indirect comparison are subject to uncertainty and should be treated with caution.

In the base case of the cost-effectiveness model provided by the marketing authorization holder, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of cilta-cel compared to the CARTITUDE-4 study's comparative treatment (DPd/PVd) was approximately €73,000 per QALY. Compared to DKd, cilta-cel was found to be dominant (–€58,000 per QALY), meaning it produced more quality-adjusted life years at lower costs. According to Fimea, the cost-effectiveness analysis was particularly sensitive to the choice of parametric distribution in the modelling of overall survival and progression-free survival. Scenario analyses with different parametric distributions yielded ICERs of €49,100 to €83,700 per QALY against DPd/PVd and –€81,200 to –€14,800 per QALY against DKd, with cilta-cel remaining dominant compared to DKd.

According to the marketing authorization holder, approximately ■ patients annually would be eligible for cilta-cel treatment, with an estimated ■ likely to receive the therapy in practice. According to Fimea's clinical expert, the number of eligible patients annually might be slightly underestimated.

The budget impact estimate presented by the marketing authorization holder was based on the median PFS and OS values obtained from the cost-effectiveness modeling and thus contained similar sources of uncertainties as in the cost-effectiveness modelling. Other significant sources of uncertainty include the number of patients and the market shares of the treatments.

The annual budget impact of cilta-cel treatment, i.e., the additional cost compared to current treatments, was estimated by the marketing authorization holder to be approximately €■ once the treatment becomes established. According to Fimea's calculations, the cost per patient for cilta-cel's drug and administration was approximately €467,000 based on list prices. In comparison, the costs of the comparative treatments ranged between €42,000 to €270,000 annually and €78,000 to €497,000 over two years, depending on the duration of therapy. The costs presented are calculated at list prices and Fimea has not considered any possible discounts on drug treatments that may be granted to hospitals.

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

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BCMA	B-solujen maturaatioantigeeni
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CAR-T-solu	Kimeerisiä T-solureseptoreita, joihin on yhdistetty haluttua kohdemolekyyliä spesifisesti tunnistava osa yhdessä T-solujen aktivaatiosignaalin välittävän rakenteen kanssa (chimeric antigen receptor T-cell)
Cilta-cel	Siltakabtageneiautoleuseeli (kauppanimeltään Carvykti)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DKd	Daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
DPd	Daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ VAS	Visuaalinen elämänlaatukysely, jana asteikolla 0–100 (EQ Visual Analogue Scale)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumitta, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS kysymyksen
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IsaKd	Isatuksimabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito
IsaPd	Isatuksimabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito
ISS	Taudin vakavuuden arviointiin käytetty kolmiportainen asteikko (International Staging System)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)

i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
LYG	Saavutetut elinvuodet (life years gained)
MRD	Minimaalinen jäännöstitauti (minimal residual disease)
ORR	Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
OSS	Annos, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen (out of specification)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
PVd	Pomalidomidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RDI	Suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (relative dose intensity)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
s.c.	Ihonalainen (subcutaneous)
sCR	Täydellinen vaste lisäehdoin (stringent complete response)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää siltakabtageeniautoleuseelin (cilta-cel, kauppanimeltään Carvykti) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoidossa aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa ja proteasomin estäjää, joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana ja joiden sairaus ei ole reagoinut lenalidomidiin.
Arvioitava lääkehoito	Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel, kauppanimi Carvykti)
Vertailuhoito	DKd/IsaKd (daratumumabi/isatuksimabi + karfiltsomibi + deksametasoni) DPd/IsaPd (daratumumabi/isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni) PVd (pomalidomidi + bortetsomibi + deksametasoni)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaisvasteosuus (ORR) Vasteen kesto (DOR) Minimijäännöstaudin osuus Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) Turvallisuus Kustannukset Kustannusvaikuttavuus Budjettivaikutus

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Multippeli myelooma

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut alkavat lisääntyä luuytimessä. Taudille on ominaista lisääntynyt plasmaselujen määrä luuytimessä, hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia ja osteolyttiset luustomuutokset. (1,2)

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

Suomen syöpärekisterin mukaan vuoden 2022 lopussa Suomessa oli elossa 2 389 henkilöä, joilla oli todettu myelooma tai muu plasmaselutauti (ICD-10: C90). Samana vuonna uusia tapauksia todettiin yhteensä 408, ja kuolleita raportoitiin 282. Viiden vuoden suhteellinen elossaolo-osuus oli noin 45 % vuosina 2020–2022. (3)

2.2 Hoitovaihtoehdot uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Suomen myeloomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2024. Hoitosuosituksen mukaan uusiutuneen multippelin myelooman hoitovaihtoehtoihin vaikuttaa vaste aiemmille hoidoille, saavutetut remissiot ja niiden kesto. Hoitosuosituksessa on esitetty hoitovaihtoehtoja kantasolusiirtoon soveltuville potilaille ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa. Myeloomaryhmän suosituksen mukaan CD38-vasta-aineita eli daratumumabia ja isatuksimabia voidaan käyttää samoissa lääkeyhdistelmissä yhdenvertaisesti. Valinta näiden kahden valmisteen välillä tehdään ensisijaisesti taloudellisin perustein. (4)

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat seuraavat hoidot Fimean kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen:

- DKd/IsaKd (daratumumabi/isatuksimabi + karfiltsomibi + deksametasoni)
- DPd/IsaPd (daratumumabi/isatuksimabi + pomalidomidi + deksametasoni)
- PVd (pomalidomidi + bortetsomibi + deksametasoni)

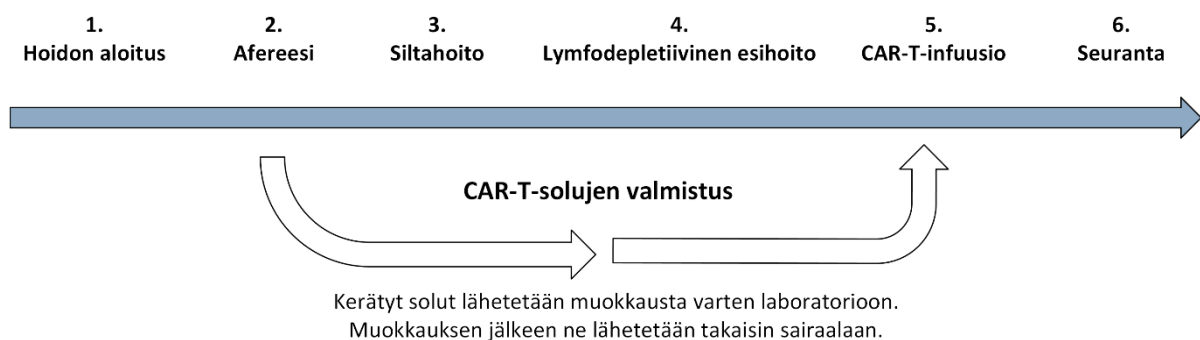
2.3 Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel)

Siltakabtageeniautoleuseeli (jatkossa cilta-cel) on B-solujen maturaatioantigeeniin (BCMA) kohdennettu muuntogeenisiä autologisia T-soluja sisältävä immuunihoito, jossa potilaan omat T-solut on ohjelmoitu uudelleen kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla transgeenillä, joka tunnistaa ja eliminoi BCMA:ta ilmentävät solut. Pahanlaatuiset B-linjan

myeloomasolut sekä myöhäisvaiheen B-solut ja plasmassolut ilmentävät BCMA:ta pinnallaan. BCMA:ta ilmentäviin soluihin sitoutunut CAR-proteiini edistää T-solujen aktivaatiota ja ekspansiota sekä kohdesolujen eliminaatiota. (5)

Cilta-cel on tarkoitettu uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuisille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa ja proteasomin estäjää, joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana ja joiden sairaus ei ole reagoinut lenalidomidiin (5). Cilta-cel on saanut Euroopassa ehdollisen myyntiluvan ensimmäisen kerran vuonna 2022, jolloin se sai käyttöaiheen uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (Komission täytäntöönpanopäätös, ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle "CARVYKTI - siltakabtageeniautoleuseeli, ei pvm.). Arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen myyntilupa Euroopassa on myönnetty huhtikuussa 2024 (7).

Cilta-cel on annettava hoitoon kvalifioituneissa hoitoyksiköissä (**kuvio 1**). Hoidon ensimmäinen vaihe on leukaferesi, jossa kerätään potilaan valkosoluja. Tämän jälkeen kerätyt solut lähetetään geneettisesti muokattavaksi muualla sijaitsevaan keskukseen. Muokkauksen jälkeen T-solut (CAR-T-solut) siirretään takaisin infuusiona annettavana kerta-annoksena. Leukaferesin jälkeen ennen cilta-cel-infusiota potilaille annetaan siltahoitona lääkärin valitsemaa hoitoa. Tavoiteannos on $0,75 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa (kg) kohden (enintään 1×10^8 CAR-positiivista elinkykyistä T-solua). Ennen infusiota potilaat saavat valkosolujen määrää vähentävää lymfodepletiivistä solunsalpaajahoidoa, joka käsittää 300 mg/m² syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m² fludarabiinia laskimoon, ja jota annetaan päivittäin kolmen päivän ajan. Cilta-cel-infusio annetaan 5–7 päivää lymfodepletiivisen hoidon aloittamisen jälkeen. Ennen cilta-cel-infusiota on varmistettava, että saatavilla on tosilitsumabia ja ensiapuvälineet. Juuri ennen cilta-cel-infusiota potilaille annetaan vielä esilääkityksenä kuumetta alentavaa lääkettä ja antihistamiinia. Infuusion jälkeen potilaiden tulee olla hoitoyksikön päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä kaksi viikkoa. (5)



Kuvio 1. Cilta-cel-hoidon toteutus.

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Cilta-cel-hoidon arviointi on kesken Irlannissa, Norjassa ja Tanskassa. Arviointi on valmistunut Espanjassa, Kanadassa, Ruotsissa ja Saksassa. Espanjassa ja Kanadassa hoitoa suositellaan käyttöön, mutta myönnettyä käyttöaihetta rajatummalle potilasjoukolle. Lisäksi Kanadassa edellytetään hoidon hinnan alentamista.

Saksassa cilta-cel-hoidon tuottamaa lisähyötyä on arvioitu potilaille, jotka ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitolinjaa ja jotka voisivat saada DPd- tai PVd-hoitoa. Näillä potilailla DPd- tai PVd-hoidon korvaaminen cilta-cel-hoidolla arvioitiin tuottavan mahdollisesti merkittävää lisähyötyä.

Ruotsin arviointiviranomainen arvioi terveystaloudellisen selvityksen epävarmuuden pääasiallisesti johtuvan cilta-cel-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksista. Ruotsin arviointiviranomaisen perusanalyysissä cilta-cel-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 0,7–1,0 miljoonaa ruotsin kruunua per laatupainotettu elinvuosi verrattessa daratumumabi- tai karfiltsomibi-pohjaisiin hoitoihin, kun käytettiin valmisteiden sopimushintoja. Käyttöönottopäätöstä ei ole Ruotsissa vielä tehty.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Cilta-celin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Cilta-celin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (8) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö cilta-celin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin CARTITUDE-4-tutkimukseen (**taulukko 2**). Supportiivista näyttöä on saatu faasin Ib/II CARTITUDE-1- ja faasin II CARTITUDE-2-tutkimuksista (8).

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	CARTITUDE-4
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT04181827 EUCT Number: 2019-001413-16 MMY3002
Potilaat	Multippelia myeloomaa sairastavat lenalidomidihoidolle reagoimattomat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitolinjaa
Interventio	Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel) (n = 208)
Vertailuhoidot	Vertailuhoidot (n = 211): - PVd, n = 28 (13,3 %) - DPd, n = 183 (86,7 %)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Kokonaiselossaoloaika (OS) Kokonaisvasteisuus (ORR) Elossaoloaika ennen seuraavaa taudin etenemistä (PFS2) Minimaalisen jäännöstaudin (MRD) osuus Turvallisuus Terveysten liittyvä elämänlaatu
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022: 15,9 kk (0,1–27,3) Tiedonkeruun katkaisu 13.12.2023: 28,7 kk (ei raportoitu) Tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024: 33,6 kk (0,1–45,0)
Lähteet	Tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022: (5,8,9) Tiedonkeruun katkaisu 13.12.2023: (5) Tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024: (10–12)

DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (16.1.2025) hakutermein (ciltacabtagene autoleucl) or cilta-cel or JNJ-68284528 and (lenalidomide-refractory multiple myeloma). Hakutuloksia löytyi 5, joista tunnistettiin 2 artikkelia (9,20), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

3.1.1 CARTITUDE-4-tutkimus

CARTITUDE-4-tutkimus on faasin III satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa cilta-celin tehoa ja turvallisuutta verrataan tavanomaiseen hoitoon potilailla, joilla on uusiutunut ja lenalidomihoidon reagoimaton multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitolinjaa, mukaan lukien proteasomin estäjä ja immunomodulaattori (8).

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat lenalidomidihoitoon reagoimattomia (8). Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka tuli olla 0–1. Potilaat eivät olleet voineet aiemmin saada CAR-T-hoitoa tai BCMA:han kohdennettua hoitoa. Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2**.

Interventio ja vertailuhoito

Cilta-cel-haarassa olleille potilaille tehtiin leukafereesi eli toimenpide, jossa potilaan luovutetusta verestä poistettiin valkosolut ja loput palautettiin verenkiertoon. Tämän jälkeen potilaat saivat vähintään yhden hoitojakson ajan siltahoitoa (PVd tai DPd) samoilla annoksilla kuin vertailuhaarassa. Hoitohaarasta 12,5 % potilaista sai PVd-hoitoa ja 87,5 % DPd-hoitoa. Cilta-cel-haaran lääkkeiden annostelu on esitetty **liitteessä 3**. Tämän jälkeen he saivat lymfosyyttejä eli imusoluja vähentävää esihoitoa eli kolmen päivän ajan 300 mg/m² syklofosfamidia ja 30 mg/m² fludarabiinia. Potilaille annettiin yksi infuusio cilta-celia (tavoiteannos 0,75x10⁶/kg eläviä CAR-T-soluja) 5–7 päivää imusoluja vähentävän hoidon aloituksen jälkeen. Mikäli potilailla todettiin edennyt tauti siltahoidon tai imusoluja vähentävän esihoidon aikana, he eivät voineet enää saada cilta-celia muuten kuin jatkohoitona. Kuusi potilasta sai cilta-celia sellaiselle annoksella, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen. Lähes kaikki potilaat (93 %) tarvitsivat yhden leukafereesin ja loput (7 %) tarvitsi kaksi leukafereesia. Mediaaniaika ensimmäisestä leukafereesista cilta-cel-infuusioon oli 79 päivää. (8)

Vertailuhaarassa PVd:tä annosteltiin 21 päivän hoitojaksoissa ja DPd:tä 28 päivän hoitojaksoissa (8). Lääkkeiden annostelu on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**. Mikäli vertailuhaarassa olevien potilaiden tauti eteni, he eivät voineet protokollan mukaan siirtyä cilta-cel-haaraan. Vertailuhoitohaarassa potilaat saivat valittua hoitoa, kunnes heidän tautinsa eteni, he kuolivat, vetivät suostumuksensa pois tai tutkimus päättyi. Kuvaus potilasvirrasta on esitetty **liitteessä 4**.

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Cilta-cel-haarassa 176 potilasta (85 %) sai cilta-cel-infuusion. Satunnaistetuista potilaista loppuilla tauti eteni siltahoidon aikana tai he kuolivat. Cilta-cel-haarassa 20 potilaalla (10 %) tauti eteni ennen cilta-cel-infuusiota, mutta he saivat cilta-celia jatkohoitona. Nämä potilaat analysoitiin erikseen muista cilta-cel-infuusion saaneista. (8)

Vertailuhoitohaarassa hoidon mediaanikesto oli PVd:tä saaneilla 4,8 kuukautta (vaihteluväli 0,5–19,9 kk) ja DPd:tä saaneilla 11,8 kuukautta (vaihteluväli 0,5–25,2 kk) (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) (8).

Myyntiluvan haltija toimitti tietoja jatkohoidoista kustannusvaikuttavuusanalyysinsä yhteydessä ja näitä on raportoitu **luvussa 4**. Tietojen mukaan vähintään yhtä jatkohoitoa sai

cilta-cel-haarassa 65 (31 %) potilasta ja vertailuhaarassa 146 (69 %) potilasta. Cilta-celia sai jatkohoitona [REDACTED] potilasta vertailuhaarassa. (10)

Lopputulosmuuttujat

CARTITUDE-4-tutkimuksen päälopputulospotilasta oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), joka määriteltiin ajaksi kuolemaan tai taudin etenemiseen, kumpi tahansa toteutui ensimmäisenä. Taudin eteneminen arvioitiin IMWG-kriteerien (International Myeloma Working Group) ja validoidun tietokonealgoritmin perusteella (13).

Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS), kokonaisvasteisuus (ORR), elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen ennen taudin etenemistä (PFS2), minimijäännöstaudin osuus, cilta-celin immunogeenisyys, turvallisuus ja terveyteen liittyvä elämänlaatu. Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q), EuroQol Five Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L), Patient Global Impression of Severity (PGIS) ja Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) -mittareilla. (8)

3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

CARTITUDE-4-tutkimuksessa 419 potilasta satunnaistettiin saamaan joko cilta-celia tai vertailuhoitoa (PVd tai DPd). Satunnaistaminen stratifioitiin vertailuhoidon valinnan mukaan (PVd vai DPd), taudin vakavuuden mukaan arvioituna ISS-luokituksella (International Staging System) (I, II vai III) ja aiempien hoitolinjojen määrän mukaan (1, 2 vai 3). Kaikki potilaat olivat lenalidomidihoitoon reagoimattomia. Suurin osa potilaista (85 %) oli aiemmin saanut autologisen kantasolusiirron vähintään kerran. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin bortetomibiaa (97 %). Neljäsosa potilaista kummassakin hoitohaarassa oli aiemmin saanut daratumumabia. (8)

Yhteenveto CARTITUDE-4-tutkimuksen potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3**. Yksityiskohtaisempi kuvaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 5**.

Taulukko 3. Yhteenveto CARTITUDE-4-tutkimuksen potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä (8, taulukko 9 ja 11).

	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)
Ikä vuosina		
• Keskiarvo	59,7	60,4
• Mediaani (vaihteluväli)	61,5 (27–78)	61,0 (35–80)
Sukupuoli, n (%)		
• Nainen	92 (44,2)	87 (41,2)
• Mies	116 (55,8)	124 (58,8)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		

	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)
• 0	114 (54,8)	121 (57,3)
• 1	93 (44,7)	89 (42,2)
• 2	1 (0,5)	1 (0,5)
Aiemmat hoitolinjat, n (%)		
Mediaani (vaihteluväli)	2 (1–3)	2 (1–3)
• 1	68 (32,7)	68 (32,2)
• 2	83 (39,9)	87 (41,2)
• 3	57 (27,4)	56 (26,5)

DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

3.2 Cilta-cel-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

CARTITUDE-4-tutkimuksesta on saatavilla tuloksia välialalyysistä (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) sekä päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 13.12.2023 ja 1.5.2024). Tässä raportoidaan tuloksia pääosin primäärianalyysijankohdasta ja päivitetystä analyysijankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022 ja 1.5.2024) (**taulukko 4**).

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä CARTITUDE-4-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022 ja 1.5.2024) (8–12).

	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)
	Tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022		Tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024	
Seurannan mediaaniaika, kk (vaihteluväli)	15,9 (0,1–27,3)		33,6 (0,1–45,0)	
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)	89 (42,8)	153 (72,5)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %-n LV)	NE (22,8–NE)	11,8 (9,7–13,8)	NE (34,5–NE)	11,8 (9,7–14,0)
HR (95 %-n LV)	0,26 (0,18–0,38)		0,29 (0,22–0,39)	
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %-n LV)	75,9 (69,4–81,1)	48,6 (41,5–55,3)		
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
OS-tapahtumia, n (%)	39 (18,8)	47 (22,3)	50 (24)	83 (39)
Arvioitu OS-mediaani, kk (vaihteluväli)	NE (NE–NE)	26,74 (22,47–NE)	NE (NE–NE)	NE (37,8–NE)

	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)
	Tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022		Tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024	
HR (95 %:n LV)	0,78 (0,50–1,20)		0,55 (0,39–0,79)	
12 kuukauden OS-osuus, % (95 %:n LV)	84,1 (78,4–88,4)	83,6 (77,8–88,0)	Ei tiedossa	Ei tiedossa
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto				
Kokonaisvasteisuus (ORR) (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	176 (84,6)	142 (67,3)	176 (84,6)	142 (67,3)
• täydellinen vaste tai parempi (sCR + CR), n (%)	152 (73,1)	46 (21,8)	160 (76,9)	51 (24,2)
• erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) tai parempi, n (%)	169 (81,2)	96 (45,5)	169 (81,2)	98 (46,4)
• vasteen keston estimoitu mediaani, kk (95 %:n LV)	NE (NE–NE)	16,6 (12,9–NE)	NE (NE–NE)	18,7 (12,9–23,7)
• MRD-negatiivisuus, n (%) (95 %:n LV)	126 (60,6) (53,6– 67,3)	33 (15,6) (11,0–21,3)		

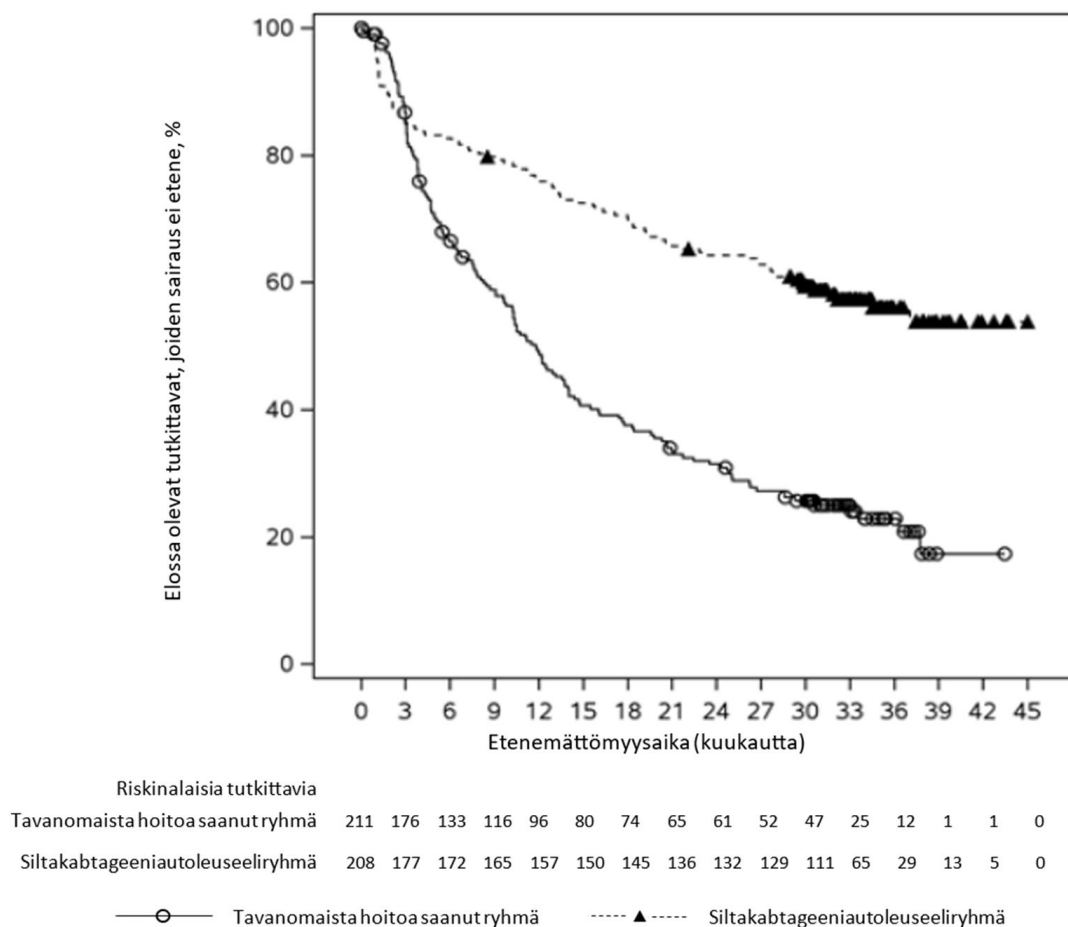
HR: Riskitiheyssuhde (hazard ratio); **LV:** Luottamusväli; **NE:** Ei arvioitavissa (ei saavutettu tiedonkeruun katkaisupisteessä); **DPd:** daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

CARTITUDE-4-tutkimuksen primäärianalyysijankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) mediaania elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) ei cilta-cel-haarassa oltu saavutettu, kun vertailuhaarassa se oli 11,8 kuukautta (HR: 0,26; 95 %:n LV: 0,18–0,38) (**kuvio 2**). PFS-tapahtumia havaittiin cilta-cel-haarassa 31 %:lla ja vertailuhaarassa 58 %:lla potilaista. Cilta-cel-haarassa 12 kuukauden PFS-osuus oli 76 % ja vertailuhaarassa se oli 49 %. Vastaavasti 24 kuukauden PFS-osuudet olivat 56 % ja 19 %. (8)

Myyntiluvan haltijan toimittamien päivitetyn analyysijankohdan (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024) tietojen perusteella 30 kuukauden PFS-osuudet olivat Cilta-cel-haarassa 59 % ja vertailuhaarassa 26 % (11). Riskitiheyssuhde (HR) oli päivitetystä analyysijankohdassa 0,29 (95 %:n LV: 0,22–0,39) (12).

Tuloksia PFS2:stä eli elossaoloajasta ennen taudin seuraavaa etenemistä on niukasti saatavilla: EPAR:ssa mainitaan, että tutkijan arvioimana cilta-celilla nähtiin hieman parempi vaikutus tämän tulosmuuttujan osalta verrattuna vertailuhoitoon (8).

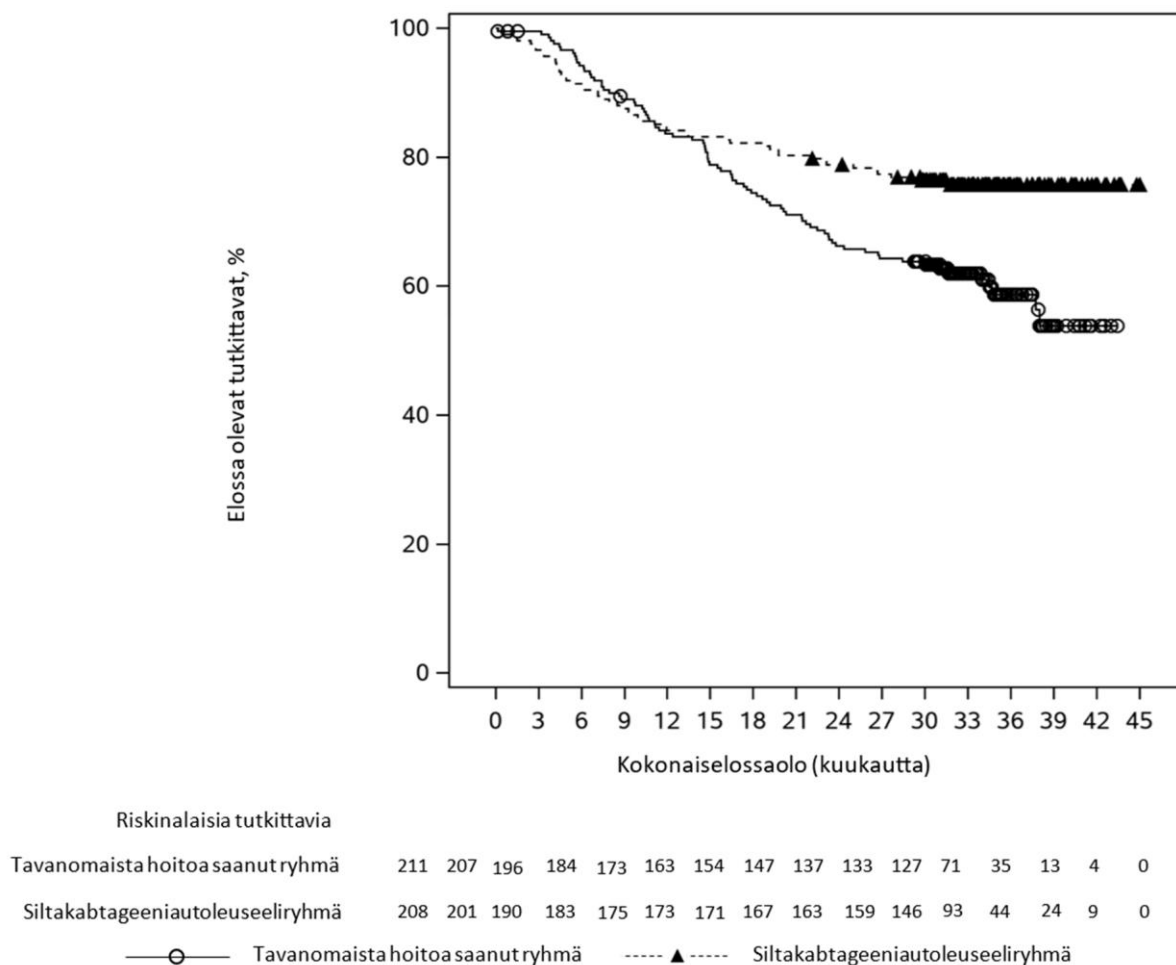


Kuvio 2. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tiedonkeruun katkaisuaikana 1.5.2024 (12, kuvio 1).

3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS)

CARTITUDE-4-tutkimuksen päivitetystä analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 13.12.2023) mediaania elossaoloaikaa (OS) ei kummassakaan hoitohaarassa oltu saavutettu (HR: 0,57; 95 %:n LV: 0,40–0,83) (**kuvio 3**). Tässä analyysiajankohdasta OS-tapahtumia eli kuolemia oli cilta-cel-haarassa 48 (23 %) ja vertailuhaarassa 77 (37 %). (8)

Myyntiluvan haltijan toimittaman päivitetyn analyysiajankohdan (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024) tietojen perusteella cilta-cel-haarassa oli kuollut 50 potilasta (24 %) ja vertailuhaarassa 83 potilasta (39 %). Arvioitu 30 kuukauden elossaolo-osuus oli tällöin cilta-cel-haarassa 76 % ja vertailuhaarassa 64 %. Riskitiheysuhde (HR) oli 0,55 (95 %:n LV: 0,39–0,79). (11,12)



Kuvio 3. CARTITUDE-4-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta 1.5.2024 (12, kuvio 2).

3.2.3 Vasteosuudet

Primäärianalyysiaikankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) kokonaisvasteen (ORR) eli vähintään osittaisen vasteen sai cilta-cel-haarassa 176 (85 %) potilasta ja vertailuhaarassa 142 (67 %) potilasta, jolloin vetosuhde (odds ratio) oli 3,0 (95 %:n LV: 1,8–5,0) (**taulukko 5**). (8)

Päivitetyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024) kokonaisvasteosuudet olivat samat kuin aiemmassa analyysiaikankohdassa ja täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) oli saanut cilta-cel-haarassa 144 potilasta (69 %) ja vertailuhaarassa 39 potilasta (19 %). Vastaavasti vasteen keston mediaania ei cilta-cel-haarassa oltu saavutettu ja vertailuhaarassa se oli 18,7 kuukautta (95 %:n LV: 12,9–23,7 kk). Vasteen menettäneiden määrä oli cilta-cel-haarassa [REDACTED] potilasta ja vertailuhaarassa [REDACTED] potilasta. (10)

Taulukko 5. Vasteosuudet CARTITUDE-4-tutkimuksen primäärianalyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) (8, taulukko 15).

	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)
Kokonaisvasteisuus (ORR) (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	176 (84,6)	142 (67,3)
Täydellinen vaste tai parempi, n (%)	152 (73,1)	46 (21,8)
• täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), n (%)	121 (58,2)	32 (15,2)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	31 (14,9)	14 (6,6)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) tai parempi, n (%)	169 (81,2)	96 (45,5)
• erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), n (%)	17 (8,2)	50 (23,7)
• osittainen vaste (PR), n (%)	7 (3,4)	46 (21,8)
Minimivaste, n (%)	1 (0,5)	11 (5,2)
Stabiili tauti, n (%)	13 (6,3)	47 (22,3)
Edennyt tauti, n (%)	17 (8,2)	6 (2,8)
Ei arvioitavissa	1 (0,5)	5 (2,4)

DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

3.2.4 Jäännöstitauti

CARTITUDE-4-tutkimuksessa primäärianalyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) minimijäännöstitaudin (MRD) negatiivisuus (MRD negativity rate) oli cilta-cel-haarassa 61 % (95 %:n LV: 54–67) ja vertailuhaarassa 16 % (95 %:n LV: 11–21) (8). Päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024) vastaavat osuudet olivat cilta-cel-haarassa ■ % (95 %:n LV: ■■■■■) ja vertailuhaarassa ■ % (95 %:n LV: ■■■■■) (10).

3.2.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

CARTITUDE-4-tutkimuksessa aikaa oireiden pahenemiseen mitattiin MySIm-Q-mittarilla (Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire), jolla mitataan kivun voimakkuutta, neuropatiaa, uupumusta, ruoansulatusta ja kognitiivisia oireita. Suurin osa potilaista oli sensuroitu primäärianalyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) (cilta-cel-haarassa 86 % ja vertailuhaarassa 78 % potilaista), joten oireiden pahenemistapahtumia oli havaittu cilta-cel-haarassa 30 (14 %) potilaalla ja vertailuhaarassa 46 (22 %) potilaalla. Mediaaniaika oireiden pahenemiseen oli cilta-cel-haarassa 23,7 kuukautta (95 %:n LV: 22,1–NE kk) ja vertailuhaarassa 18,9 kuukautta (95 %:n LV: 16,8–NE kk). (8)

Päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisuaikana 1.5.2024) 30 kuukauden kohdalla ■ %:lla potilaista cilta-cel-haarassa ja ■ %:lla vertailuhaarassa oireet eivät olleet pahentuneet. Tässäkin analyysiajankohdassa sensuroitujen potilaiden määrä oli iso. (10)

Tutkimuksen yhteydessä kerättyjä EQ-5D-mittarin tuloksia ei ole toistaiseksi julkaistu. CARTITUDE-4-tutkimuksen avoimen tutkimusasetelman ja suuren sensuroitujen potilaiden

määrän johdosta terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksista ei pystytä tekemään luotettavia johtopäätöksiä.

3.3 Alaryhmäanalyysit

CARTITUDE-4-tutkimuksessa alaryhmäanalyysijä tehtiin ennalta määritellyille alaryhmille elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) osalta primäärianalyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022). Tulokset on esitetty metsikkökuvaajana **liitteessä 6**. Cilta-celin suotuisa teho vertailuhoitoon verrattuna havaittiin kaikissa tärkeimmissä ennalta määritellyissä alaryhmissä eli potilailla, jotka olivat saaneet yhden aiemman hoitolinjan (HR: 0,35; 95 %:n LV: 0,19–0,66), potilailla, joiden ISS-taso on III (HR: 0,33; 95 %:n LV: 0,11–0,95), potilailla, joilla on korkea kasvaintaakka (high tumour burden) (HR: 0,27; 95 %:n LV: 0,13–0,56) sekä potilailla, joilla on korkea sytogeneettinen riski (HR: 0,25; 95 %:n LV: 0,16–0,38). (8)

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle alaryhmäanalyysin tuloksia myös päivitetystä analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024) ja tulokset olivat samankaltaisia aiempaan analyysiajankohtaan verrattuna. Myyntiluvan haltija toimitti alaryhmäanalyysijä myös kokonaiselossaoloajasta (OS), ja tulokset vastasivat siltäkin osin koko tutkimuspopulaation tuloksia. (10)

Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida siis sanoa, että jokin tietty alaryhmä hyötyisi cilta-cel-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen ryhmä.

3.4 Epäsuora vertailu

Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksen (2024) mukaan CD38-vasta-aineita daratumumabia ja isatuksimabia voidaan käyttää samoissa lääkeyhdistelmissä yhdenvertaisesti ja valinta näiden kahden perusteella tehdään taloudellisin perustein (4). Tästä syystä tässä arvioinnissa cilta-celia verrataan pelkästään **taulukossa 1** esitettyihin daratumumabia sisältäviin yhdistelmähoitoihin. Hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman toisessa hoitolinjassa cilta-cel-hoitoa ei ole verrattu daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin (DKd) yhdistelmähoitoon kliinisissä kokeissa, eikä sellaista ole tällä hetkellä meneillään. Koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, toimitti myyntiluvan haltija Fimean arvioitavaksi epäsuoran vertailun, jonka tuloksia on käytetty kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**luku 4**).

3.4.1 Aineisto ja menetelmät

Epäsuora vertailu toteutettiin kahden RCT-tutkimuksen välillä: CARTITUDE-4 ja CANDOR (9,14). CANDOR-tutkimus on avoin, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin (DKd) yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta verrattiin karfiltsomibin ja deksametasonin (Kd) yhdistelmähoitoon.

Epäsuorassa vertailussa mediaani seuranta-aika oli cilta-cel-hoidolla 34 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 5/2024) ja DKd-hoidolla 50 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 4/2022). Vain yksi CANDOR-tutkimuksen potilaista oli aiemmin saanut CD38-vasta-ainetta, joten tällaiset potilaat poistettiin myös CARTITUDE-4-tutkimuksen cilta-cel-haarasta. CANDOR-tutkimuksen DKd-haaran potilaista lenalidomidia oli saanut ainoastaan 39 % potilasta ja

lenalidomidille refraktaareja oli 32 % potilaista. CANDOR-tutkimuksen DKd-haaran potilaista epäsuoraan vertailuun otettiin mukaan sellaiset potilaat, jotka täyttivät seuraavat kriteerit:

- ovat saaneet 1–3 aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomi-inhibiittori ja immunomodulaattori
- ovat lenalidomidille refraktaareja
- ECOG-toimintakykyluokka on < 2
- ei aiempaa altistusta CD38-vasta-aineille

Epäsuoran vertailun analyysissä potilaiden ennustavat tekijät tunnistettiin ja laitettiin tärkeysjärjestykseen kliinisten asiantuntijoiden näkemysten perusteella. Tärkeimmiksi tekijöiksi tunnistettiin ja analyysiin valittiin refraktorisuusstatus, ISS-luokka, aika taudin etenemiseen viimeisimmän hoidon aikana sekä plasmasytroomien tai luuytimen ulkopuolisen kasvainten olemassaolo (presence of plasmacytomas/extramedullary disease). Osa CANDOR-tutkimuksen puuttuvista tiedoista jouduttiin imputoimaan. Potilaiden ominaispiirteet olivat samankaltaiset kummassakin haarassa lukuun ottamatta plasmasytroomien tai luuytimen ulkopuolisten kasvainten olemassaoloa.

Analyysimenetelmäksi valittiin propensiteettipistemäärään perustuva IPTW-menetelmä (inverse probability of treatment weighting) ATT:lla (average treatment effect in the treated) eli keskimääräisellä hoidon vaikutuksella hoidetuilla potilailla. Menetelmässä vertailuhaaran potilaiden tuloksia painotettiin ja skaalattiin, jotta saatiin saman verran potilaita kuin cilta-cel-haarassa. Pienillä potilasmäärillä painotuksista voi kuitenkin tulla liian suuria, erityisesti jos potilaiden ominaispiirteissä on paljon eroja. Tästä syystä perusanalyysissä käytettiin katkaistua ATT:ta (ATT with truncation) ja herkkyysanalyysissä käytettiin ATT:ta ilman katkaisua (ATT without truncation). Perusanalyysissä käytettiin 155 potilaan tietoja cilta-cel-haarasta ja 85 potilaan tietoja DKd-haarassa. Herkkyysanalyysissä DKd-haarassa oli 98 potilasta.

3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Epäsuora vertailu tehtiin seuraaville lopputulosmuuttujille: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), kokonaisvasteosuus (ORR), erittäin hyvä osittainen vaste tai parempi ($\geq$ VGPR) ja täydellinen vaste tai parempi ($\geq$ CR) (**taulukko 6**). Analyysin mukaan cilta-celin teho oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin DKd-hoidolla kaikkien lopputulosmuuttujien, paitsi ORR:n, osalta. Myyntiluvan haltijan esittämät herkkyysanalyysit tukivat perusanalyysin tuloksia.

Taulukko 6. Myyntiluvan haltijan esittämät epäsuoran vertailun tulokset cilta-cel-hoidon ja DKd-hoidon välillä.

	Mukauttamaton analyysi	Perusanalyysi
PFS, HR (95 %:n LV)	0,54 (0,37–0,78)	0,58 (0,39–0,86)
OS, HR (95 %:n LV)	0,47 (0,29–0,74)	0,55 (0,34–0,90)
ORR, RR (95 %:n LV)	1,13 (1,01–1,26)	1,10 (0,98–1,23)
$\geq$ CR, RR (95 %:n LV)	3,09 (2,02–4,33)	2,71 (1,92–3,81)
$\geq$ VGPR, RR (95 %:n LV)	1,32 (1,13–1,56)	1,33 (1,12–1,59)

CR: täydellinen vaste; **HR:** riskitiheyssuhde (hazard ratio); **LV:** luottamusväli; **ORR:** kokonaisvasteosuus; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **RR:** suhteellinen riski (rate ratio); **VGPR:** erittäin hyvä osittainen vaste.

3.4.3 Fimean arvio epäsuorasta vertailusta

CARTITUDE-4- ja CANDOR-tutkimuksissa ei ollut samaa vertailuhoitoa, joten epäsuoraa vertailua ei pystytty tekemään ankkuroituna. Ankkuroimattomassa vertailussa joudutaan tekemään huomattavasti vahvempia oletuksia, kuin ankkuroidussa vertailussa. Harhattomien tulosten saamiseksi joudutaan erityisesti oletamaan, että kaikkien vaikutusta muovaavien tekijöiden ja kaikkien ennustavien tekijöiden vaikutus pystytään huomioimaan laskettaessa potilaskohtaisia painokertoimia. Käytännössä tätä oletusta ei ole mahdollista täysin toteuttaa: kaikkia vaikuttavia tekijöitä ei joko tunneta tai tietoja niistä ei ole saatavilla. Potilastason datan olemassaolo on välttämätöntä tällaisessa ankkuroimattomassa vertailussa ja sitä oli saatavilla kummastakin tutkimuksesta. Myyntiluvan haltija toteutti monia herkkyysanalyyskejä, joiden tulokset tukivat perusanalyysin tuloksia.

Myyntiluvan haltijan analyysi oli dokumentoitu kattavasti ja valinnat oli perusteltu. Tulosten mukaan cilta-cel-hoidon teho niillä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin CD38-vasta-ainetta, on tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin DKd-hoidolla PFS:n ja OS:n osalta. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta, ja tuloksiin täytyy suhtautua varauksella.

3.5 Turvallisuus

Turvallisuustulokset perustuvat pääosin CARTITUDE-4-tutkimukseen tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta 1.11.2022, jossa seuranta-ajan mediaani oli 15,9 kuukautta. Myyntiluvan haltija on lisäksi toimittanut tietoja päivitetystä analyysiaikankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 33,6 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024).

Turvallisuuspopulaatioon kuuluu CARTITUDE-4-tutkimuksen cilta-cel-haarassa 208 potilasta ja vertailuhaarassa 208 potilasta, jotka saivat tutkimushoitoa. Cilta-cel-haarassa 176 potilasta sai cilta-cel-infuusion. 176 potilaasta kuusi sai cilta-celia out of specification (OOS) -annoksella eli sellaisella annoksella, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen. Tutkimuksessa 20 potilasta sai jatkohoitona cilta-celia, mutta heidän turvallisuustiedot on analysoitu erikseen.

Tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta 1.11.2022 tutkimuksessa oli mukana edelleen 81 % potilaista cilta-cel-haarassa ja 76 % potilasta vertailuhaarassa. Cilta-cel-haarassa 69 % potilaista oli hoidon jälkeisessä seurannassa ja 13 % potilaista elossaoloseurannassa. Vastaavasti vertailuhaarassa 37 % potilaista sai edelleen hoitoa, 0,5 % oli hoidon jälkeisessä seurannassa ja 39 % potilaista oli elossaoloseurannassa. Vertailuhaarassa hoidon keston mediaaniaika oli 4,8 kuukautta potilailla, jotka saivat PVD-hoitoa ja 11,8 kuukautta potilailla, jotka saivat DPd-hoitoa. (8)

Yhteenveto CARTITUDE-4-tutkimuksen aikaisista haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 7**. Yleisimmät haittatapahtumat uusimmasta tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta (1.5.2024) on esitetty **liitteessä 7**. Yleisimmät haittatapahtumat olivat neutropenia (90 % cilta-cel-haarassa ja 86 % vertailuhaarassa), trombositopenia (54 % ja 32 %), anemia (54 % ja 27 %), pahoinvointi (49 % ja 21 %), lymfopenia (22 % ja 14 %) ja hypogammaglobulinemia (45 % ja 9 %) (10).

Taulukko 7. Yhteenveto CARTITUDE-4-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista primäärianalyysiaikankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) (8).

	Cilta-cel (n = 208) n (% potilaista)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 208) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	208 (100)	208 (100)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	201 (97)	196 (94)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	92 (44)	81 (39)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	13 (6)	6 (3)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	204 (98)	204 (98)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	61 (29)	46 (22)

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

TEAE: Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilölle hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event); **DPd:** daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Primäärianalyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) vakavia haittatapahtumia havaittiin CARTITUDE-4-tutkimuksen cilta-cel-haarassa 92 potilaalla (44 %), joista 3.–4. asteen haittoja oli 67 potilaalla (32 %). Vastaavasti vertailuhaarassa vakavia haittatapahtumia havaittiin 81 potilaalla (39 %), joista 3.–4. asteen haittoja oli 70 potilaalla (34 %). Suurin osa haitoista oli infektoita tai loistartuntoja cilta-cel-haarassa (24 %) ja vertailuhaarassa (25 %). Hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia havaittiin cilta-cel-haarassa 61 potilaalla (29 %) ja vertailuhaarassa 46 potilaalla (22 %). (8)

Päivitetystä analyysiajankohdassa oli havaittu hieman enemmän vakavia haittatapahtumia verrattuna primäärianalyysiajankohtaan: molemmissa haaroissa vakavia haittatapahtumia oli havaittu ■ %:lla potilaista (10).

3.5.2 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Primäärianalyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) cilta-cel-haarassa oli kuollut 39 potilasta (19 %) ja vertailuhaarassa 46 potilasta (22 %). Cilta-cel-haarassa kymmenen potilaan ensisijainen kuolinsyy oli haittatapahtuma, 14 potilaalla taudin eteneminen ja 15 potilaalla muu syy. Vastaavasti vertailuhaarassa viidellä potilaalla ensisijaisena kuolinsyynä oli haittatapahtuma, 30 potilaalla taudin eteneminen ja 11 potilaalla muu syy. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin cilta-cel-haarassa 13, joista neljä oli cilta-cel-hoitoon liittyviä. (8)

Päivitettyssä analyysiajankohdassa (1.5.2024) cilta-cel-haarassa 50 potilasta (24 %) ja vertailuhaarassa 82 (39 %) potilasta oli kuollut. Cilta-cel-haarassa kuolleisiin potilaisiin kuului myös ■■■ potilasta, jotka eivät olleet saaneet cilta-cel-infuusiota. (10)

3.5.3 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja cilta-cel-haarassa olivat sytokiinioireyhtymä (CRS), CAR-T-soluihin liittyvä neurotoksisuus, ICANS-oireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), muu neurotoksisuus ja toissijaiset kasvaimet (8).

Primäärianalyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) sytokiinioireyhtymää havaittiin 134 potilaalla (76 %) cilta-cel-haarassa. Suurin osa tapauksista oli haitta-asteeltaan 1–2 ja vain kahdella potilaalla haitta-aste oli 3. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkuun oli kahdeksan päivää (vaihteluväli 1–23) ja sen mediaanikesto oli kolme päivää (vaihteluväli 1–17). CAR-T-soluihin liittyvää neurotoksisuutta havaittiin cilta-cel-haarassa 36 potilaalla (21 %), joista viidellä potilaalla haitta-aste oli 3–4. ICANS-oireyhtymää havaittiin kahdeksalla potilaalla, joista kaikilla haitta-aste oli 1–2, ja kaikki olivat ohimeneviä. Toissijaisia kasvaimia havaittiin yhdeksällä potilaalla (4 %) cilta-cel-haarassa ja 14 potilaalla (7 %) vertailuhaarassa. (8)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia cilta-cel-hoidon tehosta ja turvallisuudesta multipppelin myelooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 8**. Tietokannasta tunnistettiin seitsemän tutkimusta, jotka olivat tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoisia. Meneillään on kaksi faasin III tutkimusta äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastaville potilaille (CARTITUDE-5 ja CARTITUDE-6).

CARTITUDE-5-tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduille myeloomapotilaille annetaan bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin (VRd) yhdistelmähoitoa, minkä jälkeen heille annetaan cilta-celia. Tätä hoitoa verrataan VRd-hoitoon ja sen jälkeen annettavaan lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoon (Rd). Tutkimukseen otetaan mukaan potilaita, joille autologinen kantasolusiirto ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto. Tutkimuksen ensisijainen päättymispäivä on kesäkuussa 2026.

CARTITUDE-6-tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduille myeloomapotilaille annetaan daratumumabin, bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin (DVRd) yhdistelmähoitoa, jonka jälkeen potilaat saavat cilta-celia. Tätä hoitoa verrataan DVRd-hoitoon, jota seuraa autologinen kantasolusiirto. Tutkimuksen ensisijainen päättymispäivä on kesäkuussa 2033. Meneillään olevien tutkimusten perusteella cilta-celin käyttöaihe mahdollisesti laajenee tulevaisuudessa ensimmäiseen hoitolinjaan.

3.7 Pohdinta

Tämän arvioinnin käyttöaiheessa cilta-celin tehoa ja turvallisuutta on verrattu tavanomaiseen hoitoon satunnaistetussa faasin III CARTITUDE-4-tutkimuksessa. Vertailuhoito oli joko daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin (DPd, n = 183) tai pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin (PVd, n = 28) yhdistelmähoito. Tutkimuksen ensisijainen

lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Päivitetystä analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024) arvioitu PFS-mediaani oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin vertailuhaarassa (HR: 0,29; 95 %:n LV: 0,22–0,39). Cilta-cel-haarassa PFS-mediaania ei oltu vielä saavutettu. Cilta-cel-hoidon suotuisa vaikutus vertailuhoitoon verrattuna havaittiin myös toissijaisen lopputulosmuuttujien osalta, vaikka esimerkiksi OS-mediaaniaikaa ei toistaiseksi ole saavutettu kummassakaan hoitohaarassa. Tulokset ovat linjassa aiemman cilta-celin tehoa neljännessä tai myöhemmissä hoitolinjoissa tutkineen CARTITUDE-1-tutkimuksen tulosten kanssa.

PFS-tuloksista huomioitavaa on se, että Kaplan-Meier-käyrät eroavat toisistaan vasta kolmen kuukauden kohdalla ja ennen tätä vertailuhaaran käyrä kulkee cilta-cel-haaran käyrää ylempänä. Cilta-cel-haaran siltahoidot ja vertailuhaaran tutkimushoidot olivat samat, mutta cilta-cel-haarassa suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI, relative dose intensity) oli pomalidomidilla hieman pienempi kuin vertailuhaarassa. Ero Kaplan-Meier-käyrissä johtuu siitä, että ensimmäisen kolmen kuukauden aikana PFS-tapahtumia havaittiin vertailuhaarassa kahdeksan ja cilta-cel-haarassa 22. Cilta-cel-haarassa kaikki tapahtumat havaittiin ennen cilta-cel-infuusiota. EMA:n arviointiraportissa (8) todetaan, että myyntiluvan haltijan toteuttamista lisäanalyyseistä huolimatta ei löytynyt selkeää syytä, miksi ennen cilta-cel-infuusiota tässä ryhmässä havaittiin enemmän PFS-tapahtumia. Tästä johtuen on todennäköistä, että on olemassa tuntematon alaryhmä, jolla on korkeampi riski PFS-tapahtumille, ja joka ei välttämättä hyödy CAR-T-hoidosta. Cilta-celin valmisteyhteenvedoon on lisätty varoitus nopeasti etenevän sairauden mahdollisuudesta.

Myös kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrissä nähdään, että vertailuhaaran ja cilta-cel-haaran käyrissä ei ole eroa ensimmäiseen 1,5 kuukauteen ja vertailuhaaran käyrä on cilta-cel-haaran käyrää ylempänä ensimmäiset 11–12 kuukautta. Tämän jälkeen nähdään cilta-cel-haaran parempi teho ja tämä näyttää säilyvän päivitettyyn analyysiajankohtaan (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024, seuranta-ajan mediaani 33,6 kuukautta) asti, vaikka kummassakaan haarassa ei vielä oltu saavutettu OS-mediaaniaikaa. Elosaoloaikaa koskevat tulokset eivät siis ole vielä kypsiä, eikä lopullisen analyysin tarkkaa ajankohtaa ole tiedossa.

Alaryhmäanalyysejä tehtiin PFS:n osalta ennalta määritellyissä alaryhmissä, kuten aiemmin saadun yhden hoitolinjan, ISS-tason 3, korkean kasvaintaakan ja korkean sytogeneettisen riskin mukaan, ja kaikki tulokset olivat samansuuntaisia koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa. Alaryhmäanalyysien perusteella ei siis voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi cilta-cel-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen alaryhmä.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina olivat PVd-, DPd-, DKd, IsaKd ja IsaPd-hoidot, mutta ainoastaan kahteen ensimmäiseen on saatavilla suoraa vertailutietoa kliinisestä tutkimuksesta. Myyntiluvan haltija toimitti Fimean arvioitavaksi analyysin epäsuorasta vertailusta DKd-hoitoon nähden. Ankkuroimattoman epäsuoran vertailun tulosten mukaan cilta-cel-hoidon teho niillä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin CD38-vasta-ainetta, on tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin DKd-hoidolla PFS:n ja OS:n osalta. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin DKd-hoitoon nähden liittyy epävarmuutta, johtuen ankkuroimattomasta vertailuasetelmasta ja melko pienestä potilasmäärästä, joten tuloksiin täytyy suhtautua varauksella. Vertailua IsaKd- ja IsaPd-hoitoihin ei erikseen tehty, sillä Suomen myeloomaryhmän hoitosuosituksen mukaan daratumumabia ja isatuksimabia voidaan käyttää samoissa lääkeyhdistelmissä

yhdenvertaisesti, ja valinta näiden kahden valmisteiden välillä tehdään ensisijaisesti taloudellisin perustein.

Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät huomiot Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ovat tiedossa oleva sytokiinioireyhtymän mahdollisuus ja neurotoksisuus. Kyseisten haittojen ennaltaehkäisy ja hoito on oleellisesti parantunut, kun tutkimustieto näistä CAR-T-soluhoidojen merkittävimmistä haitoista on lisääntynyt.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan CARTITUDE-4-tulokset ovat kliinisesti merkittäviä verrattuna vertailuhoitoihin. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat suhteellisen nuoria ja hyväkuntoisia (keski-ikä 60 vuotta) verrattuna tavanomaisiin multipplelia myeloomaa sairastaviin potilaisiin. Tämän takia positiivinen tutkimustulos ei ole ehkä täysin yleistettävissä ajatellen koko multipplelia myeloomaa sairastavaa potilaspopulaatiota. Uusia turvallisuuteen liittyviä havaintoja ei noussut CARTITUDE-4-tutkimuksesta verrattuna aiemmin tiedettyihin.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamallinnukseen, jossa cilta-cel-hoitoa verrataan hoitavan lääkärin valitsemaan hoitoon (DPd tai PVd) sekä DKd-hoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3** Lisäksi esitetään lisää Fimean laatimia skenaarioanalyyskejä myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin raja	
Väestö	Uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa ja proteasomin estäjää, joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana ja joiden sairaus ei ole reagoinut lenalidomidiin.
Arvioitava lääkehoito	Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel, kauppanimi Carvykti)
Vertailuhoidot	CARTITUDE-4-tutkimuksen mukainen vertailuhoito: - DPd (daratumumabi + pomalidomidi + deksametasoni); 86,7 % - PVd (pomalidomidi + bortetsomibi + deksametasoni); 13,3 % DKd (daratumumabi + karfilsomibi + deksametasoni)
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, inkrementaaliset kustannukset, lisäelinvuodet, laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY) Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 % kustannuksille ja terveyshyödyille
Aikahorisontti	40 vuotta (elinaika)
Syklin pituus	1 viikko

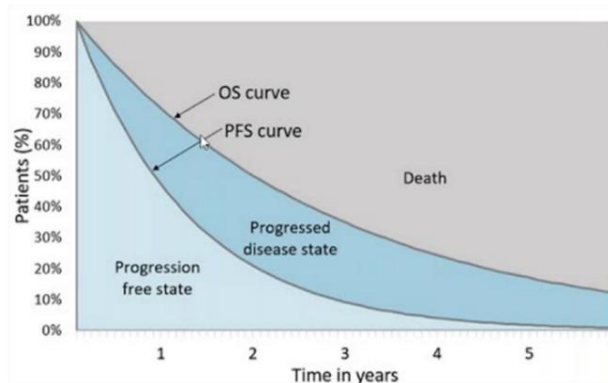
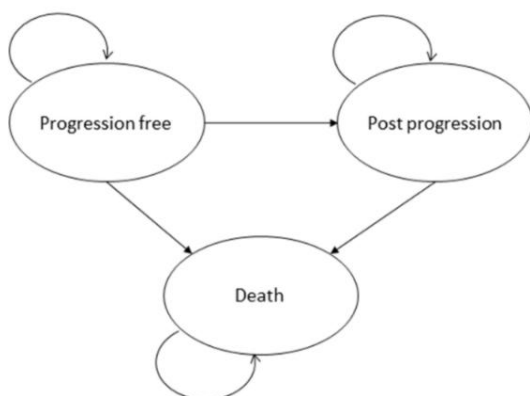
Arvioinnin raja	
Siltakabtageeniautoleuseeli-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu CARTITUDE-4-tutkimuksen tuloksiin.
DPd/PVd hoitojen yhdistetyn vertailuryhmän tulosten ekstrapolointi	Perustuu CARTITUDE-4-tutkimuksen tuloksiin.
DKd-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu CANDOR-tutkimukseen ja epäsuoraan vertailuun
Herkkyysanalyysit	Deterministinen herkkyysanalyysi ja skenaarioanalyysit

4.1.1 Vertailuhoidot

Mallinnuksessa käytettiin vertailuhoitoina CARTITUDE-4-tutkimukseen perustuvaa vertailuhoitoa, jossa DPd- ja PVd-hoitojen osuudet ovat tutkimuksen mukaiset, sekä DKd-hoitoa perustuen epäsuoraan vertailuun. Mallinnusta ei tehty erillisenä IsaKd- tai IsaPd-hoitoihin, jotka ovat myös tämän arvioinnin vertailuhoitoja. Tätä valintaa perusteltiin hoitosuosituksilla, joissa daratumumabi ja isatuksimabi rinnastetaan toisiinsa, ja mahdollisuudella valita malliin daratumumabin sijasta isatuksimabin kustannukset muuttamatta muita oletuksia.

4.1.2 Mallin rakenne

Ositetussa elinaikamallissa eri terveydentiloja on kolme: etenemisvapaa tauti, edennyt tauti ja kuolema (**kuvio 4**). Kaikki potilaat aloittavat mallinnuksen alussa etenemisvapaa tauti -tilassa. Aikahorisonttina on 40 vuotta, jonka oletettiin kattavan potilaiden elinajan. Syklin pituus on yksi viikko ja mallissa käytettiin puolisyklin korjausta kuvastamaan tarkemmin potilaan siirtymää terveydentilojen välillä.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuudet mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuvat CARTITUDE-4-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin sekä epäsuoraan hoitovertiluun (**kappale 3.4**). Arvioitavana olevan cilta-celin ja pivotaalitutkimuksen mukaisen DPd/PVd-vertailuhoitojen osalta ekstrapoloinnit perustuvat CARTITUDE-4-tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) seuranta-aikojen ollessa cilta-celille 33,7 kuukautta ja DPd/PVd-vertailuhoidolle 33,5 kuukautta (tiedonkeruun

katkaisu 5/2024). DKd:n osalta ekstrapolaatiot perustuvat epäsuoran vertailun CANDOR-tutkimuksen potilastason kaltaistettuun aineistoon. Koska mallinnuksessa cilta-celin tiedot perustuvat ITT-populaatioon, käytettiin DKd:n sovitteisiin erillistä kerrointa. Kerroin perustui CARTITUDE-4-tutkimuksen cilta-celin ITT-populaation ja epäsuorassa vertailussa käytetyn populaation, eli populaation, joka ei ollut saanut aiemmin CD38-vasta-ainetta, riskitiheyssuhteisiin (PFS HR: ■■■■; 95 %:n LV: ■■■■ ja OS HR: ■■■■; 95 %:n LV: ■■■■).

Kullekin hoitovaihtoehtoista sovitettiin aluksi useita jakaumia erikseen toisistaan riippumatta, minkä jälkeen harkittiin samaa sovitejakaumaa jokaiselle kolmesta mallinnetusta hoitovaihtoehdosta. Kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC), visuaalista tarkastelua sekä kliinistä uskottavuutta.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

PFS-mallinnuksessa valittiin DPd/PVd-vertailuhoidolle ja DKd-hoidolle ■■■■, mikä poikkesi cilta-celille valitusta ■■■■ (kuvio 5). Vertailuhoidoille valittua ■■■■ harkittiin myös cilta-celille, mutta se hylättiin kliinisen uskottavuuden vuoksi, koska PFS-käyrä olisi tällöin ylittänyt selkeästi vertailuhoidon OS-käyrän eikä tästä ole kliinistä näyttöä. Puolestaan ■■■■ tilastollinen sovitteisuus oli huono DPd/PVd-vertailuhoidolle. Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty liitteessä 9.

KUVIO POISTETTU

Kuvio 5. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat jakaumat. Yleistä kuolleisuutta ei huomioituna.

Elossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloajan mallinnuksessa käytettiin cilta-celille sekä DPd/PVd-vertailuhoidolle ja DKd-hoidolle ■■■■ (kuvio 6). Valinnassa korostui halu käyttää samaa jakaumaa kaikille vertailtaville hoitovaihtoehtoilta, huolimatta siitä että DKd-hoidolle se ei ollut optimaalinen. Valinnan perusteltiin olevan konservatiivinen suhteessa cilta-celin, johtuen sen optimistisesta OS-ekstrapolaatiosta DKd-hoidolle. Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty liitteessä 9. Valitun ekstrapolaation jälkeen huomioitiin yleinen kuolleisuus, jolloin

mallinnettu elossaolon todennäköisyys ei voinut ylittää yleiseen kuolleisuuteen perustuvaa elossaolon todennäköisyyttä (**kuvio 7**).

KUVIO POISTETTU

Kuvio 6. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat jakaumat. Yleistä kuolleisuutta ei huomioituna.

KUVIO POISTETTU

Kuvio 7. Mallinnettu kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).

Hoidon kestot ja jatkohoidot

Cilta-cel annosteltiin kertahoitona, eikä sen hoidon kestoa näin ollen mallinnettu erikseen. Vertailuhoidoille hoidon kestona käytettiin mallinnettua elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).

Jatkohoitoja (**liite 11**) ei huomioitu erikseen terveysvaikutusten mallinnuksessa vaan ne oletettiin sisältyvän OS-tulosten ekstrapolointiin. Ne huomioitiin kuitenkin taudin edenneen vaiheen kustannuksissa.

4.1.4 Terveystien liittyvä elämänlaatu

Terveystien liittyvää elämänlaatua mitattiin CARTITUDE-4-tutkimuksessa EQ-5D-5L-elämänlaatumittarin avulla. [REDACTED] ja eri aikapisteissä tehdyt elämänlaadun mittaukset muutettiin utiliteetti-arvoiksi ennen ja jälkeen taudin etenemisen [REDACTED]. (**taulukko 9**). [REDACTED]

Taulukko 9. CARTITUDE-4-tutkimuksen terveystaloudellisessa mallissa käytetyt terveyteen liittyvän elämänlaadun utiliteetti-arvot.

	[REDACTED]
Ennen taudin etenemistä (PFS), keskiarvo (keskivirhe)	[REDACTED]
Taudin etenemisen jälkeen (PPS), keskiarvo (keskivirhe)	[REDACTED]

4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidon kustannukset, taudin hallinnan ja seurannan kustannukset, haittatapahtumien hoidon kustannukset sekä palliativisen hoidon kustannukset. Kustannukset on esitetty vuosien 2025, 2024 tai 2023 hintatasossa.

Lääke- ja annostelukustannukset

Yhden cilta-cel-infuusion verottomana tukkumyyntihintana käytettiin 420 000 euroa. Cilta-celin lääke- ja annostelukustannuksia laskettaessa huomioitiin CARTITUDE-4-tutkimuksessa infuusion saaneiden osuus ITT-populaatiosta (94,2 %). Tähän sisältyivät myös ne 20 potilasta, joiden tauti ehti edetä ennen cilta-celin annostelua, mutta saivat cilta-celin kuitenkin jatkohoitona. Lääkekustannuksia laskevana tekijänä huomioitiin lisäksi se osuus potilaista, jotka saivat cilta-cel-infuusion sellaisella annoksella, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen ([REDACTED]). [REDACTED]

[REDACTED] Osana cilta-celistä aiheutuvia kustannuksia huomioitiin liitännäiskustannukset kuten leukaferesi, siltahoito ja esilääkitys. Potilaista 87,5 % sai siltahoitona DPd-hoitoa ja 12,5 % PVd-hoitoa. (**liitetaulukko 10a**)

Vertailuhoidon ja jatkohoidon lääkekustannukset perustuivat valmisteyhteenvedon mukaisiin annostuksiin ja edullisimpiin pakkauskokoihin (**liitetaulukot 10b ja 10c**). Lääkehukan huomioimiseksi infuusiona ja injektiona annosteltaville valmisteille oletettiin, ettei pakkauksia jaeta, eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoitoon. Kehon painon ja pinta-alan suhteen annosteltaville valmisteille käytettiin oletusta normaalijakaumasta, jonka perusteella laskettiin keskimääräiset kustannukset lääkehukan huomioimisen yhteydessä. Suun kautta annosteltavien lääkkeiden pakkaukset oletettiin jaettavaksi, eikä lääkehukkaa näin huomioitu. Sekä lääke- että annostelukustannuksien suhteen huomioitiin lisäksi suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI, relative dose intensity) kaikille valmisteille (**liitetaulukko 10d**). Saman lääkeaineen RDI-arvot oletettiin

pysyvän samana eri hoidoissa lukuun ottamatta pomalidomidia, jolle käytettiin osana PVd-hoitoa muita yhdistelmähoitoja korkeampaa RDI-arvoa. Näitä laskelmia hyödynnettiin myös cilta-celin siltahoidon kustannusten arvioimisessa.

Suun kautta annosteltaville valmisteille annostelukustannuksia ei laskettu. Laskimoon annettavien hoitojen osalta käytettiin 314,85 € kertakustannusta (15) ja ihon alle annettavien hoitojen osalta annostelukustannus perustui pääsääntöisesti perusterveydenhuollon hoitajakäyntiin (41,21 €). Cilta-celin annostelukustannuksena huomioitiin 16,6 päivän mittainen sairaalahoitojakso.

Jatkohoidot ja niiden kesto

Jatkohoidoille lasketut lääke- ja annostelukustannukset huomioitiin mallinnuksessa kertakustannuksena taudin etenemisen yhteydessä. Jatkohoitojen jakauma perustui CARTITUDE-4-tutkimuksen tietoihin ja siihen aikaan, jonka potilas sai tiettyä jatkohoitoa suhteutettuna aikaan, jona potilas sai mitä tahansa jatkohoitoa (**liite 11**). CARTITUDE-4-tutkimuksen mukaisten jatkohoitojen jakauma sopeutettiin vastaamaan Suomen hoitokäytäntöjä, suosituksia sekä saatavilla olevia hoitoja. Tutkimuksessa 20 potilasta sai cilta-celia vasta taudin edettyä, mallissa näiden potilaiden kustannukset huomioidaan yhdessä muiden cilta-celia saaneiden potilaiden kanssa, eikä heitä huomioida jatkohoitojen kustannuksissa.

Jatkohoitojen kustannusten laskennassa huomioitiin CARTITUDE-4-tutkimukseen pohjautuva todennäköisyys saada jatkohoitoa (88,4 %) sekä jatkohoitojen keskimääräinen kesto aika. Jatkohoitojen kesto eri hoitohaaroille arvioitiin käyttäen mallinnetun diskonttaamattomien elinvuosien määrää sairauden etenemisen jälkeen (post-progression tila). Arviossa huomioitiin Markov-mallinnuksen avulla jaksot, jonka aikana potilas sai tai oli ilman hoitoa. Jatkohoitojen kestot on esitetty **taulukossa 10**.

Taulukko 10. Jatkohoitojen kestot myyntiluvan haltijan perusanalyysissä (diskonttaamaton).

Hoito	Jatkohoitojen kesto (vuotta)
Cilta-cel	■
Vertailuhoito (DPd/PVd)	■
DKd	■

DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

Muut huomioidut kustannukset

Mallissa huomioitiin cilta-celille sairaalahoitojaksoa seurannut infuusion jälkeen 112 päivää kestänyt tarkkailujakso, jossa seurattiin hoidon vaikutuksia tiheämmin. Tämän jälkeiselle ajalle huomioitiin taudin seurannan kustannukset ennen ja jälkeen taudin etenemisen. Vertailuhoidoille käytettiin koko mallinnuksen ajalle samoja seurannan kustannuksia kuin cilta-celille taudin etenemisen jälkeen.

Lisäksi mallinnuksessa huomioitiin haittatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset (**luku 4.1.6**) sekä terminaalihoidon aiheuttamat kustannukset (15 432 €).

4.1.6 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat, joita ilmeni tutkimuksissa vähintään 5 %:lla potilaista. Lisäksi huomioitiin sytokiinioireyhtymän (CRS) ja neurotoksisuuden osalta myös 1.–2. asteen haittatapahtumat. Cilta-celin ja DPd/PVd-vertailuhoidon osalta tiedot perustuivat CARTITUDE-4-tutkimukseen ja DKd-hoidon osalta CANDOR-tutkimukseen. (**liitetaulukko 12a**).

Haittatapahtumien elämänlaadun utiliteettia alentava vaikutus ja haittatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset huomioitiin kertaeränä mallinnuksen ensimmäisessä syklissä. (**liitetaulukko 12b**)

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 11**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 13**. Myyntiluvanhaltijan perusanalyysissä cilta-celin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) CARTITUDE-4-tutkimuksen mukaiseen vertailuhoitoon verrattuna on noin 73 000 €/QALY. DKd-hoitoon verrattuna cilta-cel dominoi, sillä mallinnuksen mukaan cilta-cel saavien potilaiden oletetaan elävän 3,3 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin DKd-hoitoa saavat potilaat ja samalla säästävän kustannuksissa noin 193 000 €. Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuloksista on esitetty **taulukoissa 12 ja 13**. Suurimmat erot cilta-celin ja vertailuhoidojen kustannuksissa aiheutuvat lääke- ja annostelukustannuksista.

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

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Cilta-cel	■	■	■	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	■	■	■	5,04	3,87	283 286	73 214
DKd	■	■	■	4,45	3,33	-192 864	Cilta-cel dominoi

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **DPd:** daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia terveysvaikutusten osalta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

Terveyshyödyt	Cilta-cel	Vertailuhoito (DPd/PVd)	DKd
Elinvuodet (LY)	■	■	■
Ennen taudin etenemistä	■	■	■

Edennyt tauti	■	■	■
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	■	■	■
Ennen taudin etenemistä	■	■	■
Edennyt tauti	■	■	■
Disutiliteetti	■	■	■

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

Kustannukset (€)	Cilta-cel	Vertailuhoito (DPd/PVd)	DKd
Ennen taudin etenemistä	■	■	■
CAR-T hoitoon liittyvät lääke- ja annostelukustannukset	■	■	■
Lääkekustannukset	■	■	■
Annostelukustannukset	■	■	■
Seurantakustannukset	■	■	■
Haittatapahtumien hoitokustannukset	■	■	■
Edennyt tauti	■	■	■
Seurantakustannukset	■	■	■
Jatkohoitojen lääke- ja annostelukustannukset	■	■	■
Terminaalihoidon kustannus	■	■	■
Yhteensä	■	■	■

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Yksisuuntaisten herkkyysanalyysien tulokset on esitetty tornadokuvaajina **liitteessä 14**. Lisäksi liitteessä on esitetty ne myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka aiheuttavat vähintään 10 % muutoksen perusanalyysin ICERiin nähden.

Myyntiluvan haltijan raportoimien herkkyys- ja skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti vertailussa DKd-hoitoon jääden kuitenkin esitetyissä skenaarioanalyysissä kustannuksia säästäväksi. Suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon mallinnus oli herkkä erityisesti muutoksille aikahorisontissa, diskonttokorossa sekä erilaisille soviteille etenemisvapaan elossaoloajan mallinnuksessa.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa keskeisin epävarmuuden lähde liittyy arvioon cilta-cel-hoidon vaikutuksista pitkällä aikavälillä verrattuna vertailuhoitoihin, erityisesti DKd-hoitoon. CARTITUDE-4-tutkimuksessa ei ole vielä (tiedonkeruun katkaisu 1.5.2024, seuranta-ajan mediaani 33,6 kuukautta) saavutettu kokonaiselossaoloajan (OS) eikä elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) mediaania cilta-celille. Tämä aiheuttaa epävarmuutta koko elinajan kestävään mallinnukseen (OS-mediaani [REDACTED] kk, PFS-mediaani [REDACTED] kk), vaikka kustannusvaikuttavuusmalli on teknisesti hyvin rakennettu.

DKd-hoidon osalta mallinnetut vaikutukset perustuvat CANDOR-tutkimuksen kaltaistettuun potilasjoukkoon. Poikkeavasta potilasjoukosta johtuen mallin ekstrapolaatioihin lisättiin kerroin perustuen CARTITUDE-4-tutkimuksen cilta-cel-haaran ITT-populaation sekä populaation, joka ei ollut saanut aiemmin CD38-vasta-ainetta, riskitiheyssuhteisiin. Cilta-celin ja DKd-hoidon suoran vertailun puuttuminen aiheuttaa epävarmuutta, eikä voida luotettavasti arvioida, kuinka hyvin mallinnetut vaikutukset (DKd-hoidon OS-mediaani ████████ kk ja PFS-mediaani ████████ kk) vastaisivat kohdejoukkoa.

DPd/PVd-vertailuhoidon mallinnetut vaikutukset perustuvat samaan pivotaalitutkimukseen ciita-celin kanssa. Tältä osin DPd/PVd-vertailuhoidolle mallinnettuja vaikutuksia (OS-mediaani █████ kk, PFS-mediaani █████ kk) voidaan pitää luotettavampina kuin DKd-hoidolle mallinnettuja, ottaen kuitenkin huomioon mallinnuksen rajoitteet. CARTITUDE-4-tutkimuksessa DPd/PVd-vertailuhoidon OS-mediaania ei oltu saavutettu ja PFS-mediaanin oli 11.8 kuukautta.

Vertailuvalmisteiden ja jatkohoitojen kustannuksiin vaikuttaa se, että mallinnuksessa on otettu huomioon suhteellinen annosintensiteetti (RDI) lääke- ja annostelukustannuksissa ennen lääkehukan huomioimista. Todellisuudessa ei voida tietää, onko hoitokäynti jäänyt suunnitellusti välistä, kuten malli nyt olettaa, vai onko annostelu mahdollisesti keskeytynyt, jolloin kustannuksia olisi jo muodostunut. Epäjohdonmukaisuutta oli myös daratumumabin mallinnetuissa kustannuksissa, jotka lääkekustannuksen osalta perustuivat aina s.c. annosteluun, kun taas annostelukustannukset oli huomioitu joko i.v. tai s.c. annostelun mukaan riippuen hoitolinjasta ja hoitoyhdistelmästä, jonka osana daratumumabia annettiin. Bortetomibille ja daratumumabille käytettiin lääkekustannuksena tukkuhintaa, joka on perusteltu tukkumyyntitilaston mukaisesti suuresta laitosmyynnin osuudesta johtuen. Jatkohoitona annettavan teklistamabin lääkekustannuksena käytettiin myös tukkuhintaa. Johdonmukaisempaa olisi perustaa tukkuhinnoin huomioitavan valmisteen annostelukustannus muuhun kuin avohoidon hoitajakäyntiin.

Mallinnuksessa cilta-celin lääkekustannuksia laskevana tekijänä huomioitiin se osuus potilaista, joka sai valmisteyhteenvedosta poikkeavan annoksen (OOS-annos). Käytännössä tämä tarkoittaisi, että myyntiluvan haltija [REDACTED]
[REDACTED] Näiden potilaiden osuus CARTITUDE-4-tutkimuksessa on [REDACTED]
[REDACTED] potilasmäärään Suomessa.

4.4 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Fimea teki lisää skenaarioanalyyskejä myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 14** ja perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Lisäksi Fimea tarkasteli valmisteiden hinnoista mahdollisesti saatavien alennusten vaikutuksia. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Skenaarioanalyysillä haluttiin testata valittujen oletusten vaikutuksia mallinnettuihin kustannuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen. Myyntiluvan haltijan oli käsitellyt tekemissään skenaarioanalyysissä kattavasti hoidon vaikutusten vaihtoehtoisia mallinnuksia, joten Fimean skenaarioissa tarkasteltiin lääke- ja annostelukustannuksiin vaikuttaneita oletuksia.

Lisäksi Fimea tarkasteli myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin propabilistista herkkyysanalyysia. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty **liitteessä 15**.

Taulukko 14. Fimean skenaarioanalyysissä ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Skenaario	Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
1	RDI	huomioitu ennen lääkehukan huomioimista	ei huomioitu
2	S.c. annostelun kustannus	314,84 € tai 41,21 €	314,84 €
3	RDI ja s.c. annostelun kustannus	RDI: huomioitu ennen lääkehukan huomioimista. s.c. annostelu: 314,84 € tai 41,21 €	RDI: ei huomioitu. s.c. annostelu: 314,84 €
4	OSS potilaita [REDACTED]	[REDACTED]	0 %

RDI: suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (relative dose intensity), **s.c.:** ihonalainen (subcutaneous), **OSS:** annos, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen (out of specification)

4.4.1 Fimean skenaarioanalyysien tulokset

Fimean skenaarioanalyysien tuloksista (**taulukko 15**) nähdään, että ne vaikuttavat OSS-annostelua lukuun ottamatta sekä vertailtavan hoidon että vertailuhoitojen kustannuksiin. Ainoastaan OOS-annostelun huomiotta jättäminen kustannuksia laskevana tekijänä nostaisi cilta-celin kustannuksia suhteessa vertailuhoitoihin noin 16 000 €. Skenaarioissa 1–3 kustannukset nousisivat vertailuhoidoilla suhteessa enemmän kuin cilta-celilla. Näissä skenaarioissa ICER laskisi suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon 4–11 %. Samoin cilta-cel dominoisi DKd-hoitoa yhä selvemmin ICER:n muuttuessa 7–89 %. Erityisesti injektiona annosteltavien valmisteiden annostelukustannuksen muutoksella on vaikutusta cilta-celin kustannusvaikuttavuudelle suhteessa DKd-hoitoon.

Mikäli kaikista lääkekustannuksista, mukaan luettuna cilta-cel, annettaisiin 10 % alennus laskisi ICER-arvoa suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon 9 %. Samainen alennus ainoastaan cilta-celin listahinnasta laskisi ICER-arvoa suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon 13 %. Mikäli 10 % alennus koskisi ainoastaan vertailu- ja jatkohoitoina mallinnettuja valmisteita nousisi ICER-arvo suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon 5 %.

Taulukko 15. Fimean skenaarioanalyysien tulokset.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Myyntiluvan haltijan perusanalyysi							
Cilta-cel	████	████	████	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	████	████	████	5,04	3,87	283 286	73 214
DKd	████	████	████	4,45	3,33	-192 864	Cilta-cel dominoi
Skenaario 1. RDI ei huomioitu							
Cilta-cel	████	████	765 376	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	████	████	498 331	5,04	3,87	267 045	69 017
DKd	████	████	1 114 920	4,45	3,33	-349 544	Cilta-cel dominoi
Skenaario 2. S.c. annostelun kustannus 314,84 €							
Cilta-cel	████	████	740 825	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	████	████	469 555	5,04	3,87	271 270	70 109
DKd	████	████	947 355	4,45	3,33	-206 530	Cilta-cel dominoi
Skenaario 3. RDI ei huomioitu ja s.c. annostelun kustannus 314,84 €							
Cilta-cel	████	████	775 926	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	████	████	522 405	5,04	3,87	253 521	65 522
DKd	████	████	1 140 429	4,45	3,33	-364 503	Cilta-cel dominoi
Skenaario 4. OOS-annostelua ei huomioitu							
Cilta-cel	████	████	████	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	████	████	████	5,04	3,87	████	77 389
DKd	████	████	████	4,45	3,33	████	Cilta-cel dominoi

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **DPd:** daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **RDI:** suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (relative dose intensity), **s.c.:** ihonalainen (subcutaneous), **OSS:** annos, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen (out of specification).

4.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan esittämässä kustannusvaikuttavuusmallissa cilta-celia verrattiin CARTITUDE-4-pivotaalitutkimuksen vertailuhoitoin (DPd ja PVd) sekä epäsuoran vertailun avulla DKd-hoitoon. Erillistä vertailua IsaKd- ja IsaPd-hoitohin ei esitetty johtuen isatuksimabin ja daratumumabin rinnasteisesta asemasta kansallisessa hoitosuosituksessa (4). Cilta-celin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli noin 73 000 €/QALY yhdistettyyn DPd/PVd-vertailuhoitoon nähden. DKd-hoitoon verrattuna cilta-cel dominoi tuottaen enemmän laatu-painotettuja elinvuosia pienemmillä kustannuksilla. Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin epävarmuudet liittyvät vertailtavien potilaspopulaatioiden ominaispiirteiden erilaisuuteen sekä erityisesti cilta-celin vaikutuksiin pitkällä aikavälillä.

Cilta-celin ja DPd/PVd-vertailuhoidon mallinnetut vaikutukset perustuivat CARTITUDE-4-pivotaalitutkimukseen, jossa seuranta-ajan mediaani oli 33,6 kuukautta. Tuloksia vertailuhoitojen pitkän aikavälin vaikutuksista on julkaistu DPd-hoidon (OPTIMISMM-tutkimus, seuranta-aika 5 vuotta) ja PVd-hoidon (MM-014-tutkimus, seuranta aika 3,5 vuotta) osalta aiempien kliinisten tutkimusten yhteydessä (16,17). Näiden tutkimuksien tulosten suora vertailtavuutta heikentää kuitenkin se, että CARTITUDE-4-tutkimuksessa DPd/PVd-vertailuhoitoa käsiteltiin yhtenäisenä potilasjoukkona. Lisäksi tutkimusten potilasjoukot eivät muiltakaan osin välttämättä täysin vastaa tässä mallinnettua potilasjoukkoa. PVd-tutkimuksessa (OPTIMISMM) on esimerkiksi mukana potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet lenalidomidia, mutta joiden sairaus ei välttämättä ole hoitoon reagoimaton (16). DPd/PVd-vertailuhoidolle tässä mallinnetut vaikutukset saattavat näyttäytyä hieman aliarvioivana suhteessa julkaistuihin tutkimuksiin, kun otetaan huomioon DPd-hoitoa saaneiden potilaiden suurempi osuus CARTITUDE-4-tutkimuksessa, sekä heille MM-014- tutkimuksessa arvioidut 56,7 kuukauden OS-mediaanin ja 23,7 kuukauden PFS-mediaanin (17).

DKd-hoidon mallinnetut vaikutukset perustuvat CANDOR-tutkimuksen kaltaistettuun potilasjoukkoon ja epäsuoraan vertailuun. Jotta kustannusvaikuttavuuden mallinnus saatiin tehtyä suhteessa CARTITUDE-4-tutkimuksen cilta-cel-haaran ITT-populaatioon, jouduttiin lisäksi hyödyntämään riskitiheyssuhteita tästä ITT-populaatiosta sekä cilta-cel-haaran populaatiosta, joka ei ollut saanut aiemmin CD38-vasta-ainetta. Verrattaessa mallinnettuja vaikutuksia kliinisessä tutkimuksessa raportoituihin (OS-mediaani 50,8 kuukautta ja PFS-mediaani 28,4 kuukautta), tulee huomioida, ettei CANDOR-tutkimuksessa ollut vaatimuksena lenalidomidille refraktaarit potilaat, vaan heitä oli ainoastaan 32 % potilaista (18). Tästä syystä DKd-hoidon mallinnuksen uskottavuuden arvioiminen on haastavaa ja tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Myyntiluvan haltija tarkasteli skenaarioanalyysissään vaihtoehtoisia sovitemuuttujia elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloajalle (OS) erityisesti cilta-celin osalta. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon oli varsin herkkä erilaisille soviteille PFS:n mallinnuksessa (49 100–83 700 €/QALY). Tulos oli herkkä myös suhteessa DKd-hoitoon eri OS:n ja PFS:n sovitemuuttujilla (ICER – 81 200...–14 800 €/QALY) cilta-celin jäädessä kuitenkin dominoivaksi. Yksisuuntaisen herkkyyshanalyysin perusteella ICER oli erityisen herkkä myös mallissa käytetylle riskitiheyssuhteelle cilta-celin ITT-populaation ja aiemmin CD38-vasta-ainetta saamattoman populaation välillä.

Mallissa lääkekustannukset on laskettu listahinnoilla, eikä mahdollisia alennuksia ole huomioitu. Myyntiluvan haltija sekä Fimea arvioivat hintoihin liittyvää epävarmuutta sekä erilaisia mahdollisia alennuksia skenaarioanalyysin. Pomalidomidin osalta hintakilpailu viitehintaryhmässä on vasta käynnistynyt, eikä sille ole vielä vakiintunutta hintatasoa. Myyntiluvan haltija arvioi skenaarioanalyysissään myös pomalidomidin laskevan hintatason vaikutuksia, mutta nämä aiheuttivat alle 10 % muutoksen perusanalyysin ICERiin nähden. Mahdollisten muiden valmisteiden hinnoista saatavissa alennuksissa on hyvä huomioida niiden vaikutus myös cilta-celin siltahoidon ja jatkohoitojen kustannuksiin. Tämä ilmiö näkyy myös Fimean tekemissä skenaarioanalyysissä annostelukustannusten ja suhteellisen annosintensiteetin suhteen. Esimerkiksi 10 % alennus kaikista lääkekustannuksista, mukaan luettuna cilta-cel, laskisi ICER-arvoa suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon 9 %. Mikäli samainen 10 % alennus koskisi ainoastaan vertailu- ja jatkohoitoina mallinnettuja valmisteita nousisi ICER-arvo suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon 5 %.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan erilliseen mallinnukseen. Budjettivaikutusten mallinnuksen lähtötiedot ja oletukset perustuivat myyntiluvan haltijan esittämiin kustannusvaikuttavuusmallinnuksen perusanalyysin tietoihin ja tuloksiin. Lisäksi Fimea on esittänyt oman arvionsa potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista.

5.1 Myyntiluvan haltijan kustannusten arvioinnissa käyttämät menetelmät

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusten mallinnus perustui **luvussa 4** esitettyyn kustannusvaikuttavuusmallinnukseen. Mallinnuksen lähtökohtana pidettiin pääosin samoja lääke- ja annostelukustannuksia kuten kustannusvaikuttavuusmallinnuksessa. Jatkohoidojen kustannukset määräytyvät edenneessä tautitilassa olevien potilasmäärän mukaan ja niiden kesto ja kustannukset perustuivat kustannusvaikuttavuusmallinnuksen tuloksiin. Lisäksi budjettivaikutuksen mallinnuksessa huomioitiin haittatapahtumien ja terminaalihoiton kustannuksia.

Kustannusvaikuttavuusmallinnuksen perusanalyysin mukaisia OS- ja PFS-mediaaneja eri hoitovaihtoehdoille käytettiin lähtökohtana laskettaessa vuotuisia keskiarvoja taudin etenemiselle ja kuolleisuudelle eri hoitovaihtoehdoilla. Näiden perusteella laskettiin hoitovaihtoehdon mukaiset potilasmäärät kussakin taudintilassa ja heidän kustannuksensa kunakin vuonna. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä kustannukset ja budjettivaikutuksen tulokset esitettiin ensimmäiselle kolmelle vuodelle. Mallinnus mahdollisti myös skenaarioanalyysinä esitetyn viiden vuoden budjettivaikutusten arvioinnin.

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan **taulukossa 16** esitelty arvio cilta-cel-hoidolle soveltuvasta potilasmäärästä perustui vielä julkaisemattomaan rekisteritutkimukseen. Arvion mukaan soveltuvia potilaita voisi olla ■ vuosittain. Ensimmäisenä vuonna cilta-cel-hoitoa saisi yksi potilas ja tämän jälkeen ■ potilasta vuosittain. Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa hoitoon soveltuvien potilaiden osalta ehkä jonkun verran aliarvioidulta.

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan arvio cilta-cel-hoidolle soveltuvista potilaista ja markkinaosuuksista vuosina 2025–2027.

Vuosi	2025	2026	2027
Soveltuvia potilaita	■	■	■
Nykytilanne			
DPd	■	■	■
PVd	■	■	■
DKd	■	■	■
Arvioitava hoito osana palveluvalikoimaa			
Cilta-cel	■	■	■
DPd	■	■	■
PVd	■	■	■
DKd	■	■	■

DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

5.3 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Myyntiluvan haltijan arvioimat potilaskohtaiset kokonaiskustannukset on esitetty **taulukossa 17**. Cilta-celille budjettivaikutuksen arvioimiseksi esitetyt lääke- ja annostelukustannukset (■ €) vastasivat muilta osin kustannusvaikuttavuusmallinnuksessa esitettyjä (**liitetaulukko 10a**), mutta muuta samanaikaisesti annettavaa lääkitystä ei huomioitu tässä laskelmassa. Hoidosta aiheutuvat kustannukset katsottiin kertakustannuksiksi ja huomioitiin vuosittain potilasmäärän mukaan.

Vertailuhoidojen lääke- ja annostelukustannusten laskenta perustui oletukseen, että hoidon kesto vastaa kustannusvaikuttavuusmallinnuksessa mallinnettuja PFS-mediaaneja (DPd- ja PVd-hoidot ■ kk, DKd-hoito ■ kk). Lääke- ja annostelukustannukset huomioitiin vastaavasti kuin cilta-cel-hoidossa vuosittain uusien hoidettavien potilaiden potilasmäärän mukaan kokonaisuudessaan kertakustannuksena riippumatta arvioidusta hoidon kestosta. Samoin toimittiin kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta myös haittavaikutusten kustannusten kohdalla, mikä vastasi esitettyä kustannusvaikuttavuusmallinnusta.

Jatkohoidojen kokonaiskustannus pohjautui kustannusvaikuttavuusmallin tuloksiin jatkohoidojen kustannuksista ja jatkohoidojen kestosta. DPd-, PVd- ja DKd-hoidojen osalta käytettiin kuitenkin kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessa saatujen jatkohoidojen kestojen (**taulukko 10**) keskiarvoa (■ kuukautta) yhteisesti kaikille vertailuhoidoille. Jatkohoidojen ja terminaalihoidon kustannukset jaoteltiin budjettivaikutusarvioinnissa vuosikohtaisesti mallinnetun taudin etenemisen ja kuolleisuuden perusteella.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista.

Kustannukset (€)	CAR-T ^a	Lääke	Annostelu	Haitta-vaikutukset	Jatko-hoito	Terminaali-hoito	Yhteensä
Cilta-cel	██████	-	-	██████	██████	15 432	██████
DPd	-	██████	██████	██████	██████	15 432	██████
PVd	-	██████	██████	██████	██████	15 432	██████
DKd	-	██████	██████	██████	██████	15 432	██████

^a Tarkempi erittely kustannuksissa **liitetaulukossa 10a**

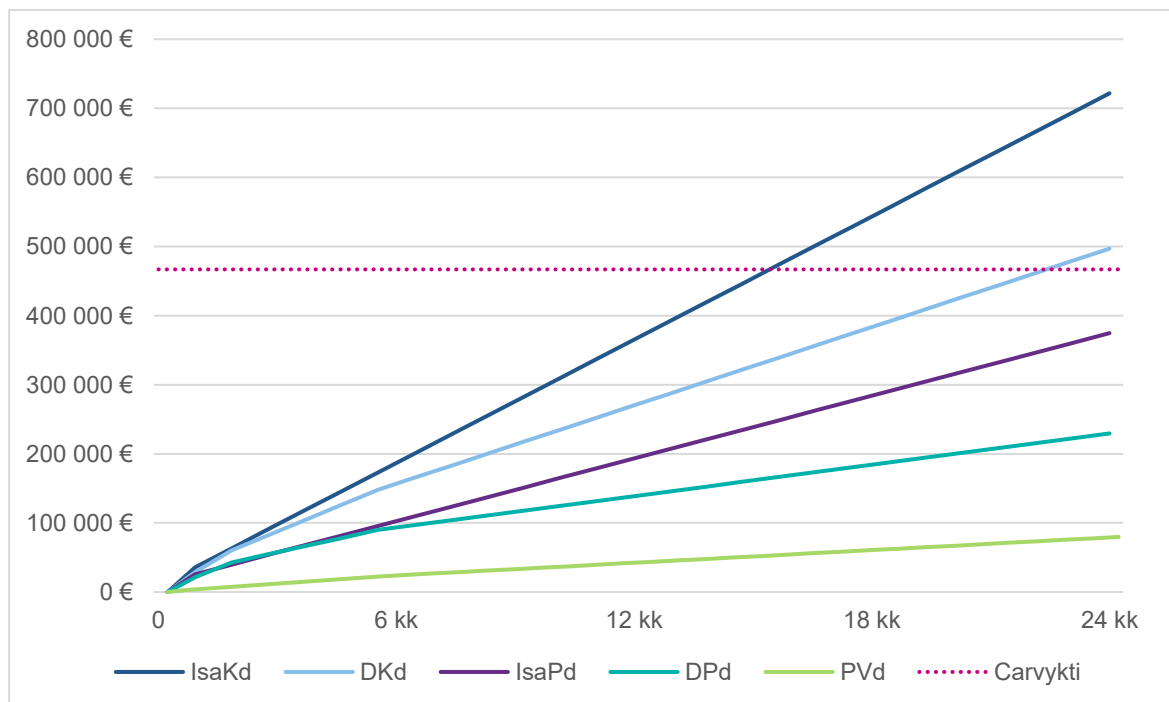
DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

5.4 Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Fimea teki oman laskelman, jossa vertailuhoitojen osalta huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset. Cilta-celin liittyvistä kustannuksista huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, leukafereesi, siltahoito, esihoito, esilääkitys ja sairaalahoito cilta-celin annostelun jälkeen. Siltahoidon oletettiin annettavan samoilla osuuksilla kuin CARTITUDE-4-tutkimuksessa eli 12,5 % potilasta sai PVd-hoitoa ja 87,5 % DPd-hoitoa. CARTITUDE-4-tutkimuksessa siltahoidon keskimääräistä kesto ei ole raportoitu, mutta sen mediaanikesto oli kaksi sykliä. Tässä laskelmassa käytettiin kahden syklin kustannusta edellä mainituilla osuuksilla PVd- ja DPd-hoidoista.

Sairaalassa annosteltavista (i.v. ja s.c. annosteltavat) lääkkeistä on käytetty verottomia tukkumyyntihintoja ja avohoidossa annosteltavista (p.o.) lääkkeistä verottomia vähittäismyyntihintoja. Sellaisista suun kautta annosteltavista lääkkeistä, jotka annetaan esilääkityksenä sairaalassa, on käytetty verottomia tukkumyyntihintoja. Mahdollisia lääkkeiden sairaala-alennuksia ei ole huomioitu. Laskelmassa huomioitiin edullisimmat pakkauskoot (tilanne 1.2.2025) ja oletettiin, että mahdollista ylijäävää lääkemäärä ei voitu hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Infuusiona ja subkutaanisesti annettaville lääkkeille annostelukustannuksena käytettiin samaa kuin myyntiluvan haltija mallinuksissa eli 314,85 € (15).

Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset kahden vuoden ajalle ilman hoidon keston huomioimista on esitetty **kuviossa 8**. Arvion mukaan cilta-celin potilaskohtaiset kustannukset olisivat noin 467 000 €. Vertailuhoitojen osalta kustannukset olisivat DPd-hoidolle noin 230 000 €, PVd- hoidolle noin 78 000 € ja DKd-hoidolle noin 497 000 €. Vertailuhoitojen todelliseen kustannukseen vaikuttaa oleellisesti toteutuva hoidon kesto ja vuoden kohdalla kustannukset olisivat noin 42 000–270 000 €.



Kuvio 8. Cilta-celin ja vertailuhoidon kustannukset kahden vuoden ajalta. Vertailuhoidoista on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Cilta-cel-hoidossa on huomioitu näiden lisäksi leukafereesi, siltahoito, esihoito, esilääkitys ja sairaalahoito cilta-celin annostelun jälkeen. Lääkekustannukset 1.2.2025 taksan mukaisina, mahdollisia alennuksia ei ole huomioitu.

5.5 Budjettivaikutukset

Taulukossa 18 esitetään budjettivaikutukset myyntiluvan haltijan mallinnukseen perustuen. Perusanalyysissään myyntiluvan haltija esitti potilasmääräarvion ja budjettivaikutukset kolmelle vuodelle. Lisäksi myyntiluvan haltija esitti skenaarioanalyysijä potilasmäärän, tarkastelujakson, jatkohoidojen keston ja kustannuksien, sekä daratumumabin mahdollisesti korvattavan hinnan suhteen.

Fimea esittää budjettivaikutuksen viiden vuoden aikahorisontille perustuen myyntiluvan haltijan mallinnukseen. Myyntiluvan haltijan mallinnukseen perustuva cilta-cel-hoidon vuotuinen budjettivaikutus olisi hoidon vakiinnuttua noin [REDACTED] euroa.

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan arvio cilta-cel-hoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöönotosta.

Kustannukset (€)	2025	2026	2027	2028	2029
Nykytilanne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DPd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PVd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DKd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kustannukset (€)	2025	2026	2027	2028	2029
Arvioitava hoito osana palveluvalikoimaa					
Cilta-cel					
DPd					
PVd					
DKd					
Budjettivaikutus					
Kumulatiivinen budjettivaikutus					

DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

5.6 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan esittämä arvio cilta-celin kustannuksista ja budjettivaikutuksesta perustui myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallinnukseen ja sen tuloksiin hoitovaikutuksien osalta. Budjettivaikutuksen arviointi perustuu vahvasti mallinnettuihin PFS- ja OS-mediaaneihin, joten siihen liittyy näiltä osin samat epävarmuudet kuin kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessakin.

Budjettivaikutuksen arviointi käyttää kustannusvaikuttavuuden mallinnuksesta poiketen ekstrapolaatiojakaumaa laskettaessa aiemmin mallinnetuista OS- ja PFS-mediaaneista vuotuista kuolleisuutta sekä siirtymistä taudin edenneeseen tilaan. Kunkin vertailuhoidon keskimääräinen kesto puolestaan perustuu suoraan kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessa saatuihin PFS-mediaaneihin (DPd/PVd-vertailuhoidolle ■■■■■ kuukautta ja DKd-hoidolle ■■■■■ kuukautta).

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuksen arviossa huomioitiin kattavasti lääke- ja annostelukustannukset sekä haittavaikutuksien hoidosta ja jatkohoidoista aiheutuvat kustannukset. Verrattuna kustannusvaikuttavuuden mallinukseen Cilta-cel-hoidon osalta puuttui muun yhtäaikaisen hoidon kustannus 447 €, mutta sen merkitys kokonaiskustannuksissa on hyvin pieni (**liitetaulukko 10a**). Suorat lääke- ja annostelukustannukset on arvioinnissa kohdennettu kokonaisuudessaan ensimmäiselle vuodelle, hoidon kestosta huolimatta. Jatkohoitojen ja terminaalihoitojen kustannuksista jaotellaan arvioinnissa mallinnetun mukaisesti vuosittaisiksi kustannuksiksi, eivätkä ne näin näy kokonaisuudessaan näin lyhyellä tarkasteluajanjaksolla.

Myyntiluvan haltijan arvioi cilta-cel-hoidolle soveltuvan vuosittain ■■■■■ potilasta, joista cilta-cel-hoitoa todellisuudessa saisi ■■■■■ potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan cilta-cel-hoidolle soveltuvien potilaiden lukumäärä ehkä jonkun verran aliarvioitu. RWD-tutkimukseen (19) perustuen Fimea arvioi, että cilta-cel-hoidon käyttöönotto saattaisi edetä hitaammin kuin myyntiluvan haltija on arvioinut. Potilasmäärä jakautui budjettivaikutuksen arvioinnissa teoreettisesti oletettujen markkinaosuuksien mukaan, sisältäen osapotilaita nykyisen markkinan kustannusten arvioinnissa. Potilaiden todellinen määrä sekä hoitojen

markkinaosuudet ovatkin yhdessä mallinnettujen PFS- ja OS-mediaanien kanssa esitetyn budjettivaikutuksen keskeisimpiä epävarmuustekijöitä.

Myyntiluvan haltijan arvio vuotuiseksi budjettivaikutus ■■■ potilaalle olisi noin ■■■■■ euroa. Budjettivaikutuksen arvioinnissa on hyödynnetty listahintoja, eikä mahdollisia alennuksia ole huomioitu. Daratumumabin s.c. annostelun mahdollistava pakkaus on ehdollisesti korvattava ja pomalidomidin hintataso ei ole vielä vakiintunut. Muutokset näissä tai muissa vertailuvalmisteiden hinnoissa vaikuttaisivat sekä vertailuhoidojen että cilta-celin siltahoidon ja jatkohoidojen kustannuksiin.

Fimean arviointiryhmä teki yksinkertaistetun arvion potilaskohtaisista kustannuksista huomioiden lääke- ja annostelukustannukset, jonka mukaan cilta-celin potilaskohtaiset kustannukset olisivat noin 467 000 €. Mikäli hoidon kestot vertailuhoidoilla olisi myyntiluvan haltijan arviossa esitetyn mukaisia, olisi cilta-celin ja DKd-hoidon kustannukset listahinnoin samaa suuruusluokkaa.

6 Johtopäätökset

- Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel) on tarkoitettu uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuisille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa ja proteasomin estäjää, joilla sairauden on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana ja joiden sairaus ei ole reagoinut lenalidomidiin.
- Cilta-celin tehoa ja turvallisuutta tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasin III tutkimuksessa (CARTITUDE-4), jossa sitä verrattiin tavanomaiseen hoitoon (daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin (DPd) tai pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin (PVd) yhdistelmähoito).
- CARTITUDE-4-tutkimuksessa mediaani elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) ei ollut vielä saavutettu cilta-cel-haarassa. Se oli kuitenkin merkitsevästi pidempi kuin vertailuhoidolle arvioitu 11,8 kuukautta (HR: 0,29; 95 %:n LV: 0,22–0,39).
- Toissijaisista lopputulosmuuttujista kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania ei ollut saavutettu kummassakaan hoitohaarassa. Cilta-cel-hoidolla saavutettiin vertailuhoitoa suurempi kokonaisvasteosuus (ORR) (85 % vs. 67 %), vähintään täydellisten vasteiden osuus (77 % vs. 24 %) sekä minimijäännöstaudin negatiivisuus (■■■■■■■■■■).
- Tutkimusasetelmasta ja sensuroinnista johtuen terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksista ei pystytäkään tekemään luotettavia johtopäätöksiä.
- Kaikilla cilta-celia saaneilla havaittiin jokin haittatapahtuma ja lähes puolella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat neutropenia, sytokiinioireyhtymä, trombosytopenia ja anemia.
- Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle ankkuroimattoman epäsuoran vertailun, jossa cilta-celia verrattiin daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin (DKd) yhdistelmähoitoon. Vertailun mukaan cilta-celin teho niillä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin CD38-vasta-ainetta, on parempi kuin DKd-hoidolla PFS:n ja OS:n osalta. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta, ja tuloksiin tulee suhtautua varauksin.
- Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä cilta-celin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) CARTITUDE-4-tutkimuksen mukaiseen vertailuhoitoon (DPd/PVd) verrattuna on noin 73 000 €/QALY. DKd-hoitoon verrattuna cilta-cel on dominoiva.
- Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin epävarmuudet liittyvät erityisesti cilta-celin vaikutuksiin pitkällä aikavälillä. ICER oli varsin herkkä erilaisille sovitteille PFS:n ja OS:n mallinnuksessa. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä ICER oli cilta-cel- ja DPd/PVd-hoitoja verratessa 49 100–83 700 €/QALY. Myös skenaarioanalyysissä cilta-cel-hoito dominoi verrattuna DKd-hoitoon.
- Myyntiluvan haltijan mukaan cilta-cel-hoidolle soveltuvia potilaita voisi olla ■■■ vuosittain, joista ensimmäisen vuoden jälkeen ■■■ saisi vuosittain cilta-cel-hoitoa. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa hoitoon soveltuvien potilaiden osalta ehkä jonkun verran aliarvioidulta.
- Myyntiluvan haltijan arvioima cilta-cel-hoidon vuotuinen budjettivaikutus listahinnoin olisi hoidon vakiinnuttua noin ■■■■■■■■■■ euroa.
- Fimean laskelman perusteella cilta-celin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin olisivat noin 467 000 euroa. Vertailuhoidojen kustannukset olisivat noin 42 000–270 000 euroa vuodessa ja noin 78 000–497 000 euroa kahdessa vuodessa. Vertailuhoidojen todelliseen kustannukseen vaikuttaa oleellisesti toteutuva hoidon kesto sekä mahdolliset alennukset listahinnoista.

Lähteet

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 1 9 2024;99(9):1802–24. DOI:10.1002/AJH.27422
2. Säily M, Silvennoinen R, Jantunen E, ym. Monimuotoinen myelooma. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2019 [Viitattu 27.1.2025];135(12):1171–9. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14977>
3. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus - Syöpärekisteri. Myelooma ja muut plasmassolulaudit (C90). 2025 [Viitattu 27.1.2025]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
4. Suomen myeloomaryhmä. Suomen myeloomaryhmän (FMG) hoitosuositus 2024. 2024 [Viitattu 19.12.2024]; https://hematology.fi/wp-content/uploads/2024/05/Myelooma_hoitosuositus_2024.pdf
5. CARVYKTI (siltakabtageeniautoleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005095/II/0021. 2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162143/anx_162143_fi.pdf
6. Komission täytäntöönpanopäätös, ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle "CARVYKTI - siltakabtageeniautoleuseeli. annettu 25.5.2022. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220525155688/dec_155688_fi.pdf
7. Komission täytäntöönpanopäätös, myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle "CARVYKTI - siltakabtageeniautoleuseeli" ja päätöksen C(2022)3630(final) kumoamisesta. annettu 19.4.2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162143/dec_162143_fi.pdf
8. CARVYKTI. Siltakabtageeniautoleuseeli. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 29.4.2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, ym. Ciltacabtagene Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 27 7 2023 [Viitattu 20.12.2024];389(4):335–47. DOI:10.1056/NEJMOA2303379/SUPPL_FILE/NEJMOA2303379_DATA-SHARING.PDF
10. Janssen-Cilag Oy; a Johnson & Johnson company. Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali 10.1.2025.
11. Mateos MV, San-Miguel J, Dhakal B, ym. Overall Survival With Ciltacabtagene Autoleucel Versus Standard of Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. 21st International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting. 2024;

12. CARVYKTI (siltakabtageeniautoleuseeli). Valmisteyhteenvedo. Latest procedure affecting product information: II/0036 27/03/2025. [Viitattu 5.6.2025]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
13. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, ym. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 5 5 2011 [Viitattu 5.2.2025];117(18):4691–5. DOI:10.1182/BLOOD-2010-10-299487
14. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, ym. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 18 7 2020 [Viitattu 23.1.2025];396(10245):186–97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30734-0
15. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. 3 4 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
16. Richardson P, Beksac M, Oriol A, ym. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *Eur J Haematol*. 8 5 2025;114(5):822–31. DOI:10.1111/ejh.14365
17. Bahlis NJ, Samaras C, Reece D, ym. Pomalidomide/Daratumumab/Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival From MM-014. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 12 2024;24(12):852–62. DOI:10.1016/j.clml.2024.07.014
18. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, ym. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv*. 25 7 2023;7(14):3739–48. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010026
19. Kokko M, Rannanheimo P, Laitinen T, ym. OMOP-harmonisaatioon ja hajautettuihin analyyseihin perustuvan pilottiprojektin loppuraportti: Lisänäyttöä uusista lääkkehoidoista. 2024 [Viitattu 5.6.2025]. <https://www.sitra.fi/julkaisut/lisanaytto-uusista-laakehoidoista/>
20. Mina R, Mylin AK, Yokoyama H, ym. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 1 1 2025 [Viitattu 16.1.2025];12(1):e45–56. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00320-X

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät cilta-cel-hoitoon uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa lenalidomidi-hoitoon reagoimattomilla potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 2.6.2025.
Englanti ja Wales (NICE)	Toistaiseksi ei tehdä arviointia, sillä myyntiluvan haltija ei ole toimittanut hakemusta.
Espanja (AEMPS)	Arviointi tehty.
Irlanti (NCPE)	Terveystaloudellinen arviointi on käynnissä.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CDA-AMC)	Arviointi tehty. Hoitoa suositellaan tietyin ehdoin, muun muassa edellyttäen hinnan alennusta.
Norja (Nye Metoder)	Terveystaloudellinen arviointi on käynnissä.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Terveystaloudellinen arviointi tehty.
Saksa (IQWiG / G-BA)	Arviointi tehty.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinnrådet)	Arviointi tehdään. Arvioitu valmistumispäivä on 24.9.2025.

Liite 2. CARTITUDE-4-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (8).Main inclusion criteria:

- Have documented diagnosis of MM as defined by the criteria below:
 - Multiple myeloma diagnosis according to the IMWG diagnostic criteria.
 - Measurable disease at screening as defined by any of the following:
 - Serum monoclonal paraprotein (M-protein) level ≥ 0.5 g/dL or urine M-protein level ≥ 200 mg/24 hours; or
 - Light chain MM without measurable M-protein in the serum or the urine: Serum free light chain ≥ 10 mg/dL and abnormal serum free light chain ratio.

Note: Local laboratory assessments may be used to establish measurable disease at Screening, with local laboratory result $\geq 125\%$ of requirements. However, subjects must have laboratory studies for diseases assessment received by central laboratory prior to randomization. If central and local laboratory studies are performed on the same day, only the central laboratory results will be considered.

- Have received 1 to 3 prior lines of therapy including a PI and IMiD. Subject must have undergone at least 1 complete cycle of treatment for each line of therapy, unless PD was the best response to the line of therapy.

Note: induction with or without hematopoietic stem cell transplant, consolidation and maintenance therapy is considered a single line of therapy.

- Have documented evidence of PD by IMWG criteria based on investigator's determination on or within 6 months of their last regimen.
- Subjects with only 1 prior line of therapy must have progressed within 36 months of a stem cell transplant, or if not transplanted, then within 42 months of starting initial therapy.
- Be refractory to lenalidomide per IMWG consensus guidelines (Rajkumar 2011) (failure to achieve minimal response or progression on or within 60 days of completing lenalidomide therapy). Progression on or within 60 days of the last dose of lenalidomide given as maintenance will meet this criterion. For subjects with more than 1 prior line of therapy, there is no requirement to be lenalidomide refractory to the most recent line of prior therapy. However, subjects must be refractory to lenalidomide in at least one prior line.

Main exclusion criteria:

- Prior treatment with CAR-T therapy directed at any target.
- Any previous therapy that is targeted to BCMA.
- Received either of the following:
 - An allogeneic stem cell transplant within 6 months before apheresis. Subjects who received an allogeneic transplant must have stopped all immunosuppressive medications for 6 weeks without signs of graft-versus-host disease. Subjects with active graft-versus-host disease are excluded.
 - An autologous stem cell transplantation ≤ 12 weeks before apheresis.
- patients with known active or prior history of central nervous system involvement, clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma, a history of Parkinson's disease or other neurodegenerative disorder.

Liite 3. CARTITUDE-4-tutkimuksen lääkehoitojen annostelu.**Liitetaulukko 3a.** Cilta-celia saaneiden potilaiden lääkehoitojen annostelu (8, taulukko 7).

Drug Dose	Drug Schedule ^a
Either PVd OR DPd as bridging therapy:	
PVd	
Pomalidomide PO 4 mg/day	On Bridging Days 1–14
Bortezomib SC 1.3 mg/m ²	On Bridging Days 1, 4, 8 and 11
Dexamethasone PO 20 mg/day ^b	On Bridging Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12
DPd	
Daratumumab SC 1800 mg (co-formulated with rHuPH20) weekly	On Bridging Days 1, 8, 15 and 22
Pomalidomide PO 4 mg/day	On Bridging Days 1 to 21
Dexamethasone PO or IV 40 mg weekly ^c	On Bridging Days 1, 8, 15 and 22 or may be split with 20 mg on Days 1,2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23
Followed by	
Cyclophosphamide IV 300 mg/m ²	Daily for 3 days on CAR-T Day -5, -4, -3 prior to cilta-cel infusion
Fludarabine ^d IV 30 mg/m ²	Daily for 3 days on CAR-T Day -5, -4, -3 prior to cilta-cel infusion
Cilta-cel infusion 0.75 x 10 ⁶ CAR-positive viable T cells/kg	Administered 5 to 7 days after the start of conditioning regimen

DPd: daratumumab, pomalidomide and dexamethasone; IV: intravenous; PO: oral; PVd: pomalidomide, bortezomib and dexamethasone; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

^a 1 cycle of PVd or DPd consists of 21 and 28 days, respectively. A second cycle of PVd or DPd bridging therapy may be administered if clinically warranted depending on when cilta-cel will be available. If more than two cycles of bridging therapy are indicated, daratumumab will be administered on Days 1 and 15

^b Participants >75 years of age receiving PVd should receive dexamethasone PO 10 mg on Bridging Cycle Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12

^c Participants >75 of age who are receiving DPd should receive the entire dexamethasone PO/IV 20 mg weekly dose on Bridging Days 1, 8, 15, and 22 for Cycle 1. If additional cycles are indicated, dexamethasone may be split over 2 days: Day 1,2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23

^d The dose of fludarabine should be reduced to 24 mg/m² for participants with an eGFR of 30 to 70 mL/min/1.73m²

Liitetaulukko 3b. Vertailuhoitohaaran annostelu (8, taulukko 6).

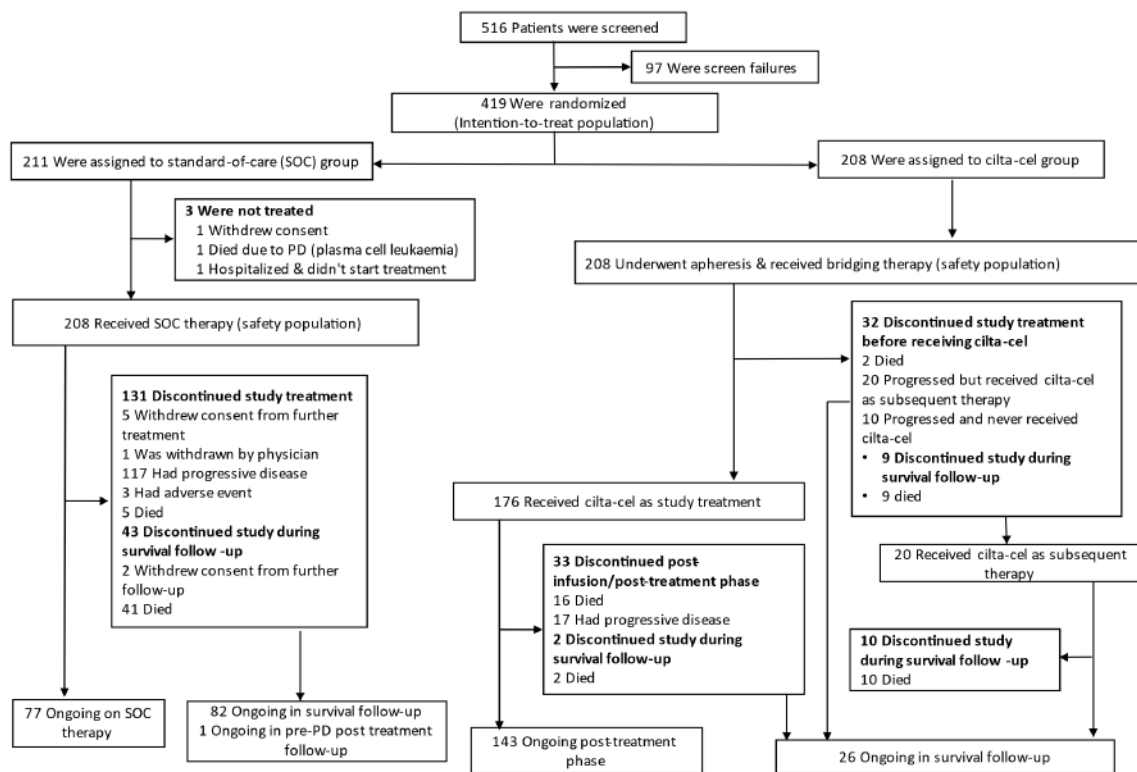
Drug dose and schedule
PVd (pomalidomide, bortezomib and dexamethasone) ^a (21-day treatment cycles)
Cycles 1 to 8: • Pomalidomide PO 4 mg on Days 1 to 14 • Bortezomib SC 1.3 mg/m² on Days 1, 4, 8 and 11 • Dexamethasone PO 20 mg/day on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12
Cycle 9 onwards: • Pomalidomide PO 4 mg on Days 1–14 • Bortezomib SC 1.3 mg/m² on Days 1 and 8 • Dexamethasone PO 20 mg/day on Days 1, 2, 8 and 9
DPd (daratumumab, pomalidomide and dexamethasone) ^b (28-day treatment cycles)
Cycles 1 and 2: • Daratumumab SC 1800 mg (co-formulated with RHuPH20) weekly on Days 1, 8, 15 and 22 • Pomalidomide PO 4 mg/day on Days 1 to 21 • Dexamethasone PO/IV 40 mg weekly on Days 1, 8, 15, 22 or may be split with 20 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. On days of daratumumab administration, dexamethasone must be given 1–3 hours prior to daratumumab.
Cycles 3 to 6: • Daratumumab SC 1800 mg (co-formulated with RHuPH20) every 2 weeks on Days 1 and 15 • Pomalidomide PO 4 mg/day on Days 1 to 21 • Dexamethasone PO/IV 40 mg weekly (may be split over 2 days). On days of daratumumab administration, dexamethasone must be given 1–3 hours prior to daratumumab.
Cycle 7 onwards: • Daratumumab SC 1800 mg (co-formulated with RHuPH20) every 4 weeks on Day 1 • Pomalidomide PO 4 mg/day on Days 1 to 21 • Dexamethasone PO/IV 40 mg weekly (may be split over 2 days). On days of daratumumab administration, dexamethasone must be given 1–3 hours prior to daratumumab.

IV: intravenous; PO: oral; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

^a Participants >75 years of age receiving cycles 1 to 8 of PVd should receive dexamethasone PO 10 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12. Participants >75 years of age receiving Cycle 9 onwards of PVd should receive dexamethasone PO 10 mg on Days 1, 2, 8 and 9.

^b Participants >75 of age who are receiving Cycle 1 of DPd should receive the entire dexamethasone PO/IV 20 mg weekly dose on Days 1, 8, 15, and 22. Starting with Cycle 2, dexamethasone may be split over 2 days: Day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23.

Liite 4. Kuvaus CARTITUDE-4-tutkimuksen potilasvirrasta (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) (8, kuvio 12).



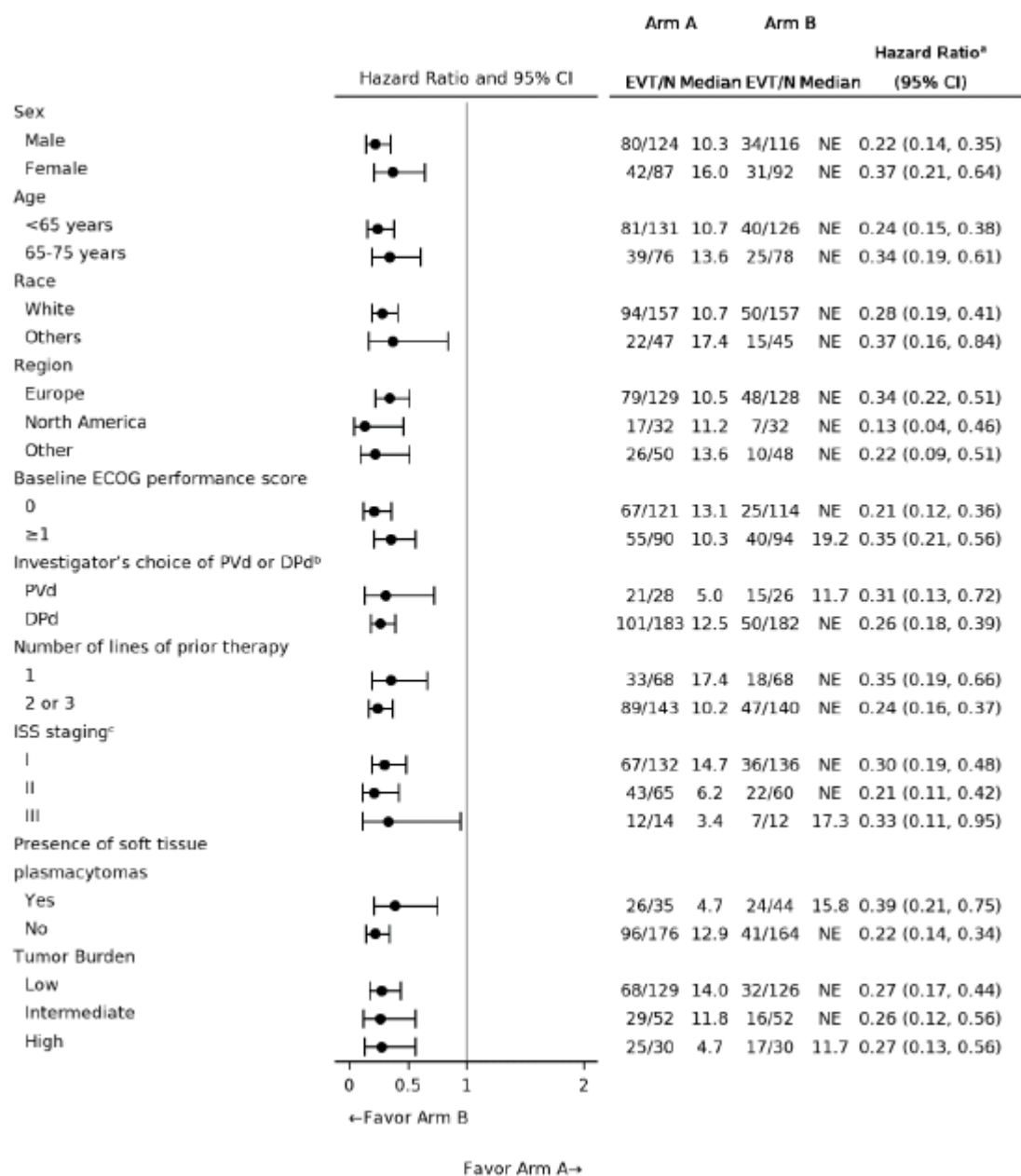
Liite 5. CARTITUDE-4-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (8, taulukot 9-12).

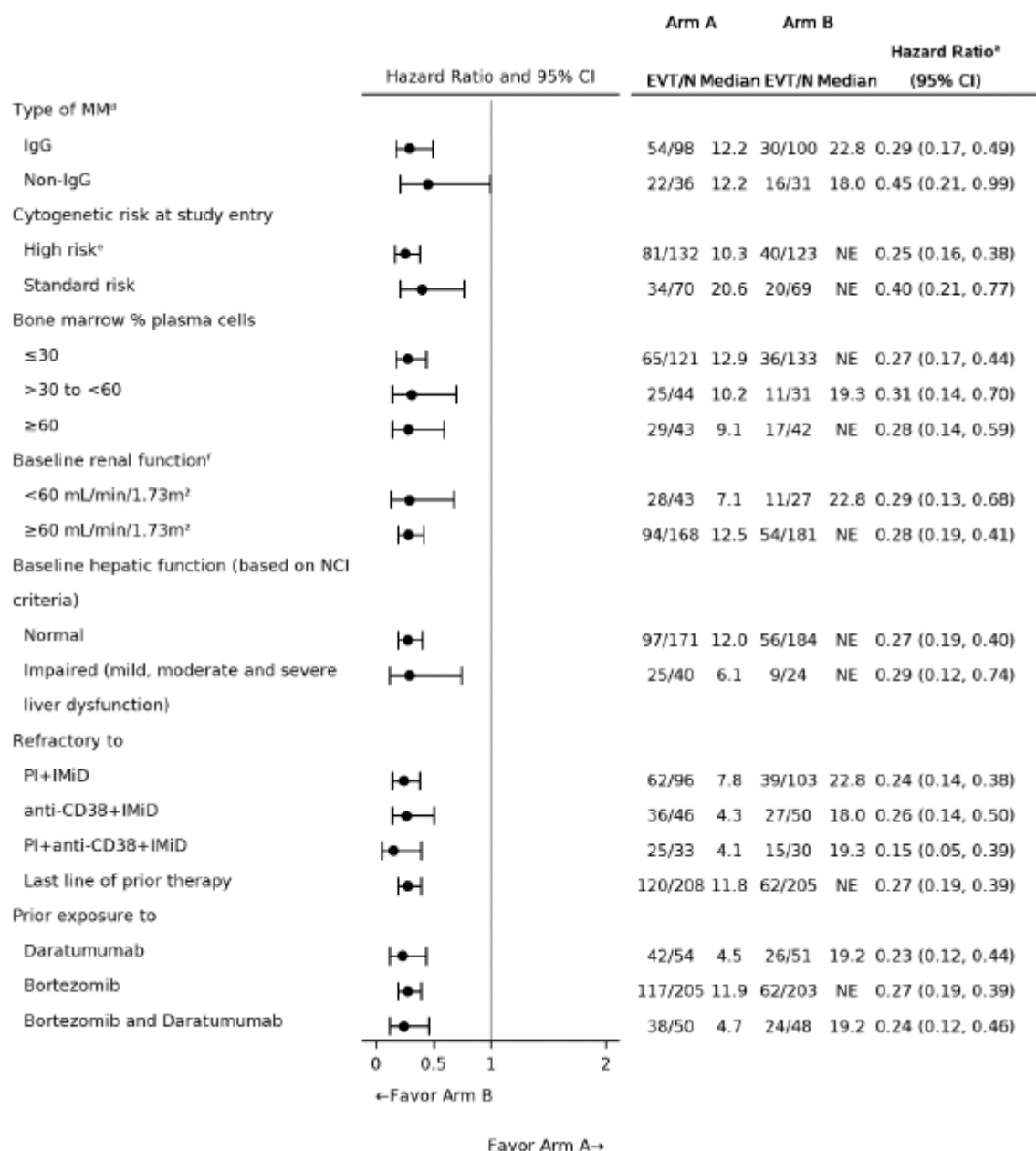
	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)	Yhteensä (n = 419)
Ikä, n (%)			
< 65 vuotta	126 (61)	131 (62)	257 (61)
65–75 vuotta	78 (38)	76 (36)	154 (37)
> 75 vuotta	4 (1,9)	4 (1,9)	8 (1,9)
Taudin ISS-taso, n (%)			
I	136 (65)	132 (63)	268 (64)
II	60 (29)	65 (31)	125 (30)
III	12 (5,8)	15 (6,6)	26 (6,2)
Aika alkuperäisestä multipplein myelooman diagnoosista, vuotta			
Keskiarvo	3,94	4,27	4,11
Mediaani (vaihteluväli)	3,02 (0,3–18,1)	3,44 (0,4–22,1)	3,22 (0,3–22,1)
Aiempien hoitolinjojen määrä, keskiarvo	1,9 (0,78)	1,9 (0,77)	1,9 (0,77)
Aiemmin saatu sädehoito	59 (28)	54 (26)	113 (27)
Aiempien autologisten kantasolusiirtojen määrä, n (%)	171 (82)	185 (88)	356 (85)
1	157 (76)	173 (82)	330 (79)
2	14 (6,7)	12 (5,7)	26 (6,2)
Aiemmin saatu proteasomin estäjä, n (%)	208 (100)	211 (100)	419 (100)
Bortetomibi	203 (98)	205 (97)	408 (97)
Karfiltomibi	77 (37)	66 (31)	143 (34)
Iksatomi	21 (10)	21 (10)	42 (10)
Aiemmin saatu immunomodulaattori, n (%)	208 (100)	211 (100)	419 (100)
Lenalidomidi	208 (100)	211 (100)	419 (100)
Pomalidomidi	8 (3,8)	10 (4,7)	18 (4,3)
Talidomidi	100 (48)	82 (39)	182 (43)
Aiemmin saatu anti-CD38-vasta-aine, n (%)	53 (26)	55 (26)	108 (26)
Daratumumabi	51 (25)	54 (26)	105 (25)
Isatuksimabi	2 (1,0)	2 (0,9)	4 (1,0)
Refraktorinen aiemmille hoidoille			
Mikä tahansa proteasomin estäjä	103 (50)	96 (46)	199 (48)
Mikä tahansa immunomodulaattori	208 (100)	211 (100)	419 (100)
Mikä tahansa anti-CD-38-vasta-aine	50 (24)	46 (22)	96 (23)
Proteasomin estäjä + immunomodulaattori	103 (50)	96 (46)	199 (48)
Proteasomin estäjä + anti-CD38-vasta-aine	30 (14)	33 (16)	63 (15)

	Cilta-cel (n = 208)	Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 211)	Yhteensä (n = 419)
Immunomodulaattori + anti-CD38-vasta-aine	50 (24)	46 (22)	96 (23)
Proteasomin estäjä + immunomodulaattori + anti-CD38-vasta-aine	30 (14)	33 (16)	63 (15)
Vähintään 2 proteasomin estäjää + vähintään 2 immunomodulaattoria + anti-CD38-vasta-aine	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,7)
Refraktorinen viimeisimmälle hoidolle	205 (99)	208 (99)	413 (99)
Refraktorinen lääkeaineelle			
Bortetsomibi	55 (26)	48 (23)	103 (25)
Karfiltsumibi	51 (25)	45 (21)	96 (23)
Iksatsomibi	15 (7,2)	17 (8,1)	32 (7,6)
Lenalidomidi	208 (100)	211 (100)	419 (100)
Pomalidomidi	8 (3,8)	9 (4,3)	17 (4,1)
Talidomidi	17 (8,2)	11 (5,2)	28 (6,7)
Daratumumabi	48 (23)	45 (21)	93 (22)
Isatuksimabi	2 (1,0)	2 (0,9)	4 (1,0)
Elotutsumabi	1 (0,5)	6 (2,8)	7 (1,7)

DPd: daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni; **PVd:** pomalidomidi, bortetsomibi, deksametasoni; **ISS:** International Staging System.

Liite 6. Alaryhmäanalyysin PFS-tulokset CARTITUDE-4-tutkimuksesta (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022) (8, kuvio 14).





Liite 7. Yleisimmät CARTITUDE-4-tutkimuksessa esiintyneet haittatapahtumat, joita havaittiin vähintään 15 %:lla kummassa tahansa haarassa (tiedonkeruun katkaisuaikakohta 1.5.2024) (10).

Yleisimmät haittatapahtumat	Cilta-cel (n = 208) n (% potilaista)		Vertailuhoito (DPd/PVd) (n = 208) n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
Neutropenia	██████	██████	██████	██████
Trombosytopenia	██████	██████	██████	██████
Anemia	██████	██████	██████	██████
Pahoinvointi	██████	█	██████	██████
Hypogammaglobulinemia	██████	██████	██████	██████
Ripuli	██████	██████	██████	██████
Uupumus (fatigue)	██████	██████	██████	██████
Päänsärky	██████	█	██████	█
Ummetus	██████	██████	██████	██████
Lymfopenia	██████	██████	██████	██████
Hypokalemia	██████	██████	██████	██████
Voimattomuus (asthenia)	██████	██████	██████	██████
Perifeerinen ödeema	██████	█	██████	██████
Ruokahalun heikkeneminen	██████	██████	██████	█
Nivelsärky (arthralgia)	██████	██████	██████	██████
Perifeerinen sensorinen neuropatia	██████	█	██████	██████
Selkäkipu	██████	██████	██████	██████
Kuume	██████	█	██████	██████
Hengenahdistus (dyspnea)	██████	██████	██████	██████
Yskä	██████	█	██████	█
Ylähengitystieinfektio	██████	██████	██████	██████
Unettomuus	██████	██████	██████	██████
Covid-19	██████	██████	██████	██████
CAR-T-hoitoon liittyvä				
Sytokiinioreyhtymä	██████████	██████████	██████	█

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

DPd: daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni; **PVd:** pomalidomidi, bortetomibi, deksametasoni.

Liite 8. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

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

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 22.1.2025. Hakutermit: Multiple myeloma | Cilta-cel OR ciltababtagene autoleucel OR cilta-cel OR JNJ-68284528 | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 14 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin seitsemän tutkimusta (**liitetaulukko 8**), ja eittämisen tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 4): NCT03548207 (CARTITUDE-1), NCT05347485, NCT04181827 (CARTITUDE-4), NCT03090659 (LEGEND-2)
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 2): NCT06574126, NCT05767359
- Ei koskenut kyseistä valmistetta (n = 1): NCT05393804

Liitetaulukko 8. Lähempään tarkasteluun otetut tutkimukset.

Tutkimuksen tunniste, NCT-koodi (faasi) (muu tunniste)	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04133636 (faasi II) (CARTITUDE-2)	Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat	• Kohortit A–H - Cilta-cel (A–H) - Lenalidomidi (D, E, G, H) - Daratumumabi (E, G, H) - Bortetsomibi (E, H) - Deksametasoni (E, G, H)	237	• Negatiivinen MRD • Negatiivinen MRD täydellisellä vasteella	12/2025
NCT05201781 (faasi IV)	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet cilta-celia	Cilta-cel	228	Pitkäaikainen turvallisuus	7/2025
NCT06550895 (faasi II) (MonumenTAL-8)	Korkean riskin multippelia myeloomaa sairastavat potilaat	Cilta-cel + talketamabi kolmessa eri hoitohaarassa	30	Haittatapahtumien ilmaantuvuus	10/2026
NCT04923893 (faasi III) (CARTITUDE-5)	Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, joille ei suunnitella ensisijaisena hoitovaihtoehtona hematopoieettista kantasolusiirtoa	• Bortetsomibi, lenalidomidi ja deksametasoni (VRd) + Rd • VRd + Cilta-cel	743	PFS	6/2025

Tutkimuksen tunniste, NCT-koodi (faasi) (muu tunniste)	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT03758417 (faasi II) (CARTIFAN-1)	Kiinalaiset multippelia myeloomaa sairastavat potilaat	Cilta-cel	130	ORR	2/2026
NCT05257083 (faasi III) (CARTITUDE-6)	Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat potilaat	- DVRd + ASCT + DVRd - DVRd + Cilta-cel	750	- PFS - Negatiivinen MRD täydellisellä vasteella	6/2033
NCT06577025 (faasi II) (aMMbition)	Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat potilaat	- DVRd + talketamabi-D + Cilta-cel - DVRd induktiohoito + Cilta-cel + talketamabi-D ja teklistamabi-D konsolidaatio	40	- Vasteosuus - PFS	7/2030

Liite 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 9a. Kustannusvaikuttavuusmallin OS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä cilta-celille ja tutkijan valinnan mukaiselle DPd/PVd-hoidolle. Yleistä kuolleisuutta ei huomioituna.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 9b. Kustannusvaikuttavuusmallin OS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä cilta-celille ja DKd-hoidolle. Yleistä kuolleisuutta ei huomioituna.

Liitetaulukko 9a. Kustannusvaikuttavuusmallin OS-tulosten vaihtoehtoisten ekstrapolaatiojakaumien AIC ja BIC arvot.

Jakauma	Cilta-cel		Vertailuhoito (DPd/PVd)		DKd	
	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC
Weibull	■	■	■	■	■	■
EkspONENTTI	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Yleistetty Gamma	■	■	■	■	■	■

AIC: Akaiken informaatiokriteeri; **BIC:** bayesilainen informaatiokriteeri; **DPd:** daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni; **PVd:** pomalidomidi, bortetsomibi, deksametasoni; **DKd:** daratumumabi, karfiltsomibi, deksametasoni.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 9c. Kustannusvaikuttavuusmallin PFS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä cilta-celille ja tutkijan valinnan mukaiselle DPd/PVd-hoidolle.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 9d. Kustannusvaikuttavuusmallin PFS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä cilta-celille ja DKd-hoidolle.

Liitetaulukko 9b. Kustannusvaikuttavuusmallin PFS-tulosten vaihtoehtoisten ekstrapolaatio jakaumien AIC ja BIC arvot.

Jakauma	Cilta-cel		Vertailuhoito (DPd/PVd)		DKd	
	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC
Weibull	■	■	■	■	■	■
Eksponentti	■	■	■	■	■	■
Log-normaali	■	■	■	■	■	■
Log-logistinen	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Yleistetty Gamma	■	■	■	■	■	■

AIC: Akaiken informaatiokriteeri; **BIC:** bayesilainen informaatiokriteeri; **DPd:** daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni; **PVd:** pomalidomidi, bortetsomibi, deksametasoni; **DKd:** daratumumabi, karfilsomibi, deksametasoni.

Liite 10. Myyntiluvan haltijan terveystaloudellisessa mallissa käytettyihin hoitoihin liittyviä kustannuksia.

Liitetaulukko 10a. Yhteenvedo cilta-cel-hoitoon liittyvistä kustannuksista.

	Kustannus (€)
Cilta-cel veroton tukkuhinta	420 000
Osuus potilaista ^a , jotka saa:	
Leukafereesin	107,2 %
Siltahoitoa	100 %
Ylläpitohoitoa	94,2 %
CAR-T-infuusion	94,2 %
CAR-T-infuusion, joka ei ollut kaikkien vaatimusten mukainen	■
CAR-T hankintahinta ^b	■
CAR-T annostelu	10 793
CAR-T uusintahoito	-
Leukafereesi	2 332
Siltahoito	28 094
Ylläpitohoito	2 694
Muu samanaikainen lääkitys	447
Yhteensä	■

^a CARTITUDE-4-tutkimukseen perustuen

^b ■.

Liitetaulukko 10b. Terveystaloudellisessa mallissa käytettyjen lääkeaineiden lääkekustannukset.

Lääkeaine (lyhenne)	Vahvuus (mg)	Pakkauskoko	Hinta (€)	Annostelu-muoto
Daratumumabi (D)	1 800	1	4 678,85	Ihon alle
Bortetomibi (V)	3,5	1	25,00	Ihon alle/laskimoon
Pomalidomidi (P)	1	21	3 457,92	Suun kautta
Pomalidomidi (P)	2	21	1 810,22	Suun kautta
Pomalidomidi (P)	3	21	1 799,42	Suun kautta
Pomalidomidi (P)	4	21	1 803,92	Suun kautta
Karfiltomibi (K)	10	1	168,00	Laskimoon
Karfiltomibi (K)	30	1	491,00	Laskimoon
Karfiltomibi (K)	60	1	1 011,00	Laskimoon
Deksametasoni (d)	4	100	85,27	Suun kautta
Deksametasoni (d)	4	10	9,30	Laskimoon

Lääkeaine (lyhenne)	Vahvuus (mg)	Pakkauskoko	Hinta (€)	Annostelu-muoto
Isatuksimabi (Isa)	500	1	2 790,18	Laskimoon
Isatuksimabi (Isa)	100	1	558,04	Laskimoon
Syklofosfamidi (C)	50	100	100,40	Suun kautta
Lenalidomidi (R)	25	21	45,07	Suun kautta
Iksatsomibi (Ixa)	4	3	4 476,94	Suun kautta
Teklistamabi	30	1	905,00	Ihon alle
Teklistamabi	153	1	4 615,40	Ihon alle

Liitetaulukko 10c. Vertailuhoitojen kuukausittaiset lääkekustannukset.

Hoito ^a	Vertailuhoitojen keskimääräinen kuukausittainen lääkekustannus ylläpitohoidossa (€)
DPd	10 491 / 6 109
PVd	1,907
DKd	18 082 / 13 701

DPd: daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni; **PVd:** pomalidomidi, bortetomibi, deksametasoni; **DKd:** daratumumabi, karfilzomibi, deksametasoni.

^a Daratumumabin annostelun tiheyttä ylläpito-hoidon aikana lasketaan ensimmäisen 24 viikon jälleen.

Liitetaulukko 10d. Terveystaloudellisessa mallissa käytettyjen lääkeaineiden suhteellinen annettu annos (RDI) perustuen CARTITUDE-4-tutkimukseen.

[illegible]

Liite 11. Jatkohoidot myyntiluvan haltijan terveystaloudellisessa mallissa CARTITUDE-4-tutkimukseen pohjautuen.

	Painottamaton jakauma, kaikki ^a		Painotettu jakauma, Suomi ^b	
Jatkohoito	Cilta-cel	Vertailuhoito (DPd/PVd) ja DKd	Cilta-cel	Vertailuhoito (DPd/PVd) ja DKd
Belantamabi-mafodotiini	████	████	████	████
D	████	████	████	████
DKd	████	████	████	████
DPd	████	████	████	████
DVd	████	████	████	████
EloPd	████	████	████	████
Ide-cel	████	████	████	████
IsaKd	████	████	████	████
IsaPd	████	████	████	████
PanVd	████	████	████	████
PCd	████	████	████	████
Pd	████	████	████	████
Sd	████	████	████	████
SVd	████	████	████	████
Vd	████	████	████	████
VenVd	████	████	████	████
Rd	████	████	████	████
DRd	████	████	████	████
Kd	████	████	████	████
PVd	████	████	████	████
KRd	████	████	████	████
KPd	████	████	████	████
Ixad	████	████	████	████
IRd	████	████	████	████
Teklistamabi	████	████	████	████
Talketamabi	████	████	████	████
Elranatamabi	████	████	████	████
IxaPd	████	████	████	████
Cilta-cel	████	████	████	████

C: Syklofosfamidi; **Cilta-cel:** Siltakabtageeniautoleuseeli (cilta-cel); **D:** Daratumumabi; **d:** Deksametasoni; **DKd:** daratumumabi, karfilsomibi, deksametasoni; **DPd:** daratumumabi, pomalidomidi, deksametasoni; **E:** elotutsumabi; **Ide-cel:** Idekabtageenivikleuseeli; **Isa:** Isatuksimabi; **I:** Iksatsomibi; **Ixa:** Iksatsomibi; **K:** Karfilsomibi; **Pan:** Panobinostaatti; **P:** Pomalidomidi; **PVd:** pomalidomidi, bortetsomibi, deksametasoni; **R:** Lenalidomidi; **S:** Selineksori; **V:** Bortetsomibi; **Ven:** Venetoklaksi.

^a Perustuu CARTITUDE-4-tutkimukseen. Jakauma on ilmoitettu potilaiden saaman jatkohoidon keston, joka on jaettuna ajalla minkä potilaat saivat mitään jatkohoitoa. ^b Terveystaloudellisessa mallissa ensisijaisesti käytetty jatkohoitojen jakauma, joka on painotettu ja lokalisoitu Suomen olosuhteisiin. Johdettu CARTITUDE-4-tutkimuksen painottamattoman jakauman pohjalta.

Liite 12. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioidut haittavaikutukset**Liitetaulukko 12a.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioidut haittavaikutukset

	Haittatapahtumien yleisyys (%)			Kesto (päivinä)	Disutiliteetti	Kustannus per tapahtuma (€)
	Cilta-cel	Vertailuhoito (DPd/PVd)	DKd			
CRS, haitta-aste 1–2	63,5	0,5	0,0	3,58	-0,0500	936
CRS, haitta-aste ≥ 3	1,0	0,0	0,0	5,00	-0,7639	7 659
Neurotoksisuus, haitta-aste 1–2	14,9	0,0	0,0	131,52	0,0000	0
Neurotoksisuus, haitta-aste ≥ 3	2,4	0,0	0,0	16,20	0,0000	936
Anemia	35,6	14,9	17,2	16,78	-0,3100	989
Uupumus (Fatigue)	1,9	1,9	7,8	95,75	-0,1150	249
Kuumeinen neutropenia	5,3	4,3	0,0	6,90	-0,3900	1 214
Verenpaineen nousu	3,4	3,8	21,1	36,20	0,0000	544
Infusioon liittyvä reaktio	0,0	0,0	14,3	4,25	0,0000	1550
Leukopenia	12,0	4,8	0,0	37,31	-0,0650	291
Lymfopenia	21,2	12,0	0,0	65,26	-0,0650	321
Neutropenia	89,9	82,2	9,4	45,56	-0,1500	291
Keuhkokuume	4,3	5,8	17,5	16,10	-0,1900	291
Hengitystieinfektio	1,0	1,0	33,8	9,25	-0,1900	1 500
Trombosytopenia	41,8	19,7	24,7	33,00	-0,2000	1 393
Virusinfektio	0,0	0,0	6,8	51,36	-0,3100	6 077
Hypogammaglobulinemia	7,7	1,0	0,0	7,00	-0,1900	2 876

CRS: Sytokiiniöireyhtymä; **DPd:** daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

Liitetaulukko 12b. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioidut haittavaikutusten kokonaiskustannukset ja disutiliteetit

	Kustannukset (€)	Disutiliteetit
Cilta-cel	■	■
Vertailuhoito (DPd/PVd)	■	■
DKd	■	■

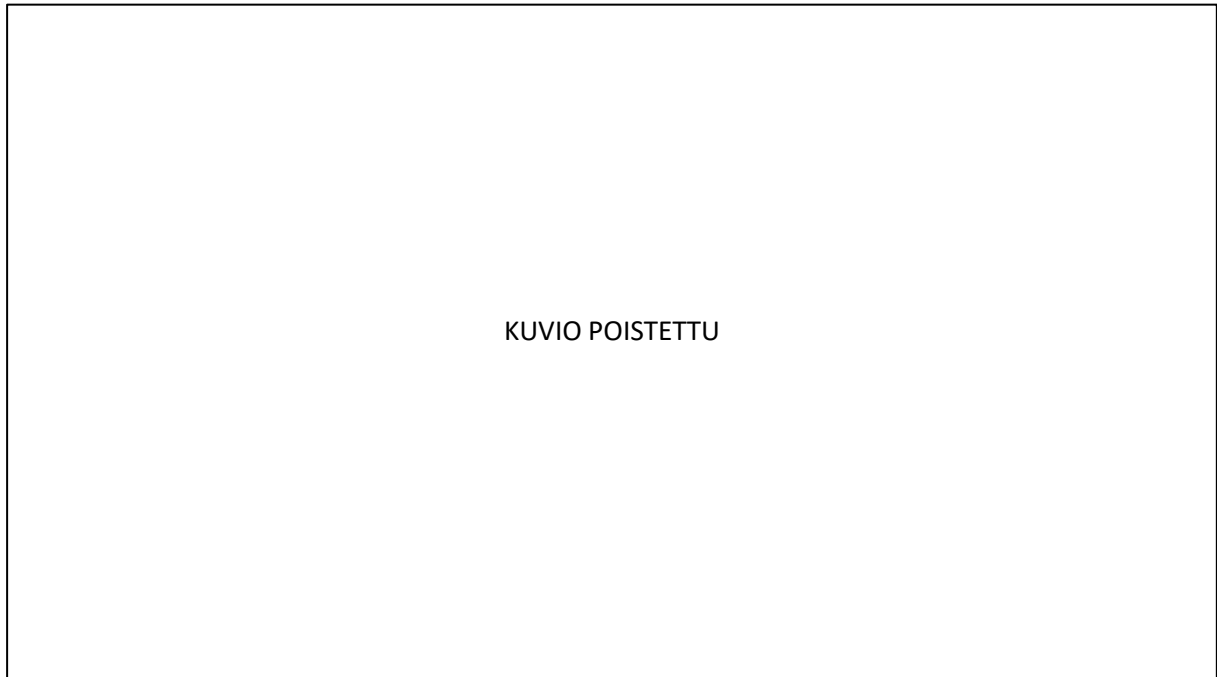
DPd: daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

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

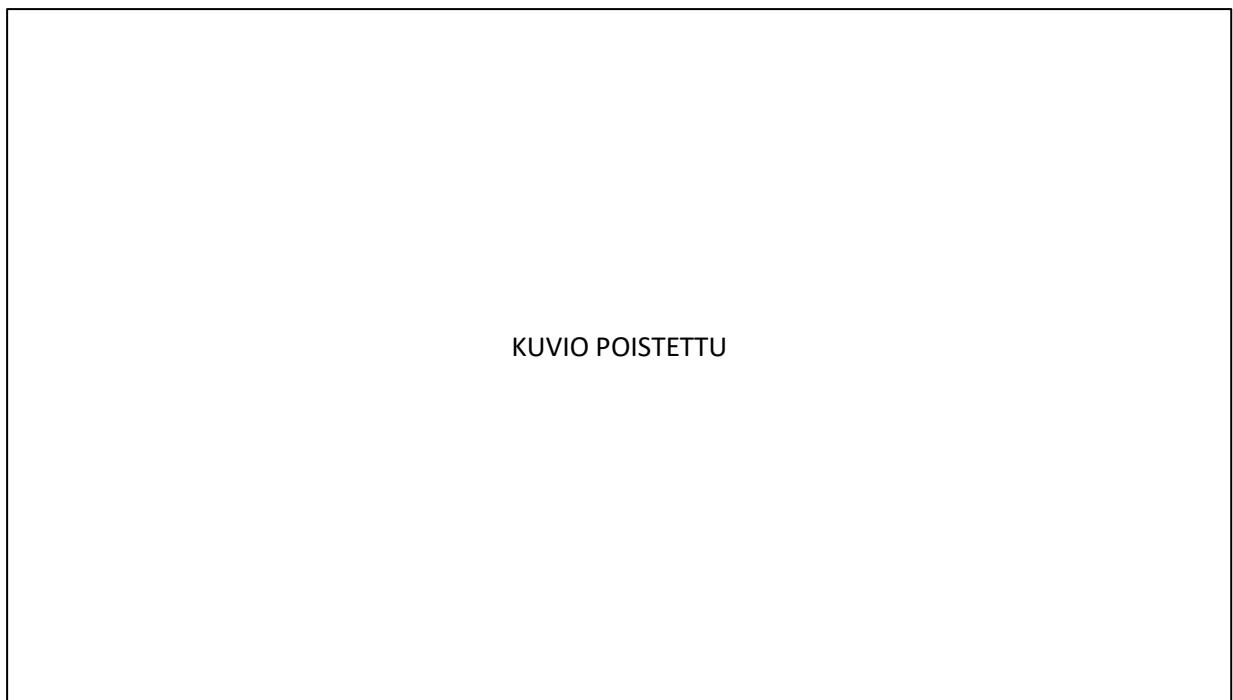
	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Cilta-cel	■	■	■	-	-	-	-
Vertailuhoito (DPd/PVd)	■	■	■	7,86	5,98	309 204	51 714
DKd	■	■	■	6,82	5,09	-283 734	Cilta-cel dominoi

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **DPd:** daratumumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **PVd:** pomalidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito; **DKd:** daratumumabin, karfiltsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoito.

Liite 14. Myyntiluvan haltijan herkkyys- ja skenaarioanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 14a. Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tuloksia suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon



Liitekuvio 14b. Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tuloksia suhteessa DKd-hoitoon.

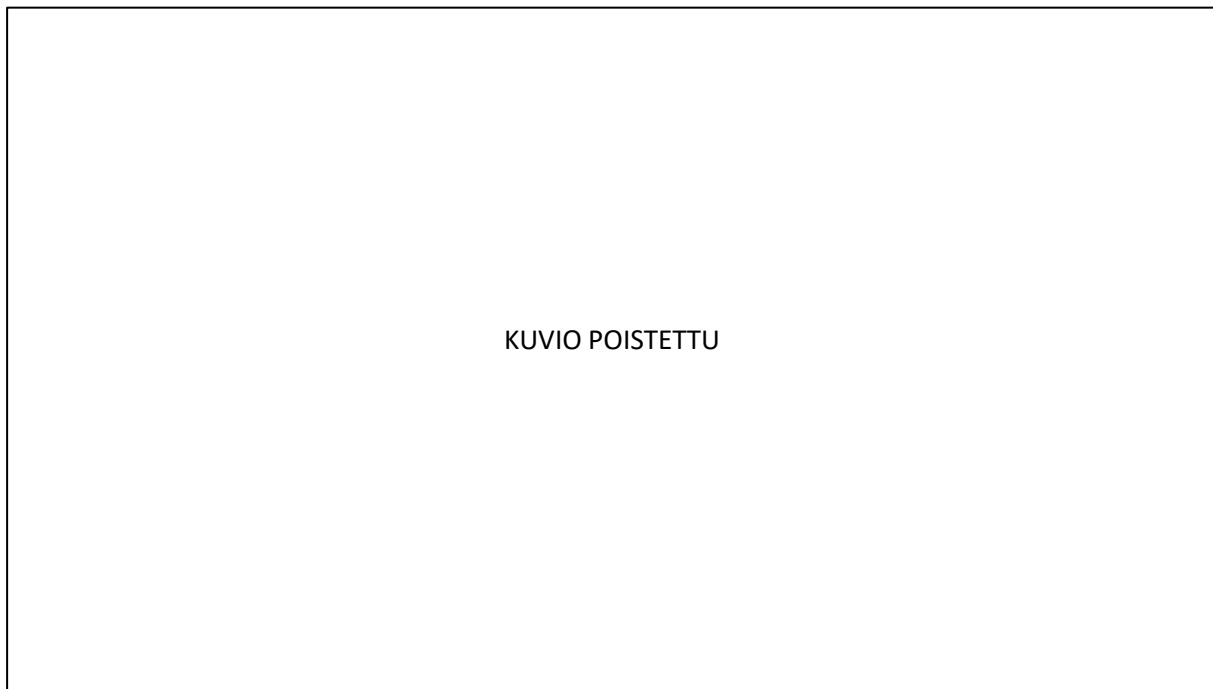
Liitetaulukko 14a. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset suhteessa DPd/PVd-vertailuhoitoon, jotka poikkeavat ± 10 % perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Muutoksen kohde	Perusanalyysi	Skenaarioanalyysi	ICER (€/QALY)
Base case	-	-	73 214
Time horizon	40	15	93 912
Time horizon	40	10	140 927
Discount rate	3 %	0 %	51 714
Discount rate	3 %	5 %	90 748
PFS Survival model, Cilta-cel			49 112
PFS Survival model, Cilta-cel			83 669
PFS Survival Models			54 226

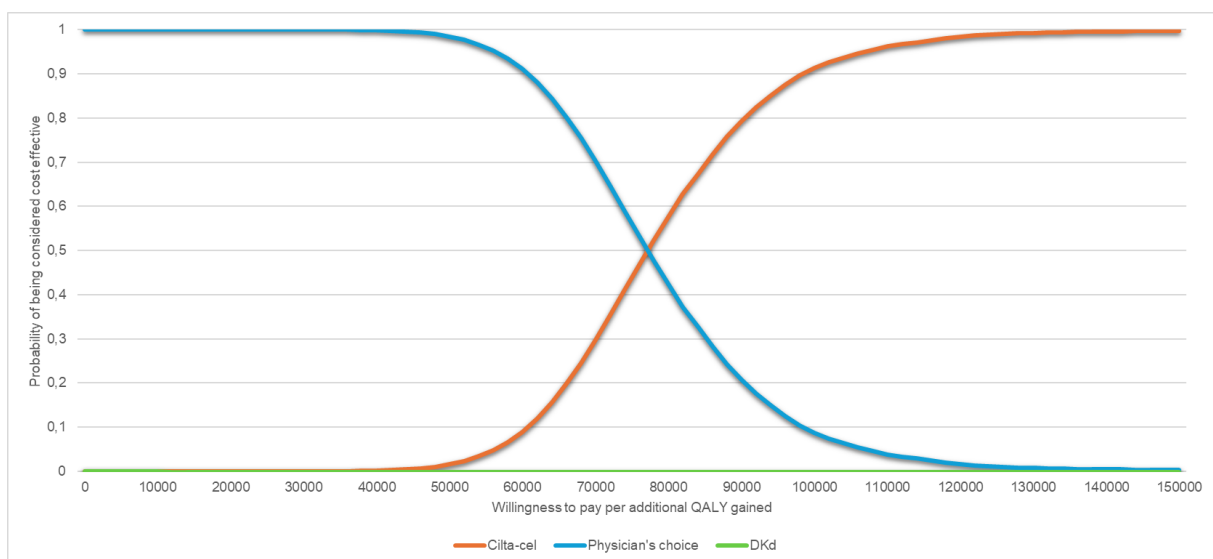
Liitetaulukko 14b. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset suhteessa DKd-hoitoon, jotka poikkeavat ± 10 % perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Muutoksen kohde	Perusanalyysi	Skenaarioanalyysi	ICER (€/QALY)
Base case	-	-	Cilta-cel dominoi (-57 884)
Time horizon	40	20	Cilta-cel dominoi (-80 292)
Time horizon	40	15	Cilta-cel dominoi (-102 614)
Time horizon	40	10	Cilta-cel dominoi (-130 788)
Starting age	60,10	65	Cilta-cel dominoi (-73 419)
Starting age	60,10	70	Cilta-cel dominoi (-96 364)
Drug wastage	Yes	No	Cilta-cel dominoi (-48 186)
OS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-40 290)
OS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-46 093)
PFS Survival model, Cilta-cel			Cilta-cel dominoi (-81 228)
PFS Survival model, Cilta-cel			Cilta-cel dominoi (-47 408)
PFS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-31 436)
PFS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-75 291)
PFS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-19 043)
OS and PFS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-20 061)
OS and PFS Survival Models			Cilta-cel dominoi (-14 777)

Liite 15. Fimean herkkyyssanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 15a. Fimean myyntiluvan haltijan mallilla toteuttaman probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 15b. Fimean myyntiluvan haltijan mallilla toteuttaman probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.



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

ISBN 978-952-7299-78-4