

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

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
6/2025

Glofitamabi-yhdistelmähoito uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluksen B- solulymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 6/2025

Julkaisuajankohta elokuu/2025
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2025

CC BY 4.0

2. korjattu painos. Korjattu sivulla 16
virhettä, joka käsittelee riittämätöntä
hoitovastetta.

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 978-952-7299-82-1
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Pia Nousiainen

TtM

Lääketaloustieteilijä

Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Janika Nättinen

FT

Lääketaloustieteilijä

Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Kaisa Sunela

Dosentti, syöpätautien erikoislääkäri

Ylilääkäri, jaostopäällikkö

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	10
Lyhenteet	13
1 Arvioinnin tavoite.....	15
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	16
2.1 Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma.....	16
2.2 Hoitovaihtoehdot diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa	16
2.3 Glofitamabi-yhdistelmähoito	17
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	18
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	19
3.1 Glofitamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset	19
3.1.1 STARGLO-tutkimus	20
3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat	22
3.2 Glofitamabi-yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	23
3.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)	24
3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	25
3.2.3 Vasteen saavuttaminen ja sen kesto.....	26
3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	27
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	28
3.4 Epäsuora vertailu	29
3.4.1 Aineisto ja menetelmät.....	29
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset.....	30
3.4.3 Fimean arvio epäsuorasta vertailusta.....	33
3.5 Turvallisuus.....	33
3.5.1 Vaikeat ja henkeä uhkaavat haattatapahtumat.....	35
3.5.2 Vakavat haattatapahtumat (SAE).....	35
3.5.3 Hoidon lopettamiseen/viivästyminen/annosmuutoksiin johtaneet haattatapahtumat	35
3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haattatapahtumat.....	35
3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat	36
3.5.6 Yhteenveto	36
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	36
3.7 Pohdinta.....	37
4 Kustannusvaikuttavuus.....	39
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	39
4.1.1 Vertailuhoidot.....	40
4.1.2 Mallin rakenne	40
4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	41
4.1.4 Mallissa huomioitavat haattatapahtumat	43

4.1.5	Terveysteen liittyvä elämänlaatu	43
4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset	44
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	45
4.2.1	Perusanalyysin tulokset	45
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	47
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista	47
4.4	Fimean skenaarioanalyysit	48
4.4.1	Fimean skenaarioanalyysien tulokset	49
4.5	Pohdinta	49
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	51
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät	51
5.2	Potilasmääräarvio	51
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	53
5.4	Budjettivaikutukset	53
5.5	Pohdinta	54
6	Johtopäätökset	56
	Lähteet	57
	Liitteet	61

Tiivistelmä

Nousiainen P, Nättinen J. Glofitamabi-yhdistelmähoito uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 6/2025. 88 s. ISBN 978-952-7299-82-1.

Avainsanat: Glofitamabi, gemitabiini, oksaliplatiini, diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma

Tämä arviointi käsittelee glofitamabin (kauppanimeltä Columvi) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittelemättömän diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL NOS) hoidossa aikuispotilailla, jotka eivät sovellu saamaan autologista kantasolusiirtoa (ASCT). Glofitamabi on kaksoisspesifinen monoklonaalinen CD20- ja CD3-vasta-aine ja sitä on tutkittu tässä käyttöaiheessa pääasiassa faasin III avoimessa satunnaistetussa STARGLO-monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) satunnaistamisesta kuolemaan mistä tahansa syystä. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), kokonaisvasteen (ORR) ja täydellisen vasteen osuus (CR), näiden kestot (DoR ja DoCR) sekä turvallisuus. Lisäksi tutkimuksessa mitattiin potilaiden aikaa fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen, väsymystä sekä aikaa lymfoomaoireiden pahenemiseen.

STARGLO-tutkimuksen 274 potilasta satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko glofitamabin, gemitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa (glofitamabi-GemOx, n = 183) tai rituksimabin, gemitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa (R-GemOx, n = 91). Satunnaistaminen stratifioitiin aiempien hoitolinjojen määrän ja aiemman hoitotuloksen (uusiutunut tai hoitoon reagoimaton) mukaan. Tutkimuksen ensisijaisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 29.3.2023, seuranta-ajan mediaani 11,3 kk) glofitamabi-GemOx-hoito vähensi kuolemanriskiä 41 %:lla R-GemOx -hoitoon verrattuna (OS-mediaani: ei saavutettu vs. 9,0 kk). Päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024, seuranta-ajan mediaani 20,7 kk) glofitamabi-GemOx-hoito vähensi kuolemanriskiä 38 %:lla R-GemOx-hoitoon verrattuna (OS-mediaani: 25,5 kk vs. 12,9 kk). Päivitetystä analyysistä glofitamabi-GemOx-hoidon PFS-mediaani oli 13,8 kuukautta ja R-GemOx-hoidon 3,6 kuukautta.

Päivitetystä analyysistä kokonaisvasteen sai 125 (68,3 %) glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneista ja 37 (40,7 %) R-GemOx-hoitoa saaneista. Täydellisen vasteen sai vastaavasti 107 (58,5 %) ja 23 (25,3 %) potilasta hoitohaaroittain. Fimean kliinisen asiantuntijan ja Euroopan ihmislääkekomitean mukaan on mahdollista, että STARGLO-tutkimuksessa R-GemOx-hoitohaan potilaita alihoidettiin ja siten R-GemOx-hoitohaan tulokset voivat olla liian alhaiset. Tästä huolimatta glofitamabi-GemOx-hoidon kliininen teho on Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan hyvä tässä hankalahoidoissa potilasryhmässä.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin STARGLO-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30-, FACT-LymS- ja EQ-5D-5L-mittareilla. Elämänlaadun heikkenemisessä ei ollut merkittäviä eroja hoitoharjojen välillä. STARGLO-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien laskettujen luottamusvälien perusteella ei näytä olevan mahdollista aukottomasti tunnistaa käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät glofitamabin yhdistelmähoidosta muita enemmän.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle naiivin epäsuoran vertailun, jossa glofitamabi-GemOx-hoitoa verrattiin aksikabtageenisiloleuseeliin (Axi-Cel) ja tisagenlekleuseeliin (Tisa-Cel).

Lisäksi Fimea toteutti naiivit epäsuorat vertailut lisokabtageenimaraleuseeliin (Liso-Cel) ja polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon (Pola-BR). Vertailun tulosten mukaan glofitamabi-GemOx-hoito ei ole CAR-T-hoitoja merkittävästi teholtaan heikompi varsinkaan myöhemmissä hoitolinjoissa. Vertailussa on merkittävästi epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä, joten tuloksia voidaan pitää vain suuntaa antavina.

Päivitetyin analyysin (tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024) kohdalla glofitamabi-GemOx-haarasta 86 (48 %) potilasta ja R-GemOx-haarasta 28 (32 %) potilasta jatkoi tutkimuksessa. Turvallisuuspopulaatioissa oli kuollut tähän mennessä 74 (43 %) potilasta glofitamabi-GemOx-haarasta ja 51 (58 %) R-GemOx-haarasta. Kaikilla glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla ja lähes kaikilla (96 %) R-GemOx-hoitoa saaneilla havaittiin vähintään yksi jonkin asteinen haittatapahtuma. Glofitamabi-GemOx-hoidolla todettiin enemmän hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia (87 % vs. 66 %) ja vakavia (36 % vs. 8 %) haittatapahtumia kuin R-GemOx-hoidolla. Glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla ilmeni R-GemOx-hoitoa saaneita useammin sytokiinioireyhtymää, anemiasa, aspartaattiamiinotransferaasi- ja alaniiniamiinotransferaasitasojen nousua, kuumetta sekä hypokalemiaa. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan turvallisuuteen liittyvät vertailuhaarasta eroavat löydökset olivat tyyppisiä kaksoisspesifisille vasta-aineille.

Glofitamabi-GemOx-hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, joka pohjautui STARGLO-tutkimuksen ensisijaisiin tutkimustuloksiin. Myyntiluvan haltijan mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus glofitamabi-GemOx-hoidolle oli keskimääräisellä hoidon kestolla noin [REDACTED] euroa ja R-GemOx-hoidolla noin [REDACTED] euroa. Perusanalyysin mukaan glofitamabi-GemOx-hoito tuotti [REDACTED] lisäelinvuotta ja [REDACTED] laatu-painotettua lisäelinvuotta enemmän R-GemOx-hoitoon verrattuna. Glofitamabi-GemOx-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli 23 600 €/QALY R-GemOx-hoitoon verrattuna.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyivät kolmen vuoden kohdalla mahdollisesti tapahtuvaan pitkäaikaiseen remissioon, sen saavien potilaiden osuuteen ja siihen liittyviin oletuksiin. Fimean toteuttamissa skenaarioanalyysissä muutettiin näitä epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä. Skenaarioanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoidon ICER oli 34 800–36 500 €/QALY verrattuna R-GemOx-hoitoon, mikä on myyntiluvan haltijan perusanalyysin ICER-arvoa korkeampi.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan STARGLO-tutkimuksen keskimääräisellä hoidon kestolla (glofitamabi [REDACTED] sykliä; gemsitabiini [REDACTED] sykliä ja oksaliplatiini [REDACTED] sykliä) potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus oli glofitamabi-GemOx-hoidolle 83 000 euroa. Analyysit on tehty valmisteiden julkisilla tukkuhinnoilla. Myyntiluvan haltijan mukaan glofitamabi-GemOx-hoitoa voisivat saada myös potilaat, jotka eivät sovellu saamaan CAR-T-hoitoa tai eivät jostain muusta syystä päädy sitä saamaan. Myyntiluvan haltijan mukaan glofitamabi-GemOx-hoidolle soveltuvia potilaita voisi siten olla 70–100 potilasta vuosittain. Mikäli glofitamabi-GemOx-hoidolla hoidettavia potilaita olisi vuosittain 85, sen vuosittain aiheuttama budjettivaikutus olisi 4,5 miljoonaa euroa.

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

Resumé

Nousiainen P, Nättinen J. Glofitamab-kombinationsbehandling för behandling av återfall eller refraktär diffus storcellig B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2025. 88 s. ISBN 978-952-7299-82-1.

Nyckelord: Glofitamab, gemcitabin, oxaliplatin, diffus storcellig B-cellslymfom

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av glofitamab (handelsnamn Columvi) i kombination med gemcitabin och oxaliplatin för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS), som inte är lämplig för autolog stamcellstransplantation (ASCT). Glofitamab är en bispecifik monoklonal antikropp som riktar sig mot CD20 och CD3, och den har studerats i denna indikation främst i en fas III öppen, randomiserad, multicenter STARGLO-studie. Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS) från randomisering till död av vilken orsak som helst. Sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (PFS), total responsfrekvens (ORR), komplett responsfrekvens (CR) och varaktigheten av dessa responser (DoR och DoCR), samt säkerhet. Dessutom mättes försämring av fysisk funktion och trötthet, samt försämring av lymfomsymptom.

I STARGLO-studien randomiserades 274 patienter i ett 2:1-förhållande för att få antingen glofitamab, gemcitabin och oxaliplatin kombinationsterapi (glofitamab-GemOx, n = 183) eller rituximab, gemcitabin och oxaliplatin kombinationsterapi (R-GemOx, n = 91).

Randomiseringen stratifierades efter antalet tidigare behandlingslinjer och tidigare behandlingsresultat (recidiverande eller refraktär). I den primära analysen (dataskärning 29.3.2023, median uppföljning 11,3 månader) minskade glofitamab-GemOx-terapi risken för död med 41 % jämfört med R-GemOx-terapi (median OS: ej uppnådd vs. 9,0 månader). I den uppdaterade analysen (dataskärning 16.2.2024, median uppföljning 20,7 månader) minskade glofitamab-GemOx-terapi risken för död med 38 % jämfört med R-GemOx-terapi (median OS: 25,5 månader vs. 12,9 månader). I den uppdaterade analysen var median PFS för glofitamab-GemOx-terapi 13,8 månader och för R-GemOx-terapi var den 3,6 månader.

I den uppdaterade analysen uppnådde 125 (68,3 %) patienter som fick glofitamab-GemOx-terapi en total respons, jämfört med 37 (40,7 %) av dem som fick R-GemOx-terapi. Kompletta respons uppnåddes av 107 (58,5 %) och 23 (25,3 %) patienter i respektive behandlingsarm. Enligt Fimeas kliniska expert och Europeiska läkemedelsmyndigheten är det möjligt att patienter i R-GemOx-behandlingsarmen var underbehandlade i STARGLO-studien, och därför kan resultaten för R-GemOx-behandlingsarmen vara för låga. Trots detta anses den kliniska effekten av glofitamab-GemOx-terapi vara god av Fimeas kliniska expert i denna svårbehandlade patientpopulation.

Hälsorelaterad livskvalitet mättes i STARGLO-studien med hjälp av EORTC QLQ-C30, FACT-LymS och EQ-5D-5L frågeformulär. Det fanns inga signifikanta skillnader i försämringen av livskvalitet mellan behandlingsarmarna. Baserat på konfidensintervallen beräknade i subgruppsanalyserna av STARGLO-studien verkar det inte vara möjligt att definitivt identifiera patientsubgrupper inom indikationen som skulle ha större nytta av glofitamab kombinationsterapi än andra.

Marknadsföringsinnehavaren tillhandahöll Fimea en naiv indirekt jämförelse, där glofitamab-GemOx-terapi jämfördes med axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) och tisagenlecleucel (Tisa-Cel). Dessutom genomförde Fimea naiva indirekta jämförelser med lisocabtagene maraleucel (Liso-Cel) och kombinationsterapin polatuzumab vedotin, bendamustin och rituximab (Pola-BR). Enligt resultaten av jämförelsen är glofitamab-GemOx-terapi inte signifikant mindre effektiv än CAR-T-terapi, särskilt i senare behandlingslinjer. Det finns betydande osäkerhetskällor i jämförelsen, så resultaten kan endast betraktas som indikativa.

I den uppdaterade analysen (dataskärning 16.2.2024) fortsatte 86 (48 %) patienter i glofitamab-GemOx-armen och 28 (32 %) patienter i R-GemOx-armen i studien. I säkerhetspopulationen hade 74 (43 %) patienter i glofitamab-GemOx-armen och 51 (58 %) patienter i R-GemOx-armen avlidit vid denna tidpunkt. Alla patienter som fick glofitamab-GemOx-terapi och nästan alla (96 %) patienter som fick R-GemOx-terapi upplevde minst en biverkning av någon grad. Glofitamab-GemOx-terapi var associerad med fler behandlingsrelaterade biverkningar av någon grad (87 % vs. 66 %) och allvarliga biverkningar (36 % vs. 8 %) jämfört med R-GemOx-terapi. Patienter som fick glofitamab-GemOx-terapi upplevde cytokinfrisättningssyndrom, anemi, förhöjda nivåer av aspartataminotransferas och alaninaminotransferas, feber och hypokalemi oftare än de som fick R-GemOx-terapi. Enligt Fimeas kliniska expert var säkerhetsfynden som skiljde sig från jämförelsearmen typiska för bispecifika antikroppar.

Kostnadseffektivitetsutvärdering av glofitamab-GemOx-terapi baserades på en partitionerad överlevnadsmodell som lämnats in till Fimea av marknadsföringsinnehavaren. Modellen baserades på de primära resultaten av STARGLO-studien. Marknadsföringsinnehavarens modellerade totala kostnad per patient för glofitamab-GemOx-terapi, baserat på den genomsnittliga behandlingstiden, var cirka [REDACTED] euro, och för R-GemOx-terapi cirka [REDACTED] euro. Enligt basfallets analys producerade glofitamab-GemOx-terapi [REDACTED] ytterligare levnadsår och [REDACTED] kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) mer än R-GemOx-terapi. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för glofitamab-GemOx-terapi var 23 600 €/QALY jämfört med R-GemOx-terapi.

Enligt Fimeas utvärderingsteam var de huvudsakliga osäkerhetskällorna i marknadsföringsinnehavarens kostnadseffektivitetsmodell relaterade till den potentiella långsiktiga remissionen som inträffar vid tre år, andelen patienter som uppnår den och antagandena relaterade till den. I scenarieanalyserna som genomfördes av Fimea modifierades dessa osäkerhetskällor. I scenarieanalyserna var ICER för glofitamab-GemOx-terapi 34 800–36 500 €/QALY jämfört med R-GemOx-terapi, vilket är högre än basfallets ICER-värde som tillhandahållits av marknadsföringsinnehavaren.

Enligt marknadsföringsinnehavarens uppskattning, med den genomsnittliga behandlingstiden i STARGLO-studien (glofitamab [REDACTED] cykler; gemcitabin [REDACTED] cykler; och oxaliplatin [REDACTED] cykler), var läkemedels- och administrationskostnaden per patient för glofitamab-GemOx-terapi 83 000 euro. Analyserna genomfördes med hjälp av de offentliga grossistpriserna för produkterna. Enligt marknadsföringsinnehavaren kunde glofitamab-GemOx-terapi också ges till patienter som inte är lämpliga för CAR-T-terapi eller inte får den av någon annan anledning. Enligt marknadsföringsinnehavaren kunde det finnas 70–100 patienter årligen som är lämpliga för glofitamab-GemOx-terapi. Om 85 patienter behandlades årligen med glofitamab-GemOx-terapi skulle den årliga budgetpåverkan vara 4,5 miljoner euro.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter

som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Nousiainen P, Nättinen J. Glofitamab combination therapy for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2025. 88 p. ISBN 978-952-7299-82-1.

Keywords: Glofitamab, gemcitabine, oxaliplatin, diffuse large B-cell lymphoma

This assessment evaluates the therapeutic and economic impacts of glofitamab (trade name Columvi) in combination with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified (DLBCL NOS) who are ineligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). Glofitamab is a bispecific monoclonal antibody targeting CD20 and CD3, and it has been studied in this indication primarily in a phase III open-label, randomized, multicentre STARGLO trial. The primary endpoint was overall survival (OS) from randomization to death due to any cause. Secondary endpoints included progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), complete response rate (CR), and the duration of these responses (DoR and DoCR), as well as safety. In addition, the study measured the time to deterioration in physical functioning and fatigue, as well as the time to worsening of lymphoma symptoms.

In the STARGLO trial, 274 patients were randomized in a 2:1 ratio to receive either glofitamab, gemcitabine, and oxaliplatin combination therapy (glofitamab-GemOx, n = 183) or rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin combination therapy (R-GemOx, n = 91). Randomization was stratified by the number of prior lines of therapy and previous treatment outcome (relapsed or refractory). In the primary analysis (data cut-off 29.3.2023, median follow-up 11.3 months), glofitamab-GemOx therapy reduced the risk of death by 41% compared to R-GemOx therapy (median OS: not reached vs. 9.0 months). In the updated analysis (data cut-off 16.2.2024, median follow-up 20.7 months), glofitamab-GemOx therapy reduced the risk of death by 38% compared to R-GemOx therapy (median OS: 25.5 months vs. 12.9 months). In the updated analysis, the median PFS for glofitamab-GemOx therapy was 13.8 months and for R-GemOx therapy, it was 3.6 months.

In the updated analysis, 125 (68.3%) patients receiving glofitamab-GemOx therapy achieved an overall response, compared to 37 (40.7%) of those receiving R-GemOx therapy. Complete response was achieved by 107 (58.5%) and 23 (25.3%) patients in the respective treatment arms. According to Fimea's clinical expert and the European Medicines Agency, it is possible that patients in the R-GemOx treatment arm were undertreated in the STARGLO trial, and therefore, the results for the R-GemOx treatment arm may be too low. Despite this, the clinical efficacy of glofitamab-GemOx therapy is considered good by Fimea's clinical expert in this difficult-to-treat patient population.

Health-related quality of life was measured in the STARGLO trial using the EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, and EQ-5D-5L questionnaires. There were no significant differences in the deterioration of quality of life between the treatment arms. Based on the confidence intervals calculated in the subgroup analyses of the STARGLO trial, it does not appear possible to definitively identify patient subgroups within the indication who would benefit from glofitamab combination therapy more than others.

The marketing authorization holder provided Fimea with a naive indirect comparison, in which glofitamab-GemOx therapy was compared to axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) and tisagenlecleucel (Tisa-Cel). Additionally, Fimea conducted naive indirect comparisons with lisocabtagene maraleucel (Liso-Cel) and the combination therapy of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab (Pola-BR). According to the results of the comparison, glofitamab-GemOx therapy is not significantly less effective than CAR-T therapies, especially in later lines of treatment. There are significant sources of uncertainty in the comparison, so the results can only be considered indicative.

In the updated analysis (data cut-off 16.2.2024), 86 (48%) patients in the glofitamab-GemOx arm and 28 (32%) patients in the R-GemOx arm continued in the study. In the safety population, 74 (43%) patients in the glofitamab-GemOx arm and 51 (58%) patients in the R-GemOx arm had died by this time. All patients receiving glofitamab-GemOx therapy and nearly all (96%) patients receiving R-GemOx therapy experienced at least one adverse event of any grade. Glofitamab-GemOx therapy was associated with more treatment-related adverse events of any grade (87% vs. 66%) and serious adverse events (36% vs. 8%) compared to R-GemOx therapy. Patients receiving glofitamab-GemOx therapy experienced cytokine release syndrome, anaemia, elevated aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels, fever, and hypokalaemia more frequently than those receiving R-GemOx therapy. According to Fimea's clinical expert, the safety findings differing from the comparator arm were typical for bispecific antibodies.

The cost-effectiveness assessment of glofitamab-GemOx therapy was based on a partitioned survival model submitted to Fimea by the marketing authorization holder. The model was based on the primary results of the STARGLO trial. The marketing authorization holder's modelled per-patient total cost for glofitamab-GemOx therapy, based on the average treatment duration, was approximately [REDACTED] euros, and for R-GemOx therapy, approximately [REDACTED] euros. According to the base-case analysis, glofitamab-GemOx therapy produced [REDACTED] additional life years and [REDACTED] quality-adjusted life years (QALYs) more than R-GemOx therapy. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for glofitamab-GemOx therapy was 23,600 €/QALY compared to R-GemOx therapy.

According to Fimea's assessment team, the main sources of uncertainty in the marketing authorization holder's cost-effectiveness model were related to the potential long-term remission occurring at three years, the proportion of patients achieving it, and the assumptions related to it. In the scenario analyses conducted by Fimea, these sources of uncertainty were modified. In the scenario analyses, the ICER for glofitamab-GemOx therapy was 34,800–36,500 €/QALY compared to R-GemOx therapy, which is higher than the base-case ICER value provided by the marketing authorization holder.

According to the marketing authorization holder's estimate, with the average treatment duration in the STARGLO trial (glofitamab [REDACTED] cycles; gemcitabine [REDACTED] cycles; and oxaliplatin [REDACTED] cycles), the per-patient drug and administration cost for glofitamab-GemOx therapy was 83,000 euros. The analyses were conducted using the public wholesale prices of the products. According to the marketing authorization holder, glofitamab-GemOx therapy could also be received by patients who are not eligible for CAR-T therapy or do not receive it for some other reason. According to the marketing authorization holder, there could be 70–100 patients annually suitable for glofitamab-GemOx therapy. If 85 patients were treated annually with glofitamab-GemOx therapy, the annual budget impact would be 4.5 million euros.

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
ALAT	Alaniiniaminotransferaasi
ASAT	Aspartaattiaminotransferaasi
ASCT	Autologinen kantasolusiirto
Axi-Cel	Aksikabtageenisiloleuseeli
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CAR-T	Kimeerinen antigeenireseptori T-soluhoito
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DoCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
DLBCL NOS	Tarkemmin määrittelemätön diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EFS	Tapahtumaton elossaoloaika (event-free survival)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Elämälaadun mittari syöpäpotilaille, sisältää 30-kohtaisen kyselylomakkeen
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää viiteen kysymykseen viisi vastausvaihtoehtoa sekä visuaalisen elämänlaatukyselyn (EQ VAS) kysymyksen
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
FACT-Lym	Terveysteen liittyvän elämänlaadun mittari lymfoomaa sairastaville potilaille
GemOx	Gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmä
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)

ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LBCL	suurisoluinen B-solulymfooma
Liso-Cel	Lisokabtageenimaraleuseeli
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
MID	Pienin kliinisesti merkittävä ero
mITT	Muokattu hoitoaiepopulaatio
NE	Ei arvioitavissa (not estimable)
NR	Ei raportoitu (not reported)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PSF-tila	Tila ennen taudin etenemistä (progression-free state)
Pola-BR	Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmä
PPS-tila	Tila taudin etenemisen jälkeen (post-progression state)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
R	Rituksimabi
SAE	Vakava haattatapahtuma (serious adverse event)
SCT	Allogeeninen kantasolusiirto
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SMR	Standardoitu kuolleisuusaste (standard mortality rate)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haattatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
Tisa-Cel	Tisagenlekleuseeli
TTOT	Hoidon loppumiseen kuluva aika (time to off-treatment)
TRAE	Hoitoon liittyvä haattatapahtuma (treatment-related adverse event)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää glofitamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittämättömän diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL NOS) hoidossa aikuispotilailla, joille ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa (ASCT). Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL NOS) ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT).
Arvioitava lääkehoito	Glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa (Glofitamabi-GemOx)
Vertailuhoidot	Rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini (R-GemOx) CAR-T -hoidot: aksikabtagenisiloleuseeli (Axi-Cel) ja tisagenlekleuseeli (Tisa-Cel)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaisvasteisuus (ORR) Täydellinen vaste (CR) Vasteen kesto (DOR) Täydellisen vasteen kesto (DOCR) Elämänlaatu/potilaan raportoimat tulokset Hoidon haittavaikutukset Lääkehoidon kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY) Budjettivaikutus

QALY: laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL) on imukudossyövistä yleisin (1). Se etenee nopeasti ja johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan. Vuonna 2022 DLBCL:n ilmaantuvuus Suomessa oli 12,9 per 100 000 henkilöä ja siihen sairastui 717 ihmistä, joista hieman yli puolet (385 [54 %]) oli miehiä (2). Samana vuonna 286 DLBCL-potilasta kuoli sairauden seurauksena (2). DLBCL voidaan todeta nuoresta aikuisiästä alkaen, mutta sen ilmaantuvuus kasvaa iän myötä ja vuoden 2022 aikana todetuista tapauksista 85 % ilmeni 60-vuotiailla tai sitä vanhemmilla (2). Suurinta osaa (80–85 %) DLBCL-tapauksista ei voida luokitella tarkempaan DLBCL-alatyyppiin, jolloin tauti luokitellaan tarkemmin määrittelemättömäksi (DLBCL NOS, not otherwise specified) tyyppiä (3).

2.2 Hoitovaihtoehdot diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

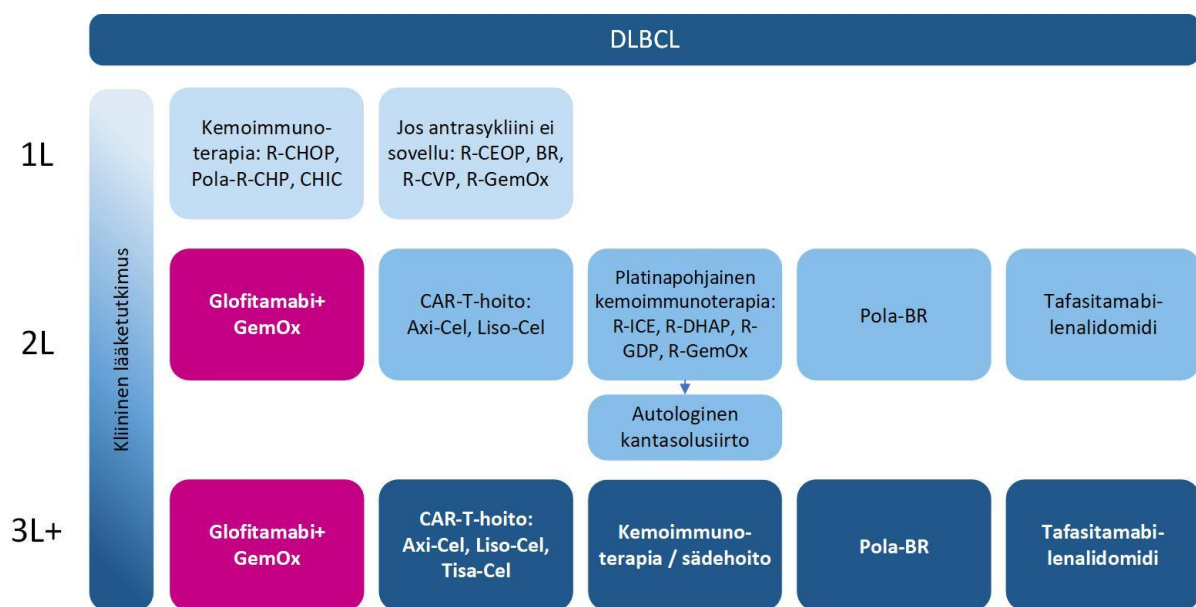
Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta tammikuussa 2024 (**kuvio 1**) (1). Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO:n) vuonna 2015 julkaisema eurooppalainen hoitosuositus ei enää vastaa täysin nykyhoitokäytäntöä, joskin se on kansallisen hoitosuosituksen kanssa samansuuntainen (4). Ensilinjan hoidon tavoitteena on potilaan parantaminen (1). Kaikissa hoitolinjoissa suositellaan hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa, mikäli mahdollista, ja lisäksi ensilinjassa hoitovaihtoehtona on immunokemoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito) (1). Hoitoa mukautetaan taudin ennusteen ja diagnoosin sekä potilaan iän ja kuntoisuuden mukaan.

Noin 30–40 %:lla potilaista tauti uusiutuu tai ensilinjan hoito ei tuota vastetta (5). Myös myöhäisemmissä hoitolinjoissa soveltuvin hoito valitaan potilaan taudin kulun, kuntoisuuden ja iän mukaan. Toisessa linjassa vaihtoehtona on platinapohjainen immunokemoterapia ja autologinen kantasolusiirto hyväkuntoisille noin alle 70-vuotiaille potilaille, jotka vastaavat induktiohoitoon ja joiden taudin uusiutuminen on tapahtunut yli vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä (1). Riittämättömässä hoitovasteessa suositellaan siirtymistä CAR-T-soluhoidon, joista hoitosuosituksessa mainitaan aksikabtageenisiloleuseeli (Axi-Cel, myyntinimeltä Yescarta), lisokabtageenimaraleuseeli (Liso-Cel, myyntinimeltä Breyanzi) ja tisagenlekleuseeli (Tisa-Cel, myyntinimeltä Kymriah). Axi-Cel- ja Liso-Cel-hoitoja suositellaan jo toisessa hoitolinjassa hyväkuntoisille potilaille, mikäli tauti on uusiutunut vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä (1).

Kansallisessa hoitosuosituksessa annetaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoitovaihtoehdoiksi lisäksi Pola-BR (polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito), tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmä ja lonkastuksimabi-tesiriini (1). Näistä kuitenkin kaksi jälkimmäistä eivät käytännössä ole käytössä; lenalidomidilta puuttuu Suomessa korvattavuus, joskin sen hinta voi mahdollistaa nykyisellään käytön ilman Kela-korvattavuuttakin ja lonkastuksimabi-tesiriini ei kuulu Suomen

palveluvalikoimaan. Pola-BR-hoitoa ei ole myöskään hyväksytty palveluvalikoimaan, mutta sitä käytetään tästä huolimatta jonkin verran.

Kolmannessa tai myöhemmässä hoitolinjassa, mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa immunokemoterapiaa ja/tai tautialueiden sädehoitoa (1). Kaksoisspesifisiä vasta-aineita on tullut markkinoille, mutta niistä yhtäkään ei ole toistaiseksi hyväksytty Suomessa palveluvalikoimaan. Tässä arvioinnissa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL NOS:n pääasiallisena vertailuhoitona on R-GemOx-hoito (**taulukko 1**) myyntiluvan haltijan näkemykseen perustuen. Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan glofitamabi-GemOx korvaisi lisäksi CAR-T-hoitoa sellaisilla potilailla, jotka eivät sovellu CAR-T-hoidolle tai eivät muusta syystä päädy saamaan sitä. Potilas voi mahdollisesti sopia CAR-T-hoitoon, vaikka ei sopisi autologiseen kantasolusiirtoon. Fimean klinisen asiantuntijan mielestä relevantti vertailuhoito olisi lisäksi ollut suomalaisessa hoitosuosituksessa mainittu Pola-BR.



Kuvio 1. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitovaihtoehdot eri hoitolinjoissa Suomessa (sinisissä laatikoissa) (1). Vaaleanpunaisessa laatikossa näkyvä glofitamabin yhdistelmähoitoa gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa (glofitamabi-GemOx) ei ole vielä mainittu hoitosuosituksessa. Pola-BR-hoitoa ei ole hyväksytty palveluvalikoimaan ja tafasitamabi-lenalidomidi-hoidolla ei ole korvattavuutta.

2.3 Glofitamabi-yhdistelmähoito

Glofitamabi on kaksoisspesifinen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu samanaikaisesti kahteen B-solun pinnalla ilmentyvään CD20-antigeeniin ja yhteen T-solun pinnalla ilmentyvään CD3-antigeeniin. Samanaikaisen sitoutumisen avulla glofitamabi toimii välittäjänä immunologisen synapsin muodostumisessa B- ja T-solujen välillä. Tästä seuraa T-solujen aktivaatio ja proliferaatio sekä sytokiinin erittyminen ja sytolyyttisten proteiinien vapautuminen, jotka johtavat CD20-antigeenia ilmentävien B-solujen lyysiin eli solukuolemaan. Gemsitabiini ja oksaliplatiini voivat moduloida kasvaimen immuunimikroympäristöä lisäämällä kasvaimen immunogeenisyyttä ilman, että ne estävät antituumoristen sytotoksisien T-solujen toimintaa. (6)

Glofitamabin yhdistelmähoito gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa (glofitamabi-GemOx) annostellaan laskimoinfuusiona 21 päivän sykleissä. Ensimmäisessä syklissä, ennen ensimmäistä glofitamabi-GemOx-hoitoa, potilaille annetaan obinututsumabi-esilääkitys. Tämän jälkeen potilaat saavat syklin toisena päivänä gemsitabiinia ja oksaliplatiinia, jonka jälkeisinä päivinä (8 ja 15) glofitamabia annetaan asteittain suurenevalla annoksella sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi. Toisesta syklistä alkaen potilaat saavat glofitamabia yhdessä gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa aina syklin ensimmäisenä päivänä vielä seitsemän hoitosyklin ajan, jonka jälkeen glofitamabi-hoitoa jatketaan monoterapiana neljän hoitosyklin ajan. Siten glofitamabia annetaan enintään 12 hoitosykliä tai kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. (6)

Tämä arviointi käsittelee glofitamabia yhdistelmähoitona gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittämättömän diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilaille, kun potilas ei sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Euroopan komissio on myöntänyt valmisteelle myyntiluvan kyseiseen käyttöaiheeseen huhtikuussa 2025 (7). Glofitamabi-hoito on saanut jo aiemmin (heinäkuussa 2023) myyntiluvan monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoitoon kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen (8). Myös tälle käyttöaiheelle toteutettiin sairaalalääkkeiden arviointi, jolle Palko antoi poissulkevan käyttöönottosuosituksen (9,10).

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään useissa maissa, mukaan lukien Iso-Britanniassa, Kanadassa, Norjassa, Ruotsissa ja Saksassa. Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Glofitamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Glofitamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (EPAR) (11) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö glofitamabi-yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin STARGLO-tutkimukseen, jonka yhteenveto on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	STARGLO
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT04408638 EudraCT Number: 2020-001021-31 Muu: GO41944
Potilaat	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL NOS), jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT) ja jotka ovat saaneet vähintään yhden aikaisemman hoitolinjan.
Interventio	Glofitamabi yhdistelmähoidona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa (glofitamabi-GemOx) (n = 183)
Vertailuhoidot	Rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini (R-GemOx) (n = 91)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Kokonaiselossaoloaika (OS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	- Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) - Täydellinen vaste (CR) - Täydellisen vasteen kesto (DoCR) - Kokonaisvasteisuus (ORR) - Kokonaisvasteen kesto (DoR) - Aika fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen ja väsymys - Aika lymfoomaoireiden pahenemiseen - Turvallisuus
Seuranta-ajan mediaani (95 %:n LV)	Tiedonkeruun katkaisu 29.3.2023: 11,3 kk (9,6 – 12,7 kk) Tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024: 20,7 kk
Lähteet	(11,12)

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (23.4.2025) hakutermein Glofitamab AND Gemcitabine AND Oxaliplatin AND (DLBCL OR Diffuse large B-cell lymphoma). Hakutuloksia löytyi kaksi kappaletta, joista yhden (12) tunnistettiin kuvaavan käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

3.1.1 STARGLO-tutkimus

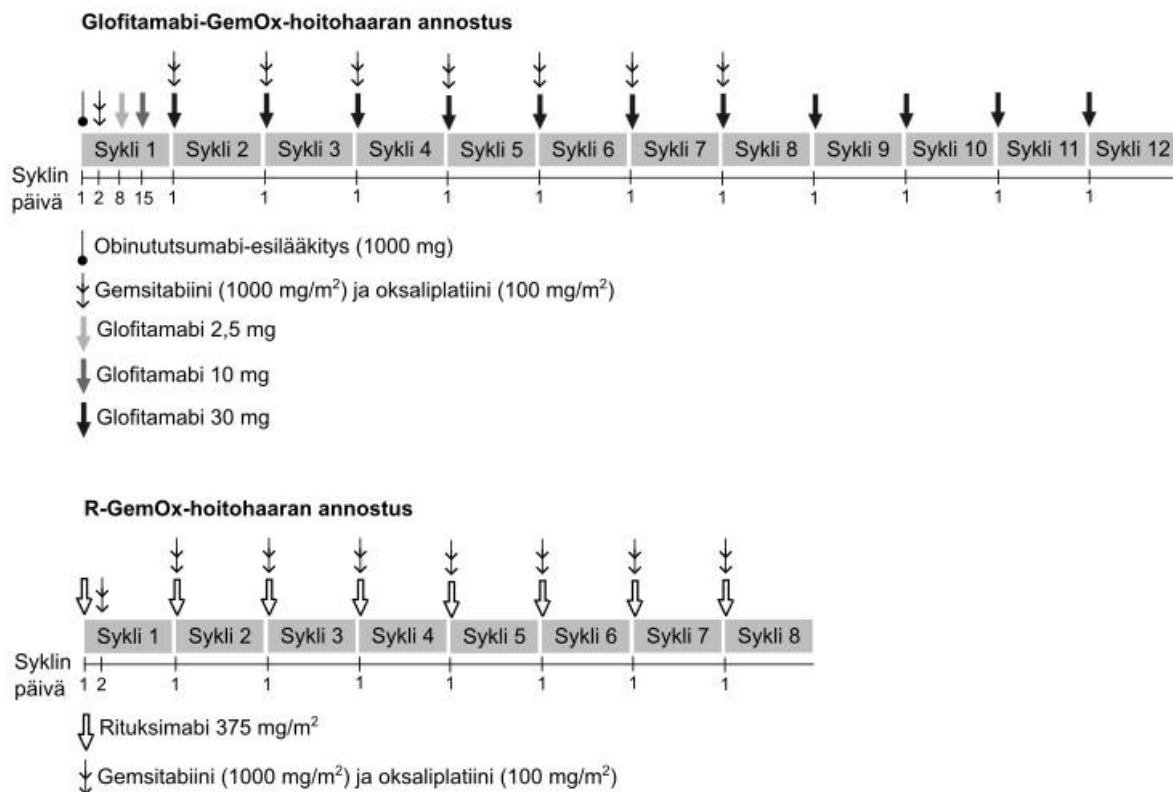
STARGLO-tutkimus on faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus. Tutkimuksessa verrataan glofitamabin ja gemitabiini-oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa (glofitamabi-GemOx) rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini-yhdistelmähoitoon (R-GemOx) uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta tarkemmin määrittämätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL NOS) sairastavilla aikuispotilailla. Tutkittavat potilaat eivät olleet soveltuvia autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT) ja olivat saaneet aiemmin vähintään yhden aikaisemman hoitolinjan. Tutkimus suoritettiin 62 paikassa 13 maassa (Ranska, Puola, Espanja, Iso-Britannia, Tanska, Saksa, Belgia, Sveitsi, USA, Kiina, Etelä-Korea, Australia ja Taiwan). (11,12)

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu DLBCL NOS ja joiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0–2. Sairauden tuli olla yhden tai useamman aiemman systeemisen hoidon jälkeen uusiutunut tai hoitoon reagoimaton. Lisäksi potilaiden, jotka otettiin tutkimukseen vain yhden aiemman hoitolinjan jälkeen, tuli olla ASCT-soveltumattomia. Tutkimukseen eivät olleet soveltuvia potilaat, joilla oli hidaskasvuisesta lymfoomasta kehittynyt DLBC, eivätkä ne, joilla oli korkean asteen B-solulymfooma, jossa oli MYC- ja BCL2- ja/tai BCL6-uudelleenjärjestelyt tai jota ei ollut muuten määritelty (NOS). Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on kuvattu **liitteessä 2**. (11)

Interventio ja vertailuhoito

Sekä interventio- että vertailuhoidon hoitosyklien pituus oli 21 päivää ja ne annosteltiin laskimoinfuusioina. Glofitamabi-GemOx-ryhmän potilaat saivat seitsemän päivää ennen hoidon aloitusta obinututsumabi-esilääkityksen (1000 mg). Tämän jälkeen hoito aloitettiin valmisteyhteenvedon mukaisesti gemitabiinilla (1000 mg/m²), oksaliplatiinilla (100 mg/m²) sekä glofitamabin portaittaisella annostuksella (30 mg:aan) yhteensä kahdeksan syklin ajan, jota seurasi vielä neljä sykliä glofitamabia monoterapiana. Vastaavasti R-GemOx-ryhmän potilaat saivat gemitabiinia (1000 mg/m²), oksaliplatiinia (100 mg/m²) sekä rituksimabia (375 mg/m²) yhteensä kahdeksan syklin ajan kolmen viikon välein. Hoitojen annostukset on kuvattu **kuviossa 2**.



Kuvio 2. Glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitojen annostelut (11, muokattu kuvioista 11 ja 12).

Lopputulosmuuttujat

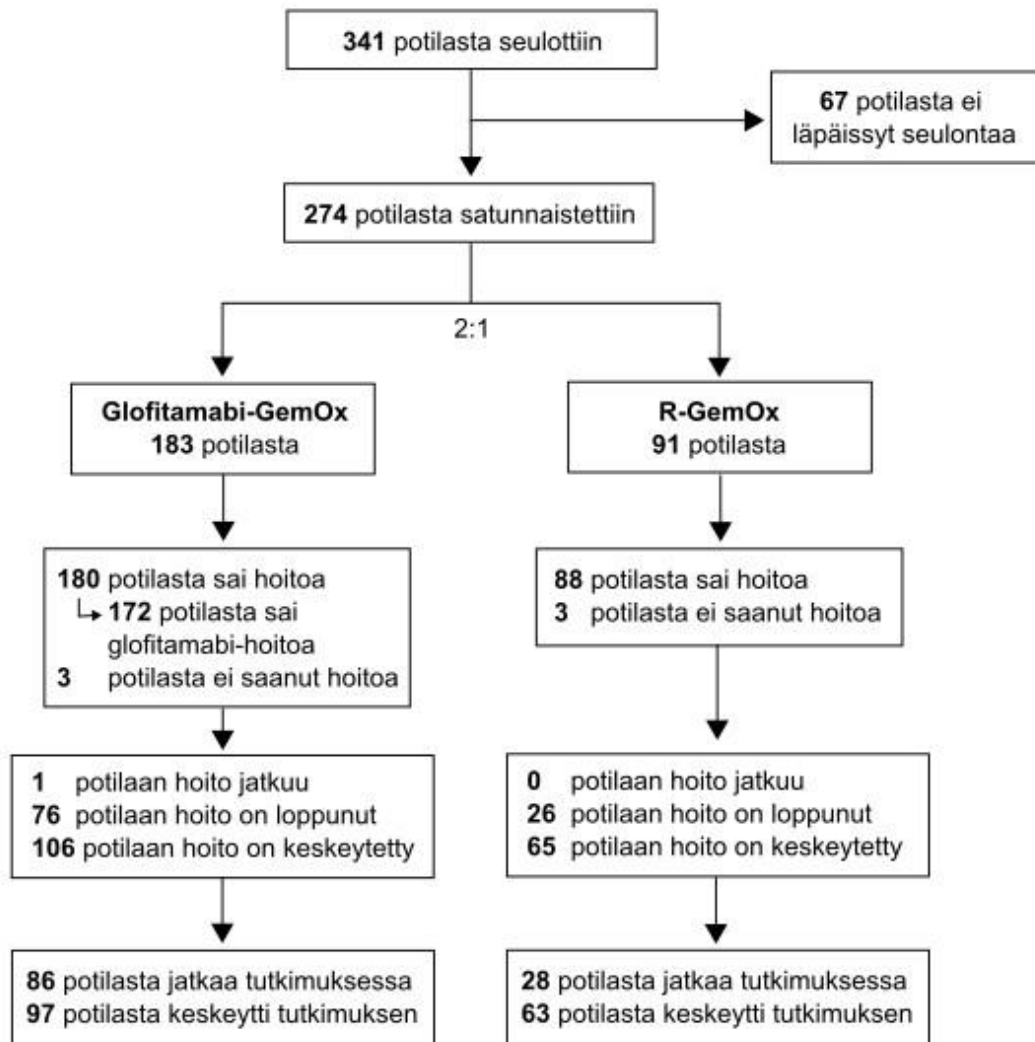
Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS), joka mitattiin aikana satunnaistamisesta kuolemaan mistä tahansa syystä. Ensisijainen lopputulos oli tutkimuspaikan tutkijoiden arvioima.

Toissijaisia päälopputulosmuuttujia olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, aika satunnaistamisesta ensimmäiseen taudin etenemiseen tai kuolemaan), täydellinen vaste (CR, täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden suhteellinen osuus) ja täydellisen vasteen kesto (DoCR, aika ensimmäisestä täydestä vasteesta taudin etenemiseen tai kuolemaan). Nämä lopputulosmuuttujat olivat riippumattoman arviointikomitean (IRC:n) arvioimia.

Lisäksi toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat yllä mainitut PFS, CR ja DoCR tutkijoiden arvioimana, kokonaisvasteosuus (ORR, osittaisen tai täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden suhteellinen osuus), kokonaisvasteen kesto (DoR, aika ensimmäisestä vasteesta taudin etenemiseen tai kuolemaan), aika fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen ja väsymys (EORTC QLQ-C30 -mittarilla mitattuna) ja aika lymfoomaoireiden pahenemiseen (FACT-Lym LymS -mittarilla mitattuna). ORR ja DoR arvioitiin sekä IRC:n että tutkijoiden toimesta. Lisäksi tutkimuksessa tutkittiin hoidon siedettävyyttä haittatapahtumien ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta mittaamalla.

3.1.2 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

STARGLO-tutkimuksessa yhteensä 274 potilasta satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko glofitamabi-GemOx-hoitoa ($n = 183$) tai R-GemOx-hoitoa ($n = 91$) (**kuvio 3**). Nämä potilaat muodostivat tutkimuksen hoitoaie (ITT) -populaation. Satunnaistaminen stratifioitiin aiempien hoitolinjojen määrän ja aiemman hoitotuloksen (uusiutunut tai hoitoon reagoimaton) perusteella. Yhteenveto STARGLO-tutkimuksen potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3**. Yksityiskohtaisempi kuvaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.



Kuvio 3. STARGLO-tutkimuksen potilasvirta (päivitetty analyysi, tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024, lähde: myyntiluvan haltija).

Taulukko 3. Yhteenveto STARGLO-tutkimuksen potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä (11).

	Glofitamabi-GemOx (n = 183)	R-GemOx (n = 91)	Yhteensä (n = 274)
Ikä vuosina			
Keskiarvo (SD)	65,7 (12,3)	63,8 (14,1)	65,0 (13,0)
Mediaani (vaihteluväli)	68,0 (22–88)	68,0 (20–84)	68,0 (20–88)
Sukupuoli, n (%)			
Nainen	78 (42,6 %)	38 (41,8 %)	116 (42,3 %)
Mies	105 (57,4 %)	53 (58,2 %)	158 (57,7 %)
Ihon pinta-ala (m²)			
Keskiarvo (SD)	1,77 (0,23)	1,75 (0,23)	1,76 (0,23)
Mediaani (vaihteluväli)	1,72 (1,3–2,7)	1,72 (1,3–2,3)	1,72 (1,3–2,7)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)			
0	72 (40,0 %)	44 (50,0 %)	116 (43,3 %)
1	89 (49,4 %)	36 (40,9 %)	125 (46,6 %)
2	19 (10,6 %)	8 (9,1 %)	27 (10,1 %)
Aiemmat hoitolinjat, n (%)			
Mediaani (vaihteluväli)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)
1	115 (62,8 %)	57 (62,6 %)	172 (62,8 %)
≥ 2	68 (37,2 %)	34 (37,4 %)	102 (37,2 %)
Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton aiemmalle hoitolinjalle, n (%)			
Hoitoon reagoimaton	112 (61,2 %)	54 (59,3 %)	166 (60,6 %)
Uusiutunut	71 (38,8 %)	37 (40,7 %)	108 (39,4 %)

ECOG: syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemsitabiini-oksaliplatiini, **SD:** keskihajonta

3.2 Glofitamabi-yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

STARGLO-tutkimuksen tuloksia raportoidaan ensisijaisesta (tiedonkeruun katkaisu 29.3.2023) ja päivitetystä analyysiajankohdista (tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024) (**taulukko 4**). Ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisun kohdalla ITT-populaation seuranta-ajan mediaanikesto oli 11,3 kuukautta (95 %:n LV: 9,6–12,7 kk). Päivitetyn analyysin, joka mahdollisti ensisijaisen analyysin aikana tutkimushoidossa olleiden potilaiden hoidon loppuun viemisen, kohdalla ITT-populaation seuranta-ajan mediaanikesto oli 20,7 kuukautta.

Taulukko 4. Yhteenvedo keskeisistä STARGLO-tutkimuksen tuloksista eri tiedonkeruun katkaisupisteissä (lähde: myyntiluvan haltija ja (11)).

	Ensisijainen analyysi ^a		Päivitetty analyysi ^b	
	Glofitamabi-GemOx (n = 183)	R-GemOx (n = 91)	Glofitamabi-GemOx (n = 183)	R-GemOx (n = 91)
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Kuolleiden määrä, n (%)	61 (33,3)	40 (44,0)	80 (43,7)	52 (57,1)
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NE (13,8–NE)	9,0 (7,3–14,4)	25,5 (18,3–NE)	12,9 (7,9–18,5)
HR [95 %:n LV]	0,59 [0,40–0,89]		0,62 [0,43–0,88]	
P-arvo (log-rank)	0,010706		0,0006366 ^c	
6 kk OS-osuus, % [95 %:n LV]	76,8 [70,3–83,3]	67,5 [56,7–78,3]	78,0 [71,9–84,1]	68,7 [58,7–78,7]
12 kk OS-osuus, % [95 %:n LV]	62,5 [54,4–70,7]	44,6 [31,6–57,6]	62,9 [55,7–70,1]	52,5 [41,6–63,3]
18 kk OS-osuus, % [95 %:n LV]	54,6 [44,7–64,6]	35,0 [21,1–49,0]	57,6 [50,2–65,1]	39,7 [28,7–50,7]
24 kk OS-osuus, % [95 %:n LV]	-	-	52,8 [44,8–60,7]	33,5 [22,2–44,9]
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ^d				
PFS-tapahtumia, n (%)	68 (37,2)	44 (48,4)	90 (49,2)	54 (59,3)
PFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	12,1 (6,8–18,3)	3,3 (2,5–5,6)	13,8 (8,7–20,5)	3,6 (2,5–7,1)
HR [95 %:n LV]	0,37 [0,25–0,55]		0,40 [0,28–0,57]	
P-arvo (log-rank)	< 0,000001		< 0,000001 ^c	
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto ^d				
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) [95 %:n LV]	110 (60,1) [52,6–67,3]	29 (31,9) [22,5–42,5]	125 (68,3) [61,0–75,0]	37 (40,7) [30,5–51,5]
Täydellinen vaste (CR), n (%) [95 %:n LV]	92 (50,3) [42,8–57,7]	20 (22,0) [14,0–31,9]	107 (58,5) [51,0–65,7]	23 (25,3) [16,8–35,5]
Täydellisen vasteen kesto (DoCR), mediaani kk [95 %:n LV]	14,4 [14,4–NE]	NE [6,4–NE]	NE [NE–NE]	24,2 [6,9–NE]
HR [95 %:n LV] ^e	0,59 [0,19–1,83]		0,59 [0,25–1,35]	
P-arvo (log-rank)	0,3560		0,2040 ^c	

^a Tiedonkeruun katkaisupiste 29.3.2023.

^b Tiedonkeruun katkaisupiste 16.2.2024.

^c Ensisijainen OS-analyysi ylitti ennalta määritetyn pysäytysrajan (stopping boundary), joten päivitetyn analyysin p-arvoja pidetään kuvailevina.

^d Puolueettoman arviointiryhmän (IRC:n) arvioima.

^e Stratifioimaton.

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemsitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **HR:** riskiteheyssuhde, **LV:** luottamusväli, **NE:** ei arvioitavissa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemsitabiini-oksaliplatiini

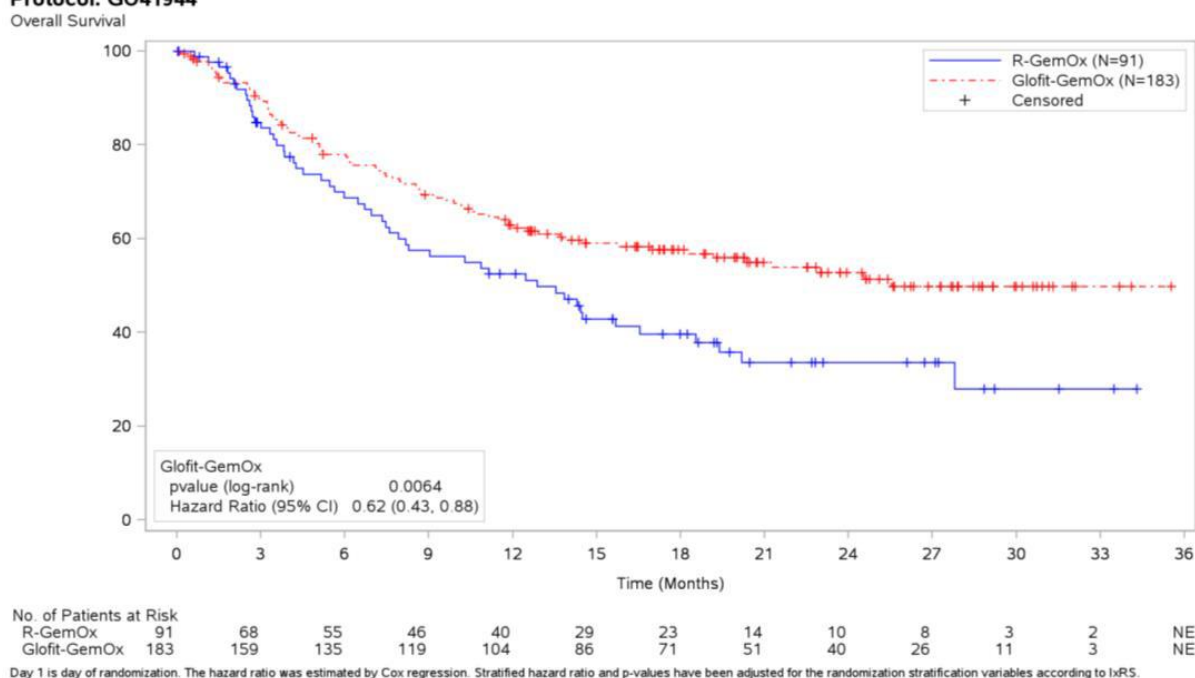
3.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

Ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisupisteessä kokonaiselossaoloaika oli glofitamabi-GemOx-hoidolla tilastollisesti merkitsevästi parempi R-GemOx-hoitoon verrattuna;

glofitamabi-GemOx-hoito vähensi kuolemanriskiä 41 %:lla R-GemOx -hoitoon verrattuna (**taulukko 4**). Glofitamabi-GemOx-ryhmän kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu, mutta R-GemOx -ryhmässä se oli 9,0 kuukautta.

Päivitetyn analyysin tulokset tukivat ensisijaisen analyysin tuloksia. Glofitamabi-GemOx-hoito vähensi kuolemanriskiä 38 %:lla R-GemOx -hoitoon verrattuna, glofitamabi-GemOx-ryhmän kokonaiselossaoloajan mediaanin (25,5 kk) ollessa R-GemOx-ryhmää (12,9 kk) pidempi. Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät (**kuvio 4**) havainnollistavat ryhmien välisiä eroja, joiden voidaan nähdä alkavan noin kolmen kuukauden jälkeen hoidon aloituksesta.

Kaplan-Meier Plot, Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



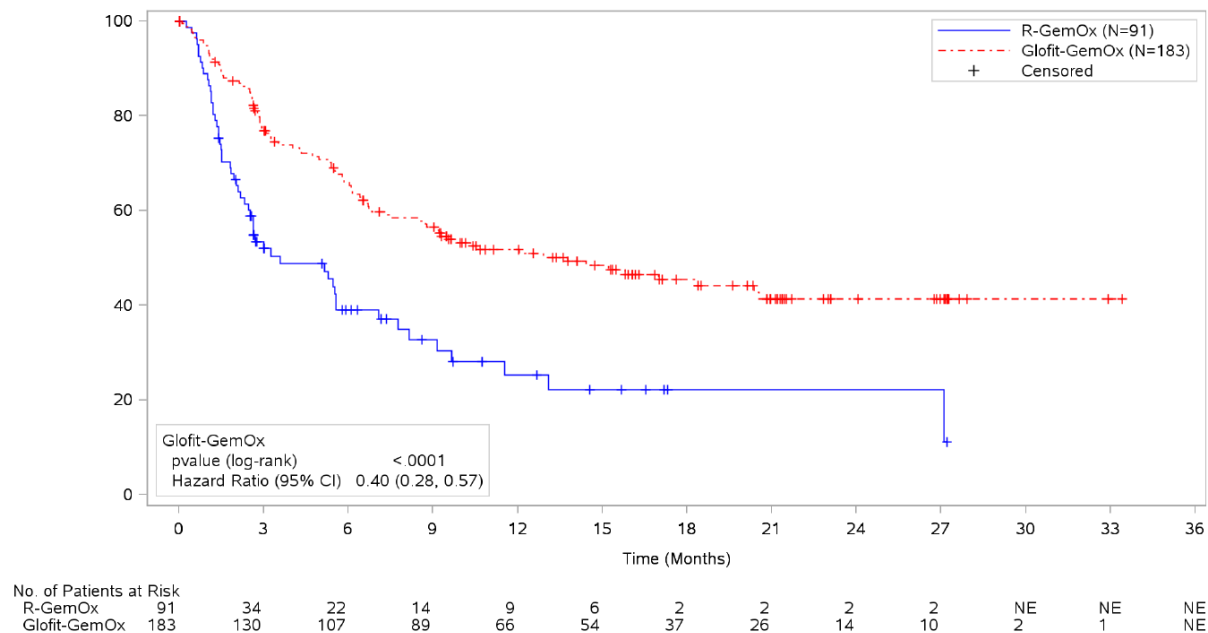
Kuvio 4. Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossaoloajasta glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-ryhmissä päivitetystä tiedonkeruun katkaisupisteessä (16.2.2024) (11, kuvio 15).

3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli glofitamabi-GemOx-hoidolla tilastollisesti merkitsevästi parempi R-GemOx-hoitoon verrattuna sekä ensisijaisessa että päivitetystä tiedonkeruun katkaisupisteessä (**taulukko 4**). Glofitamabi-GemOx-hoito vähensi taudin etenemisen riskiä 63 %:lla ja 60 %:lla vastaavasti. Ensisijaisessa analyysissä glofitamabi-GemOx-ryhmän potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli 12,1 kuukautta kun R-GemOx-ryhmässä luku oli 3,3 kuukautta. Päivitetystä analyysissä vastaavat luvut olivat 13,8 ja 3,6 kuukautta. Kaplan-Meier-käyrät (**kuvio 5**) havainnollistavat jälleen ryhmien välisiä eroja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä.

Kaplan-Meier Plot, IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients Protocol: GO41944

Earliest Contributing Event to Progression Free Survival by IRC - Censored Before NALT



Kuvio 5. Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-ryhmissä päivitetystä tiedonkeruun katkaisupisteessä (16.2.2024) (11, kuvio 17).

3.2.3 Vasteen saavuttaminen ja sen kesto

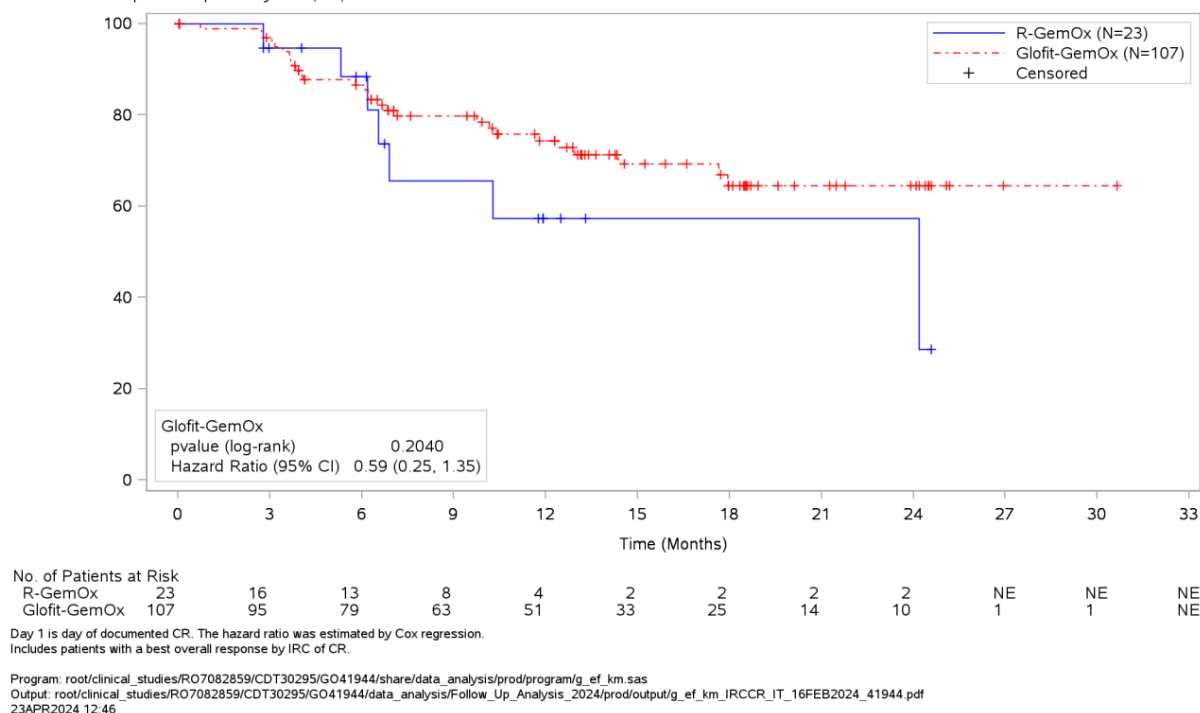
Glofitamabi-GemOx-hoitoa saanut potilas saavutti R-GemOx-hoitoa saanutta potilasta useammin kokonaisvasteen sekä täydellisen vasteen (**taulukko 4**). Ensimmäisessä analyysissä kokonaisvasteen saavutti 60,1 % glofitamabi-GemOx-potilaista ja 31,9 % R-GemOx-potilaista. Ero potilasryhmien välillä säilyi samansuuruisena myös päivitetystä analyysissä (68,3 % ja 40,7 %).

Täydellisessä vasteessa erotukset ryhmien välillä vastasivat pääosin kokonaisvasteen tuloksia; ensimmäisessä analyysissä potilaista 50,3 % glofitamabi-GemOx-ryhmässä ja 22,0 % R-GemOx-ryhmässä saavutti täydellisen vasteen. Päivitetystä analyysissä vastaavat luvut olivat 58,5 % ja 25,3 %, eli ero ryhmien välillä kasvoi noin 32 %:iin. Täydellisen vasteen kesto ei ollut tilastollisesti merkitsevä kummassakaan analyysissä. Kaplan-Meier-käyrät havainnollistavat ryhmien välisiä eroja (**kuvio 6**).

Kaplan-Meier Plot, Duration of IRC Assessed Complete Response, Intent-to-Treat Patients

Protocol: GO41944

Duration of Complete Response by IRC (CR)



Kuvio 6. Kaplan-Meier-kuvaaja täydellisen vasteen kestosta glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-ryhmissä päivitetystä tiedonkeruun katkaisupisteessä (16.2.2024) (11, kuvio 19).

3.2.4 Terveysten liittyvä elämänlaatu

STARGLO-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elämänlaatua mitattiin useilla kyselyillä (patient reported outcomes, PROs), mukaan lukien syöpäpotilaiden elämänlaatua mittaava EORTC QLQ-C30 -kysely, lymfoomapotilaiden elämänlaatuun keskittyvä FACT-Lym LymS -kysely ja terveyteen liittyvän elämänlaadun EQ-5D-5L-kysely (13). Kooste tuloksista on esitetty **taulukossa 5**. Tulosten perusteella aika fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen sekä väsymyksen ja lymfoomaoireiden lisääntymiseen oli samankaltainen glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitohaaroissa.

Kivun ja lymfoomaoireiden pisteytysten muutoksia lähtötilanteesta oli lisäksi raportoitu sykleissä 3 (C3) ja 5 (C5) sekä hoidon lopussa (EOT) (13). Syklissä 3 oireiden paranemista havaittiin kivussa (glofitamabi-GemOx: -11,4 vs. R-GemOx: -6,7) ja lymfoomaoireissa (3,1 vs. 0,9) molemmissa hoitoryhmissä ja glofitamabi-GemOx-ryhmän osalta erot ylittivät pienimmän kliinisesti tärkeän eron (MID, kipu: -10,0; lymfoomaoireet 3,0). Syklissä 5 parannukset ylittivät MID-rajat molemmissa hoitoryhmissä; keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-ryhmissä -12,3 ja -12,8 kivun osalta, ja 2,3 ja 5,9 lymfoomaoireiden osalta. Hoidon lopussa kivun ja lymfoomaoireiden arvot olivat edelleen lähtötasoa paremmat molemmissa ryhmissä, joskin R-GemOx-ryhmän osalta erot olivat pieniä. (13)

Taulukko 5. EORTC QLQ-C30- ja FACT-Lym-kyselyiden tulokset STARGLO-tutkimuksen kahdessa tiedonkeruun katkaisukohtassa (lähde: myyntiluvan haltija ja (13)).

Mittari	MID	Ensisijainen analyysi ^a		Päivitetty analyysi ^b	
		Glofitamabi-GemOx (n = 183)	R-GemOx (n = 91)	Glofitamabi-GemOx (n = 183)	R-GemOx (n = 91)
EORTC QLQ-C30: Aika fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen					
Mediaani, kk [95 %:n LV]	10			23,0 [10,3–NE]	18,0 [8,6–NE]
Stratifioitu HR [95 %:n LV]				0,83 [0,58–1,18]	
EORTC QLQ-C30: Aika väsymyksen lisääntymiseen					
Mediaani, kk [95 %:n LV]	10			1,6 [1,4–3,1]	1,4 [1,0–4,2]
Stratifioitu HR [95 %:n LV]				0,93 [0,67–1,30]	
FACT-Lym LymS: Aika lymfoomaoireiden lisääntymiseen					
Mediaani, kk [95 %:n LV]	3			6,2 [3,3–8,3]	4,5 [3,0–12,5]
Stratifioitu HR [95 %:n LV]				1,02 [0,71–1,45]	

^a Tiedonkeruun katkaisupiste .

^b Tiedonkeruun katkaisupiste 16.2.2024.

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemsitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **HR:** riskitehyyssuhde, **LV:** luottamusväli, **MID:** pienin kliinisesti merkittävä ero, **NE:** ei arvioitavissa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemsitabiini-oksaliplatiini

3.3 Alaryhmäanalyysit

STARGLO-tutkimuksen ITT-potilaspopulaation kokonaiselossaoloaika ja toissijaisia lopputulosmuuttujia tutkittiin ennalta määritellyissä alaryhmissä. Näitä alaryhmiä olivat:

- ikä
- sukupuoli
- etninen tausta
- maantieteellinen asuinalue
- lähtötason painoindeksi (BMI)
- lähtötason ECOG-toimintakykyluokka
- aiemmat hoitolinjat ja niiden vaste:
 - aiempien hoitolinjojen määrä
 - aiempi CAR-T-hoito
 - viimeisimpään/yhteenkään/ensimmäiseen hoitoon reagoimaton tai uusiutunut sen jälkeen
 - platinayhdistehoitoon reagoimaton tai uusiutunut sen jälkeen
 - CD20-vasta-ainehoitoon reagoimaton tai uusiutunut sen jälkeen
 - hoitoon reagoimaton tai uusiutunut yhden vuoden kuluessa diagnoosista
 - hoitoon reagoimaton tai uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensimmäisen linjan hoidosta
- sairauden aste ja tyyppi
 - aiempi allogeeninen luuytimen kantasolujen siirto (SCT) suoritettu
 - IPI-luokituksen riskitekijöiden määrä (sähköiseen tapauslomakkeeseen tai johdettuun lukuun perustuen)

- Tuplaekspressio (MYC ja BCL2 -proteiinien yliekspressio)
- Suurimassainen tauti (≥ 10 cm)
- Solujen alkuperä (GCB eli itukeskussoluperäinen B-solu, ABC eli aktivoitu B-solu, ei-GCB tai ei tiedossa)

Alaryhmäanalyysien tuloksia on esitelty tarkemmin metsikkökuvioissa **liitteessä 4**.

Laskettuihin luottamusväleihin perustuen oli viitteitä siitä, että valkoihoiset, eurooppalaiset ja pohjoisamerikkalaiset eivät hyötyisi glofitamabi-GemOx-hoidosta yhtä paljon kuin muualla maailmassa asuvat potilaat.

3.4 Epäsuora vertailu

Glofitamabi-GemOx-hoidon tehoon ja turvallisuuteen liittyviä tuloksia on raportoitu suorassa vertailussa ainoastaan R-GemOx-hoitoon verrattuna. Glofitamabin yhdistelmähoito on indikaation mukaan tarkoitettu potilaille, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut tarkemmin määrittelemätön DLBCL, ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan hoitoa voisivat kuitenkin saada myös potilaat, jotka eivät joko sovellu saamaan tai jostain muusta syystä saa CAR-T-hoitoa. Suomen hoitokäytäntöjen mukaisesti glofitamabi-GemOx-hoidolle relevantteja vertailuhaitoja ovat tällöin DLBCL:n myöhemmissä hoitolinjoissa käytössä olevat CAR-T-hoidot aksikabtagenisiloleuseeli (Axi-Cel, kauppanimeltä Yescarta) ja tisagenlekleuseeli (Tisa-Cel, kauppanimeltä Kymriah). Suoraa tutkimustietoa glofitamabi-GemOx-hoidon ja CAR-T-hoitojen eroista ei ole saatavilla, joten myyntiluvan haltija vertaili hoitoja naiivien epäsuorien vertailujen avulla.

Naiiveihin epäsuoriin vertailuihin lisättiin Fimean arvointiryhmän toimesta vielä kaksi muutakin valmistetta: lisokabtagenisiloleuseeli (Liso-Cel, myyntinimeltä Breyanzi) ja polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito (Pola-BR). Liso-Cel on viimeisimpänä CAR-T-hoitona saanut myönteisen suosituksen Palkolta toisen ja kolmannen linjan hoidoksi suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon, mutta sitä ei ollut liitetty myyntiluvan haltijan epäsuoraan vertailuun, sillä päätös on tehty vasta maaliskuussa 2025. Pola-BR-hoito lisättiin, koska vaikka sitä ei ole hyväksytty palveluvalikoimaan, se on siitä huolimatta kliinisessä käytössä Suomessa kyseisessä hoitoindikaatiossa.

3.4.1 Aineisto ja menetelmät

Epäsuorissa vertailuissa glofitamabi-GemOx-hoidon tulokset perustuivat STARGLO-tutkimukseen, Axi-Cel-hoidon ZUMA-7- ja ZUMA-1-tutkimuksiin (14,15), Tisa-Cel-hoidon JULIET-tutkimukseen (16,17), Liso-Cel-hoidon TRANSFORM- ja TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksiin (18,19) ja Pola-BR-hoidon GO29365-tutkimukseen (20). Tutkimusten potilasryhmät on kuvattu **taulukossa 6**. Valmistaiden käyttöaiheiden, tutkimusten potilasryhmien ja potilaiden taustatietojen erojen vuoksi kaltaistettua vertailua ei voinut toteuttaa ja myyntiluvan haltija vertaili glofitamabi-GemOx-hoitoa Axi-Cel- ja Tisa-Cel-hoitoihin naiivilla epäsuoralla vertailulla. Liso-Cel- ja Pola-BR-hoidot lisättiin vertailuun Fimean arvointiryhmän toimesta samalla menetelmällä.

Vertailussa käytettyjen potilaiden ominaispiirteet on kuvattu tarkemmin **liitteessä 5**. STARGLO-tutkimukseen verrattuna CAR-T-hoitojen tutkimusten potilaat olivat nuorempia ja kuntoisuus oli keskimäärin parempi (sisäänottokriteereiden takia). Pola-BR-hoidon

tutkimuksessa potilaat taas olivat iältään ja kuntoisuudeltaan jokseenkin STARGLO-tutkimuksen potilaita vastaavia.

Taulukko 6. Naiiviin epäsuoraan vertailuun otetut tutkimukset ja niiden potilasryhmät (11,14–20).

	Hoito	Tutkimus	Tutkimuksen potilasryhmä
Myyntiluvan haltijan naiivi epäsuora vertailu	Glofitamabi-GemOx	STARGLO	Aikuiset DLBCL NOS -potilaat, - joilla tauti hoitoon reagoimaton tai uusiutunut, - joille ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa, ja - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–2.
	Axi-Cel	ZUMA-7	Aikuiset LBCL-potilaat, - joilla tauti ensilinjan hoitoon reagoimaton tai uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta - jotka ovat kantasolusiirrolle soveltuvia, ja - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–1.
		ZUMA-1	Aikuiset LBCL-potilaat, - joilla tauti hoitoon reagoimaton tai uusiutunut kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen, (ei kantasolusiirtoon liittyviä kriteereitä) - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–1.
	Tisa-Cel	JULIET	Aikuiset DLBCL-potilaat, - joilla tauti hoitoon reagoimaton tai uusiutunut kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen, (ei kantasolusiirtoon liittyviä kriteereitä) - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–1.
Fimean lisäämät naiivit epäsuorat vertailut	Liso-Cel	TRANSFORM	Aikuiset LBCL-potilaat, - joilla tauti ensilinjan hoitoon reagoimaton tai uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidosta - jotka ovat kantasolusiirrolle soveltuvia, ja - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–1.
		TRANSCEND	Aikuiset LBCL-potilaat, - joilla tauti hoitoon reagoimaton tai uusiutunut, - jotka ovat aiemmin saaneet kantasolusiirron tai ovat sille soveltumattomia, ja - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–2.
	Pola-BR	GO29365	Aikuiset DLBCL-potilaat, - joilla tauti hoitoon reagoimaton tai uusiutunut, - jotka ovat aiemmin saaneet kantasolusiirron tai ovat sille soveltumattomia, ja - joiden ECOG-toimintakykyluokka on 0–2.

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, **ECOG:** Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **LBCL:** suurisoluinen B-solulymfooma, **Liso-Cel:** lisokabtageenimaraleuseeli, **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Keskeiset tulokset myyntiluvan haltijan esittämistä ja Fimean täydentämistä naiivin vertailun tuloksista on esitetty **taulukossa 7**. Naiivissa vertailussa hoitojen kokonaisvasteosuudet vaihtelivat 37–87 % välillä. Suurin ORR oli Axi-Cel- ja Liso-Cel-hoidoilla (ensimmäisen

hoitolinjan jälkeen) ja pienin Tisa-Cel-hoidolla. Vertailussa täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus vaihteli välillä 28–74 %. Vasteen keston ja elossaoloaikojen osalta arvioitavissa olevia tuloksia on hyvin rajatusti saatavilla.

Taulukko 7. Myyntiluvan haltijan esittämän naiivin epäsuoran vertailun tulokset yhdessä Fimean lisäämien vertailujen kanssa (11,14–23).

	Glofitamabi-GemOx	Axi-Cel		Tisa-Cel	Liso-Cel		Pola-BR
	STARGLO (≥2L) n=183 ^a	ZUMA-7 (2L) n=180	ZUMA-1 (≥3L) n=111	JULIET (≥3L) n=147	TRANSFORM (2L) n=92	TRANSCEND (≥2L) n=257	GO29365 (≥2L) n=40
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli), kk	22,5 (0–34)	23,2 (1,5–41,3)	27,1 (NR)	7,7 (0,4–61,0)	17,5 (0,9–37,0)	19,9 (0,2–45,2)	48,9 (NE)
Vaste, %							
ORR (95 %-n LV)	68 (61–75)	83 (77–89)	68 (58–76)	37 (29–45)	87 (78–93)	73 (67–78)	63 (NR)
CR (95 %-n LV)	59 (51–66)	65 (58–72)	50 (NR)	28 (NR)	74 (64–83)	53 (47–59)	53 (NR)
Vasteen kesto, kuukausia							
DoR mediaani (95 %-n LV)	NE (17,6–NE)	26,9 (13,6–NE)	NE (0,0–29,5)	NE (10,0–NE)	NE (13,4–NE)	20,2 (8,2–NE) ^a	10,9 (5,7–40,7)
DoCR mediaani (95 %-n LV)	NE (NE)	NR	NE (0,4–29,5)	NR	NE (NE–NE)	26,1 (23,1–NE) ^a	NR
Elossaoloaika, kuukausia							
PFS, mediaani (95 %-n LV)	13,8 (8,7–20,5)	14,7 (5,4–NE)	9,5 (6,1–12,9)	NR	NE (12,6–NE)	6,8 (3,3–12,7)	9,2 (6,0–13,9)
EFS, mediaani (95 %-n LV)	NR	8,3 (4,5–15,8)	NR	NR	29,5 (9,5–NE) ^a	NR	6,2 (4,0–11,1)
OS, mediaani (95 %-n LV)	25,5 (18,3–NE)	NE (28,6–NE)	17,4 (11,6–NE)	8,2 (5,8–11,7)	NE (29,5–NE)	27,3 (16,2–45,6)	12,4 (9,0–32,0)
Haittatapahtumat, % potilaista ^b							
Hoidon aikana ilmenevä haittatapahtuma	100	100	100	100	100	99	100
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma	87	96	NR	89	96	75	NR
Vakava haittatapahtuma	52	50	55	65	48	45	64
≥ 3. asteen haittatapahtuma	77	91	97	99	NR	79	NR
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	7	4	7	NR	2	3	23

^a Päivitetty analyysi (STARGLO: 16.2.2024, TRANSCEND: 4.1.2021). ^b Turvallisuuden hoidolle altistuneiden potilaiden määrät eroavat osin otsikkorivillä ilmoitetuista (STARGLO: n=172, ZUMA-7: n=170, ZUMA-1: n=108, JULIET: n=111, TRANSFORM: n=92, TRANSCEND: n=269, GO29365: n=39).

(≥)2L: (vähintään) toisessa linjassa annettu hoito, ≥3L: vähintään kolmannessa linjassa annettu hoito, **Axi-Cel**: aksikabtageenisiloleuseeli, **CR**: täydellinen vaste, **DoCR**: täydellisen vasteen kesto, **DoR**: kokonaisvasteen kesto, **EFS**: tapahtumaton elossaoloaika, **ITT**: hoitoaiepopulaatio, **Liso-Cel**: lisokabtageenimaraleuseeli, **LV**: luottamusväli, **mitt**: muokattu hoitoaiepopulaatio, **NE**: ei arvioitavissa, **NR**: ei raportoitu, **ORR**: kokonaisvasteosuus, **OS**: kokonaiselossaoloaika, **PFS**: elossaoloaika ennen taudin etenemistä, **Pola-BR**: polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **Tisa-Cel**: tisagenlekleuseeli

3.4.3 Fimean arvio epäsuorasta vertailusta

Glofitamabi-GemOx- ja CAR-T-hoitojen naiivit epäsuorat vertailut kaltaistettujen epäsuorien vertailujen sijaan ovat Fimean arvion mukaan perusteltuja. Suuret erot potilasryhmissä olisivat aiheuttaneet sen, että kaltaistusten jälkeen vertailtavat potilasryhmät olisivat jääneet hyvin pieniksi ja tulosten tulkinnassa olisi kaltaistuksesta huolimatta suurta epävarmuutta. Fimean arviointiryhmä lisäsi naiiveihin epäsuoriin vertailuihin Liso-Cel- ja Pola-BR-valmisteiden vertailut samoja menetelmiä käyttäen.

Naiivin epäsuoran vertailun tulkinnassa tulee ottaa huomioon, että tutkittavien potilasryhmien eroja ei ole huomioitu ja tulosten voidaan siten ajatella olevan korkeintaan suuntaa antavia. Merkittävänä erona tutkimusten potilasryhmien välillä oli muun muassa se, että CAR-T-hoitojen ZUMA-7-, ZUMA-1-, JULIET- ja TRANSFORM-tutkimuksissa potilaiden tuli olla ECOG-toimintakykyluokaltaan 0–1 kun taas STARGLO-, TRANSCEND- ja GO29365-tutkimuksissa oli mukana myös ECOG-toimintakykyluokan 2 potilaita. Myös potilaiden iän mediaanit ja soveltuvuusvaatimukset autologisen kantasolusiirron osalta vaihtelivat tutkimusten välillä.

Naiivien epäsuorien vertailujen perusteella Axi-Cel- ja Liso-Cel-hoidot, joita annetaan toisessa hoitolinjassa, ovat teholtaan parhaita esitettyjen lopputulosmuuttujien suhteen. Potilaiden voidaan kuitenkin olettaa olevan suhteellisen hyväkuntoisia hoidon tässä vaiheessa ja Axi-Cel- ja Liso-Cel-hoitojen tulokset ovat heikompia potilailla, jotka saavat hoitoa vasta vähintään kolmannessa linjassa. Tisa-Cel-hoidon osalta lyhyt seuranta-aika voi selittää verrattain heikompia tuloksia hoidon tehon suhteen. Yleisesti haittatapahtumien suhteelliset määrät olivat samankaltaisia mutta vähintään 3. asteen haittatapahtumia ilmeni CAR-T-hoidoilla glofitamabi-GemOx-hoitoa useammin, joskin Liso-Cel-hoito vertautui tämän osalta glofitamabi-GemOx-hoitoon.

Vertailuissa on runsaasti epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä, mutta naiivin epäsuoran vertailun tulosten perusteella vaikuttaisi siltä, että glofitamabi-GemOx-hoito ei ole teholtaan CAR-T-hoitoja merkittävästi heikompia ainakaan myöhäisemmissä hoitolinjoissa. Myyntiluvan haltijan näkemys siitä, että glofitamabi-GemOx-hoitoon voitaisiin ohjata potilaat, joille vaaditaan nopea hoidon aloitus (mikä ei ole CAR-T-hoidon osalta mahdollinen), voisi olla realistinen.

3.5 Turvallisuus

Glofitamabi-GemOx-hoidon turvallisuuden arviointi perustuu STARGLO-tutkimuksen turvallisuuspopulaatioon, jonka 260 potilasta saivat vähintään yhden annoksen glofitamabi-GemOx-hoitoa (n=172) tai R-GemOx-hoitoa (n=88). Annettujen hoitosykliden mediaanimäärä oli glofitamabi-GemOx-ryhmässä 11 (vaihteluväli 4–12) ja R-GemOx-ryhmässä 4 (vaihteluväli 2–8). Yhteenveto STARGLO-tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Yhteenvedo STARGLO-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (tiedonkeruun leikkaus 16.2.2024) (11).

	Glofitamabi-GemOx (n = 172) n (% potilaista)	R-GemOx (n = 88) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	172 (100 %)	84 (96 %)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste ≥3)	132 (77 %)	36 (41 %)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	90 (52 %)	15 (17 %)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	43 (25 %)	11 (13 %)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	12 (7 %)	4 (5 %)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	149 (87 %)	58 (66 %)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste ≥3)	85 (49 %)	20 (23 %)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	62 (36 %)	7 (8 %)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	13 (8 %)	3 (3 %)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	5 (3 %)	1 (1 %)

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

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini, **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY), **TEAE:** Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event), **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

Kaikilla STARGLO-tutkimuksen turvallisuuspopulaation glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma hoidon aikana ja näistä suurimman osan määritettiin liittyvän hoitoon (87 %). Vastaavasti R-GemOx-haarassa lähes kaikilla (96 %) potilailla ilmeni haittatapahtumia ja 66 % potilaista niiden määriteltiin liittyvän hoitoon.

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat liittyivät ruoansulatuselimistön sairauksiin (glofitamabi-GemOx: 70 % ja R-GemOx: 67 %), tutkimustuloksissa ilmenneisiin haittatapahtumiin (glofitamabi-GemOx: 70 % ja R-GemOx: 55 %) ja aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöihin (glofitamabi-GemOx: 59 % ja R-GemOx: 47 %). Tarkemmat tulokset on esitelty **liitteessä 6**. Glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla ilmeni R-GemOx-hoitoa saaneita useammin (vähintään 10 % erotus):

- sytokiinioireyhtymää (44 % vs. 0 % potilaista),
- anemiasa (41 % vs. 22 % potilaista),
- alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -tasojen nousua (34 % vs. 19 % potilaista),
- aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -tasojen nousua (33 % vs. 22 % potilaista),
- kuumetta (24 % vs. 6 % potilaista) ja
- hypokalemiaa (19 % vs. 7 % potilaista). (11)

3.5.1 Vaikeat ja henkeä uhkaavat haattatapahtumat

Vaikeita ja henkeä uhkaavia (aste 3–4) haattatapahtumia ilmeni 75 %:lla glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneista ja 40 %:lla R-GemOx-hoitoa saaneista. Yleisimmät glofitamabi-GemOx-hoidon aikana ilmenneet asteen 3–4 haattatapahtumat olivat neutrofiilien määrän lasku (22 %), verihiutaleiden määrän lasku (18 %), anemia (17 %), neutropenia (15 %), lymfosyyttien määrän lasku (10 %) ja trombosytopenia (10 %). Näitä kaikkia ilmeni enemmän glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla R-GemOx-hoitoa saaneisiin verrattuna. Vaikeat ja henkeä uhkaavat haattatapahtumat on eritelty tarkemmin **liitteessä 7**. (11)

3.5.2 Vakavat haattatapahtumat (SAE)

Vähintään yksi vakava haattatapahtuma ilmeni noin puolella (52 %) glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneista. R-GemOx-hoitoa saaneilla vakavien haattatapahtumien ilmeneminen ei ollut yhtä yleistä (17 %). Glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneista 36 %:lla vakavan haattatapahtuman arvioitiin liittyvän hoitoon ja R-GemOx-hoitoa saaneilla vastaava luku oli 8 %. Yleisimmät (≥ 2 % potilaista) glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitojen aikana ilmenneet vakavat haattatapahtumat olivat:

- sytokiinioireyhtymä (20 % vs. 0 % potilaista),
- kuume (6 % vs. 1 % potilaista),
- keuhkokuume (6 % vs. 5 % potilaista),
- COVID-19 (5 % vs. 2 % potilaista),
- verihiutaleiden määrän lasku (4 % vs. 0 % potilaista),
- alahengitystieinfektio (3 % vs. 1 % potilaista),
- feibriili neutropenia (2 % vs. 1 % potilaista) ja
- ripuli (2 % vs. 0 % potilaista). (11)

3.5.3 Hoidon lopettamiseen/viivästymiseen/annosmuutokseen johtaneet haattatapahtumat

Tutkimuksessa ei sallittu minkään hoidon osalta annosmuutoksia. Minkä tahansa hoidon viivästymiseen johtavia haattatapahtumia ilmeni 47 % glofitamabi-GemOx-hoitoa ja 22 % R-GemOx-hoitoa saaneella potilaalla.

Haattatapahtuma johti hoidon lopetukseen 25 % glofitamabi-GemOx-hoitoa ja 13 % R-GemOx-hoitoa saaneella potilaalla. Vähintään kahdella glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneella potilaalla ilmenneitä, hoidon lopetukseen johtavia haattatapahtumia olivat perifeerinen sensorinen neuropatia, neutrofiilien määrän lasku ja pneumoniitti. (11)

3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haattatapahtumat

Tutkimuksessa kuoli tiedonkeruun katkaisukohtaan (16.2.2024) mennessä 74 (43 % potilaista) glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneista ja 51 (58 % potilasta) R-GemOx-hoitoa saaneista potilaista. Kuolemista suurin osa (glofitamabi-GemOx: 57 %, R-GemOx: 73 %) johtui sairauden etenemisestä. Haattatapahtumasta johtuvia kuolemantapauksia oli glofitamabi-GemOx-haarassa 12 (7 % potilaista) ja R-GemOx-haarassa neljä (5 % potilaista) kappaletta. Kuolemaan johtaneiden haattatapahtumien syyt on eritelty tarkemmin **liitteessä 7**. (11)

3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittatapahtumiksi (AESI, adverse event of special interest) glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitojen aikana nostettiin:

- ≥ 2 . asteen sytokiinioireyhtymä (13 % vs. 0 % potilaista),
- ≥ 2 . asteen neurologiset haittavaikutukset (30 % vs. 13 % potilaista),
- kaikki epäillyt hankinnaisen hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH) tapaukset (0 % vs. 0 % potilaista),
- tuumorilyysioireyhtymä (≥ 3 . asteen määritelmän mukaan) (2 % vs. 3 % potilaista),
- feibriili neutropenia (≥ 3 . asteen määritelmän mukaan) (3 % vs. 1 % potilaista),
- ≥ 2 . asteen ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiinitason nousu (14 % vs. 8 % potilaista),
- minkä tahansa asteen disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC-oireyhtymä) (≥ 2 . asteen määritelmän mukaan) (0 % vs. 0 % potilaista),
- ≥ 2 . asteen tuumorin kasvu eli flare-reaktio (1 % vs. 1 % potilaista),
- minkä tahansa asteen pneumoniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkofibroosi, organisoituva keuhkokuume ja/tai keuhkotoksisuus (pois lukien infektioperäinen keuhkokuume) (2 % vs. 0 % potilaista) ja
- minkä tahansa asteen koliitti (pois lukien infektioperäinen) (2 % vs. 0 % potilaista).
(11)

3.5.6 Yhteenveto

Turvallisuuden seurannaksi on EPAR:ssa määritelty **taulukossa 9** esitetyt tärkeimmät turvallisuushuolet, joita tulee noudattaa riskienhallintasuunnitelmassa. Turvallisuuteen liittyvät löydökset Fimean klinisen asiantuntijan mukaan ovat tyypillisiä kaksoisspesifisille vasta-aineille, joita lääkärit ovat jo tottuneet käyttämään lymfooman hoidossa. Haitat eivät ole pääosin päällekkäisiä, joskin sekä kaksoisspesifiset vasta-aineet että solunsalpaajahoidot voivat aiheuttaa infektoita.

Taulukko 9. Euroopan lääkeviraston (EMA:n) arviointiraportissa todettujen turvallisuuteen liittyvien huomioiden yhteenveto (11).

Kategoria	Riski
Tärkeät tunnistetut riskit	• Sytokiinioireyhtymä • Tumor flare -reaktio • Vakavat infektiot • Neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)
Tärkeät potentiaaliset riskit	NA

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia glofitamabi-GemOx-hoidon tehosta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 8**. Tietokannasta tunnistettiin yksi glofitamabi-GemOx-hoitoa käsittelevä tutkimus (NCT06806033), jonka tavoitteena on tutkia sytokiinioireyhtymän esiintyvyyttä ja

vakavuusastetta kyseisen hoidon aikana. Glofitamabin tehoa ja turvallisuutta muiden valmisteiden kanssa yhteishoitona DLBCL:n hoidossa tutkitaan lisäksi runsaasti.

3.7 Pohdinta

Näyttö glofitamabin, gemitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoidon (glofitamabi-GemOx) tehosta ja turvallisuudesta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittämättömän diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa perustuu pääosin yhteen faasin III satunnaistettuun avoimeen STARGLO-tutkimukseen. Tutkimuksessa vertailuhoitona oli rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini (R-GemOx) ja ensisijaisena lopputulosmuuttujana kokonaiselossaoloaika. Toissijaisina lopputulosmuuttujina tutkittiin muun muassa elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä sekä vasteiden osuuksia ja kestoja.

STARGLO-tutkimuksen potilaiden lähtötilanteen ominaispiirteissä oli eroja etnisen taustan, IPI-riskitekijöiden määrän ja Ann Arbor -asteikon osalta. Glofitamabi-GemOx-ryhmässä oli enemmän valkoihoisia, ja potilailla oli useammin alhainen IPI-riskitekijöiden määrä (0–1) ja matalampi Ann Arbor –levinneisyys (I-II). Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokan perusteella glofitamabi-GemOx-ryhmän potilaat olivat kuitenkin vertailuhoitoryhmää huonompikuntoisia.

Glofitamabi-GemOx-hoidolla saavutettiin STARGLO-tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiselossaoloaika R-GemOx-hoitoon verrattuna. Kokonaiselossaoloajan mediaanit olivat glofitamabi-GemOx-hoidolla R-GemOx-hoitoa pidemmät sekä ensisijaisessa (ei saavutettu vs. 9,0 kk) että päivitettyssä analyysissä (25,5 kk vs. 12,9 kk). Myös erot elossaoloajassa ennen taudin etenemistä olivat tilastollisesti merkitsevät ja mediaanit olivat tämän muuttujan osalta glofitamabi-GemOx-hoidolla R-GemOx-hoitoa pidemmät sekä ensisijaisen (12,1 kk vs. 3,3 kk) että päivitetyn analyysin (13,8 kk vs. 3,6 kk) osalta. Kokonaisvasteen sekä täydellisen vasteen saavutti suurempi osuus glofitamabi-GemOx-haaran potilaista R-GemOx-haaraan verrattuna. Glofitamabi-GemOx-hoidon kliininen teho on Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tässä hankalahoitosisä potilasryhmässä hyvä ja ero R-GemOx-hoitoon verrattuna huomattava.

STARGLO-tutkimuksen asetelmasta on huomioitavaa, että potilas saattoi osallistua tutkimukseen, mikäli potilaan ensimmäinen hoitolinja oli epäonnistunut ja potilas ei soveltunut ASCT-hoidolle tai mikäli potilaan kaksi (tai enemmän) aiempaa hoitolinjaa olivat epäonnistuneet. Siten jälkimmäiselle potilasryhmälle ASCT-voisi olla soveltuva joiltakin osin, toisin kuin mitä hoitoidikaatiossa on määritelty. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan nämä potilaat ovat kuitenkin harvinaisia, sillä solunsalpaajille hoitoon reagoimaton lymfooma pysyy pääsääntöisesti sellaisena hoitolinjan vaihdoksesta huolimatta. Tutkimukseen pääsivät myös ainakin osassa tutkimusmaita potilaat, jotka kieltäytyivät ASCT-hoidosta.

Lisäksi EPAR:ssa nostettiin esiin, että STARGLO-tutkimuksessa R-GemOx-hoidon syklivälinä oli kolme viikkoa, vaikka kahden viikon syklivälin nähtiin olevan tyypillisempi hyväkuntoisempien potilaiden tapauksessa. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan kahden viikon sykli on tyypillinen myös Suomessa, kuten pääosin muuallakin kirjallisuuden mukaan (24). Kolmen viikon jaksotus on ollut käytössä lähinnä tutkimuksissa, joissa toiseen haaraan on yhdistetty vielä jokin lisälääke, kuten PolarGo-tutkimuksessa polatutsumabi-vedotiini (25). Huolena pitkään sykliväliin liittyen on esitetty, että R-GemOx-ryhmän potilaita on voitu alihoitaa STARGLO-tutkimuksessa turhaan. Glofitamabi-GemOx-hoidossa kolmen viikon sykliväli on ollut perustellumpaa ja eriävä hoitosykli olisi ollut avoimessa STARGLO-

tutkimuksessa mahdollinen. Mahdolliseen alihoitoon voi viitata myös R-GemOx-haaran kirjallisuutta matalammat OS-tulokset ja vasteosuudet. Esimerkkinä tästä on vuonna 2007 julkaistu tutkimus, jossa neljän R-GemOx-hoitosyklin jälkeen 83 % potilaista sai vasteen ja yhteensä 50 % saavutti täydellisen vasteen (26). Kahden vuoden kohdalla potilaiden elossaolo-osuus oli 66 % ja tapahtumavapaiden potilaiden osuus 43 % (26). Tuoreemmassa, tosielämän aineistoon perustuvassa artikkelissa, 33 % potilaista saavutti täydellisen vasteen, mediaani etenemisvapaa elossaoloaika oli viisi kuukautta ja kokonaiselossaoloaika kymmenen kuukautta (24). Tämä on varsin lähellä STARGLO-tutkimuksen R-GemOx-haaran tuloksia, joten glofitamabi-GemOx-hoidon tuloksia voidaan pitää kuitenkin vertailuhaaran syklityksestä huolimatta merkittävinä.

Alaryhmäanalyyseissä ilmeni viitteitä siitä, että valkoihoiset, eurooppalaiset ja pohjoisamerikkalaiset eivät hyötyisi glofitamabi-GemOx-hoidosta yhtä paljon kuin muut potilasjoukot. Tämän arvioidaan EPAR:ssa johtuvan potilaiden lähtötilanteen ominaispiirteiden ja sairauden tilan eroista (eurooppalaiset ovat potilasryhmänä vanhempia ja saaneet aiemmin CAR-T-hoitoa) sekä saatavilla olevista toimivista hidoista. Erojen arvellaan siten selittyvän maantieteellisten asuinpaikkojen eroilla, ei niinkään etnisyydellä ja eurooppalaisen potilaspopulaation tulosten pitäisi todellisuudessa olla verrattavissa ITT-potilaspopulaation tuloksiin.

R-GemOx-vertailuhoidon lisäksi glofitamabi-GemOx-hoitoa vertailtiin epäsuorasti CAR-T- ja Pola-BR-hoitoihin. Glofitamabi-GemOx-, Axi-Cel- ja Tisa-Cel-hoitojen tutkimuksissa oli potilasryhmien välillä niin merkittäviä eroja, että myyntiluvan haltija suoritti vertailut naiiveina epäsuorina vertailuina. Fimean arviointiryhmä lisäsi vertailuihin myös hiljattain Palkon myönteisen suosituksen saaneen Liso-Cel-hoidon sekä kliinisessä käytössä olevan Pola-BR-hoidon. Tutkimusten toteutustavasta ja eroista johtuen vertailuissa oli runsaasti epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä, mutta glofitamabi-GemOx-hoidon teho ei vaikuttaisi tulosten perusteella olevan CAR-T-hoitoja merkittävästi heikompi myöhäisemmissä hoitolinjoissa. Toisen linjan CAR-T-hoitojen tulokset ovat kuitenkin naiivien epäsuorien vertailujen perusteella glofitamabi-GemOx-hoitoa parempia. Pola-BR-hoidon osalta glofitamabi-GemOx-hoito on tutkimustuloksiltaan hieman parempi naiivin vertailun perusteella.

Turvallisuuden arvioinnin osalta mukaan otettiin STARGLO-tutkimuksen kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen glofitamabia tai R-GemOx-hoitoa. Glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla ilmeni R-GemOx-hoitoa saaneisiin verrattuna useammin vaikeita, henkeä uhkaavia, vakavia sekä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia. Myös hoitoon liittyvien haittatapahtumien osalta erot ryhmien välillä olivat samankaltaisia. Yksi huomattava haittatapahtuma erojen taustalla on sytokiinioireyhtymä, joita glofitamabi-GemOx-ryhmässä ilmeni 44 %:lla potilaista ja joka oli 20 %:lla potilaista vakava. Toisena erityisen mielenkiinnon kohteena olevana haittatapahtumana olivat vähintään 2. asteen neurologiset haittatapahtumat, joita ilmeni 30 %:lla glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneista. Sairauden eteneminen hoidon aikana oli yleisin syy kuolemaan hoidon aikana. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan esitetyt erot ovat vaikutusmekanismin perusteella odotettuja ja koska kyseisiä haittoja tavataan jo useilla nykyisin käytössä olevilla lymfoomäläkityksillä, ne ovat hoitaville lääkäreille tuttuja. Kyseiset haitat ovat myös ohimeneviä.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa glofitamabi-GemOx-hoitoa verrataan R-GemOx-hoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 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 10**.

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin raja	
Väestö	Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta tarkemmin määrittelemätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL NOS) sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät sovellu saamaan autologista kantasolusiirtoa (ASCT)
Arvioitava lääkehoito	Glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa (glofitamabi-GemOx)
Vertailuhoito	Rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini (R-GemOx)
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, laatupainotetut elinvuodet (QALY) ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	60 vuotta
Mallin syklin pituus	Yksi viikko
Glofitamabi-GemOx-hoidon tulosten ekstrapolointi	STARGLO-tutkimuksen tuloksiin sovitettut mallit
R-GemOx-hoidon tulosten ekstrapolointi	STARGLO-tutkimuksen tuloksiin sovitettut mallit
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi ja skenaarioanalyysit

4.1.1 Vertailuhoidot

Myyntiluvan haltija valitsi mallin vertailuhoidoksi R-GemOx-hoidon nykyhoitokäytäntöön ja saatavilla olevaan dataan perustuen. Myyntiluvan haltija ei verrannut glofitamabi-GemOx-hoitoa CAR-T-hoitoihin (Axi-Cel, Tisa-Cel ja Liso-Cel) tai muihin suomalaisessa hoitosuosituksessa mainittuihin hoitoihin kustannusutiliteettianalyysissään. Vertailuhoidon lääkkeiden annostelu on esitetty **taulukossa 11**.

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan mallin vertailuhoidon annostelu.

Vertailuhoito	Annostelu
Rituksimabi	375 mg/m ² i.v. päivänä 1 joka hoitosykliissä, syklin pituus 21 vrk.
Gemsitabiini	1000 mg/m ² i.v. infuusio päivänä 1 joka hoitosykliissä, syklin pituus 21 vrk.
Oksaliplatiini	100 mg/m ² i.v. infuusio päivänä 1 joka hoitosykliissä, syklin pituus 21 vrk.

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen ositettu elinaikamalli (partitioned survival model). Malli pohjautui STARGLO-tutkimuksen julkaisuun (tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024) (12). Perusanalyysissä mallin syklin pituus oli yksi viikko ja eliniän aikahorisontti oli 60 vuotta perustuen STARGLO-tutkimuksen nuorimman osallistujan ikään (22 vuotta). Puolisyyklikorjausta sovellettiin kustannuksiin ja laatu-painotettuihin elinvuosiin (QALY) joka syklillä. Kustannusten ja terveyshyötyjen osalta mallissa käytettiin kolmen prosentin diskonttokorkoa.

Mallissa kaikki potilaat aloittivat tilasta, jossa tauti ei ollut edennyt (PFS-tila, progression-free state) ja pystyivät siirtymään siitä taudin etenemisen jälkeiseen tilaan (PPS-tila, post-progression state) tai kuoleman tilaan millä tahansa syklin hetkellä. Myyntiluvan haltija käytti mallissaan oletusta kolmen vuoden kohdalla tapahtuvasta pitkäaikaisesta remissiosta. Remission saavuttaneiden potilaiden oletettiin pysyvän PFS-tilassa eikä heidän oletettu käyttävän terveydenhuollon resursseja sairautensa hoitoon. Lisäksi remission saavuttaneiden potilaiden utiliteettitaso ja kuolemanriskin oletettiin olevan lähes sama valtaväestön kanssa. Oletus pitkäaikaisesta remissiosta oli mallissa riippumaton potilaan saamasta hoidosta. **Kuvioissa 7 ja 8** on kuvattu potilaiden eteneminen myyntiluvan haltijan perusanalyysissä eri tilojen välillä.



KUVIO POISTETTU

Kuvio 7. Glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden siirtyminen mallin tilojen välillä myyntiluvan haltijan mallin perusanalyysissä (lähde: myyntiluvan haltijan materiaali).



KUVIO POISTETTU

Kuvio 8. R-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden siirtyminen mallin tilojen välillä myyntiluvan haltijan mallin perusanalyysissä (lähde: myyntiluvan haltijan materiaali).

4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa potilaiden osuudet eri ajanhetkillä on johdettu satunnaistetun faasin III STARGLO-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyristä (tiedonkeruun katkaisu 16.2.2024), jonka kokonaiselossaoloajan seuranta-aika oli 22,5 kuukautta glofitamabi-GemOx-hoidolle ja 19,7 kuukautta R-GemOx-hoidolle. Ekstrapolointi

toteutettiin mallissa sovittamalla useita parametrisia jakaumia tutkimuksen havaintoihin. Parametrinen jakauma valittiin tilastollisin, visuaalisin ja kliinisin perustein. Tilastollisina menetelminä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). Testattuja parametrisia jakaumia olivat eksponentiaalinen, gamma-, yleistetty gamma-, Gompertz-, log-logistinen, log-normaali- ja Weibull-jakaumat. Valittuja sovitteita käytettiin koko mallinnuksen ajalta, eikä tutkimuksesta saatuja havaintoaineistoja hyödynnetty mallinnuksessa suoraan. Lisäksi myyntiluvan haltija kokeili splinimallin sovittamista aineistoon.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloaika oli STARGLO-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja ja myyntiluvan haltijan mallissa potilaiden OS-tulokset perustuvat STARGLO-tutkimuksessa havaittuihin tuloksiin. Mallissa molemmille hoitohaaroille sovitettiin parametriset jakaumat itsenäisesti. Myyntiluvan haltija valitsi molemmille hoitohaaroille [REDACTED] jakauman ekstrapolointiin. OS-jakaumien eroja ja muita tuloksia on esitetty **liitteessä 9**. Mallissa remission saavuttaneiden potilaiden kuolleisuus oletettiin lähes samaksi valtaväestön kuolleisuuden kanssa. Mahdolliset liitännäissairaudet huomioitiin lisäämällä kuolleisuuteen standardoitu kuolleisuusaste (SMR, standardized mortality rate), joka oli perusanalyysissä 1,09.

STARGLO-tutkimuksen glofitamabi-GemOx-haarassa potilaiden OS-mediaani oli 25,5 kuukautta (95 %:n LV: 18,3–NE kk) ja R-GemOx-haarassa 12,9 kuukautta (95 %:n LV: 7,9–18,5 kk). Mallin perusanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden OS-mediaani oli [REDACTED] kuukautta ja R-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden [REDACTED] kuukautta. Kuitenkin mallissa glofitamabi-GemOx-hoidolla potilaiden kokonaiselossaoloajan keskiarvo oli [REDACTED] kuukautta ja R-GemOx-hoitoa saaneilla potilailla [REDACTED] kuukautta, mikä viittaa siihen, että osalla potilaista kokonaiselossaoloaika on [REDACTED].

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä perustui STARGLO-tutkimuksen PFS-tuloksiin. Molemmille hoitohaaroille sovitettiin parametriset jakaumat itsenäisesti. Myyntiluvan haltija valitsi perusanalyysissään molemmille hoitohaaroille [REDACTED] jakauman. PFS-jakaumien eroja on esitetty **liitteessä 9**. Kolmen vuoden kohdalla remission saavuttaneiden potilaiden oletettiin pysyvän PFS-tilassa mallissa eikä siirtyvän PPS-tilaan.

STARGLO-tutkimuksessa glofitamabi-GemOx-haarassa potilaiden PFS-mediaani oli 13,8 kuukautta (95 %:n LV: 8,7–20,5 kk) ja R-GemOx-haarassa 3,6 kuukautta (95 %:n LV: 2,5–7,1 kk). Mallin perusanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla potilailla PFS-mediaani oli noin [REDACTED] kuukautta ja R-GemOx-hoitoa saaneilla potilailla noin [REDACTED] kuukautta. Kuitenkin mallin PFS:n keskiarvo oli glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla [REDACTED] kuukautta ja R-GemOx-hoitoa saaneilla potilailla [REDACTED] kuukautta.

Aika hoidon lopettamiseen (TTOT) ja jatkohoidot

Mallissa hoitojen kestot saatiin STARGLO-tutkimuksesta ja mallinnettiin hoidon lopettamiseen kuluvan ajan (TTOT) Kaplan-Meier-kuvaajasta (**liite 9**). TTOT-kuvaajaa ei ekstrapoloitu mallissa, sillä TTOT-aineiston keruu oli päättynyt. PFS-tilassa potilaat saattoivat saada tai olla ilman hoitoa. Edenneen taudin tilassa potilaiden oletettiin saavan seuraavan hoitolinjan hoitoa. Annetut jatkohoidot, niiden kestot ja niitä saavien potilaiden osuudet

perustuivat mallissa STARGLO-tutkimukseen. Hoitojen kestot mallissa on esitetty **taulukossa 12**.

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan mallin perusanalyysin hoitojen kestot ja osuus potilaista hoidossa.

	Glofitamabi-GemOx			R-GemOx		
	Glofitamabi	Gemsitabiini	Oksaliplatiini	Rituksimabi	Gemsitabiini	Oksaliplatiini
Hoidon kesto						
Mediaani, sykliä	■	■	■	■	■	■
Keskiarvo, sykliä	■	■	■	■	■	■
Mediaani, kk	■	■	■	■	■	■
Keskiarvo, kk	■	■	■	■	■	■
Potilaiden osuus hoidossa, %						
0 kk	■	■	■	■	■	■
6 kk	■	■	■	■	■	■
12 kk	■	■	■	■	■	■

4.1.4 Mallissa huomioitavat haattatapahtumat

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin vähintään 3. asteen hoitoon liittyvät haattatapahtumat, joita ilmeni STARGLO-tutkimuksessa vähintään 1 %:lla potilaista. Mallissa STARGLO-tutkimuksessa ilmenneiden haattatapahtumien avulla laskettiin viikoittainen todennäköisyys haattatapahtuman ilmenemiselle hoidon aikana (**liite 10**). Haattatapahtumien vaikutusta elämänlaatuun ei mallinnettu, vaan niiden oletettiin sisältyvän STARGLO-tutkimuksessa mitattuihin EQ-5D-5L-mittarin tuloksiin.

4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Kustannusvaikuttavuusmallin utiliteettiarvot perustuvat STARGLO-tutkimukseen, jossa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EQ-5D-5L-mittarilla. Elämänlaatumittarin tuloksista estimoituihin kolme utiliteettia malliin: PFS-tila hoidon aikana, PFS-tila ilman hoitoa ja PPS-tila. EQ-5D-5L:n tulokset muutettiin EQ-5D-3L-asteikolle julkaisun (27) avulla ja edelleen utiliteettiarvoiksi isobritannialaista tariffia käyttäen. Utiliteettiarvot olivat samat molemmille hoitoaaroille mallissa (**taulukko 13**). STARGLO-tutkimuksen ITT-populaation vastausprosentit elämänlaatuselvitykseen on esitetty **liitteessä 11**.

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt utiliteettiarvot.

Mallin sairaudentila	Utiliteettiarvo	Keskivirhe (SE)
PFS-tila – hoidon aikana	■	■
PFS-tila – ilman hoitoa	■	■
PPS-tila	■	■

PFS-tila: tila ennen taudin etenemistä; **PPS-tila:** tila taudin etenemisen jälkeen

Sairauden tilan lisäksi myös ikä vaikutti potilaiden elämänlaatuun mallissa; nousevan iän mallinnettiin vaikuttavan elämänlaatuun alentavasti. Remission saavuttaneiden potilaiden elämänlaadun oletettiin mallissa olevan lähes samalla tasolla yleisen väestön elämänlaadun kanssa. Näiden potilaiden elämänlaatuun lisättiin elämänlaadun korjauskerroin, joka huomioi remissiossa olevien potilaiden mahdollisten liittämissairauksien aiheuttamat disutiliteetit. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä viikoittaisiin ikäpainotettuihin utiliteetteihin huomioitu korjauskerroin oli ■ (noin ■ %) verrattuna yleiseen väestön ikäkorjattuun utiliteettiin.

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä haittavaikutusten ja seurannan kustannukset potilaiden ollessa PFS-tilassa. PPS-tilassa olevien potilaiden osalta huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset jatkohoidoille, seuranta- ja saattohoitokustannukset sekä kertakustannukset etenemiselle. Kustannukset arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Lääkkeiden kustannukset on esitetty tammikuun 2025 hintatasossa ja muut kustannukset vuoden 2024 hintatasossa.

Lääke- ja annostelukustannukset

Lääkkeiden kustannuksissa huomioitiin arvioitavan hoidon, vertailuvalmisteiden ja esilääkityksen kustannukset. Sairaalavalmisteista käytettiin verotonta tukkuhintaa ja pakkausyhdistelmiltään edullisinta vaihtoehtoa. Perusanalyysissä ei hyödynnetty ylijäävän lääkemäärän käyttöä muiden potilaiden hoidossa.

Valmisteyhteenvedon mukaisesti glofitamabia annosteltiin nousevan annosteluohjelman mukaan ensimmäisen hoitosyklin 8. päivänä 2,5 mg ja 15. päivänä 10 mg, minkä jälkeen lääkettä annosteltiin 30 mg hoitosyklien 2–12 ensimmäisenä päivänä. Yhden 10 mg injektiopullon hinta oli 3 096 euroa, jolloin glofitamabin hoitosyklikohtainen kustannus toisesta hoitosyklistä eteenpäin oli 9 288 euroa. Glofitamabin kohdalla huomioitiin myös esilääkityksenä käytetyn obinututsumabin kerta-annos 1000 mg, jonka kustannus oli 2 227 euroa. Vertailtavien hoitojen lääkkeiden yksikkökustannukset on esitetty tarkemmin liitteessä 12.

Arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon annostelu mallissa perustui STARGLO-tutkimukseen. Perusanalyysissä lääkkeiden annostelu laskettiin STARGLO-tutkimuksen turvallisuuspopulaation potilaan painon (68,8 kg) tai pinta-alan (1,76 m²) sekä protokollan mukaisen annostelusuunnitelman mukaan. Annostelukustannukset saatiin Fimean aiemmasta glofitamabin arviointiraportista (9) ja HUS:n palveluhinnastosta (28). Ensimmäisen hoitosyklin annostelukustannuksena mallissa oli 866,80 euroa ja seuraavien hoitosyklien 138,48 euroa. Syklikohtaiset kustannukset hoidoille perustuivat mallissa annostelukustannuksiin ja TTOT-Kaplan-Meier-käyriin.

Seurantakustannukset

Seurantakustannukset jaettiin mallissa mallin tilojen ja potilaan hoidossa olemisen mukaan. Kustannukset sisälsivät sairauden tilaa vastaavat hoitorutiiniin kuuluvat seurantakäynnit ja -toimenpiteet, kuten laboratoriotoimenpiteet ja erilaiset kuvantamiset. Mallissa käytetyt viikoittaiset seurantakustannukset on kuvattu **taulukossa 14**. Mallissa PPS-tilan seurantakustannusten oletettiin olevan PFS-tilan hoidon aikana ja ilman hoitoa olevien kustannusten keskiarvo. Potilaille, joilla sairaus eteni, kertyi mallissa etenemisen seurauksena kertaluontoinen kustannus. Seurantakustannusten erittely ja resurssien käyttö on kuvattu tarkemmin **liitteessä 12**.

Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt viikoittaiset seurantakustannukset.

Mallin sairaudentila	Viikoittainen kustannus per potilas (€)
PFS-tila – hoidon aikana	■
PFS-tila – ilman hoitoa	■
PPS-tila	■

PFS-tila: tila ennen taudin etenemistä; **PPS-tila:** tila taudin etenemisen jälkeen

Jatkohoitojen kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallissa jatkohoitojen osuudet ja kestot perustuivat STARGLO-tutkimukseen. Mallissa käytettyjen jatkohoitojen lääkkeiden yksikkökustannukset ja niitä saavien potilaiden osuudet on kuvattu **liitteessä 12**. Jos tutkimuksessa käytetty jatkoahoito ei ollut markkinoilla Suomessa, sen kustannusta ei huomioitu mallissa.

Haittatapahtumien kustannukset

Haittatapahtumien kustannukset ja niiden ilmaantuvuus perustuivat glofitamabin aiempaan arviointiraporttiin (9). Mallissa Glofitamabi-GemOx-hoitoa saavilla potilailla haittatapahtumien kokonaiskustannus oli ■ euroa viikossa ja R-GemOx-hoitoa saavilla ■ euroa viikossa. Merkittävimpien haittatapahtumien ilmaantuvuudet ja viikoittaiset kustannukset potilasta kohti on esitetty **liitteissä 10 ja 12**.

Terminaalihoidon kustannukset

Terminaalihoidon kertakustannus oli mallissa 13 584,96 euroa ja se perustui Fimean Kymriah- ja Tecartus-arviointiraportteihin (29,30). Kustannus muutettiin vuoden 2024 hintatasoon.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 15** ja diskonttaamattomat tulokset löytyvät **liitteestä 13**. Perusanalyysin tulosten mukaan glofitamabi-GemOx-hoito tuottaisi ■ lisäelinvuotta ja ■ laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin R-GemOx-hoito. Kustannuksiltaan glofitamabi-GemOx-hoito on julkisen tukkuhinnan perusteella ■ euroa R-GemOx-hoitoa kalliimpi ja sen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 23 600 €/QALY. Tarkemmat erittelyt kustannuksista ja terveysvaikutuksista on esitetty **taulukoissa 16 ja 17**.

Taulukko 15. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Glofitamabi-GemOx	■	■	■	-	-	-	-
R-GemOx	■	■	■	■	■	■	23 592

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia terveysvaikutuksista.

Terveysvaikutus	Glofitamabi-GemOx	R-GemOx	Erotus
Tila ennen taudin etenemistä (PFS-tila)			
Elinvuodet	■	■	■
QALY	■	■	■
Tila taudin etenemisen jälkeen (PPS-tila)			
Elinvuodet	■	■	■
QALY	■	■	■

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta 3 %:n diskonttokorolla diskontattuna.

Kustannus (€)	Glofitamabi-GemOx	R-GemOx	Erotus
Tila ennen taudin etenemistä (PFS-tila)			
Hoidon kustannus	■	■	■
Diagnosointi	■	■	■
Lääkkeen annostelu	■	■	■
Haittatapahtumat	■	■	■
Seuranta	■	■	■
PFS-tila yhteensä, keskiarvo	■	■	■
Tila taudin etenemisen jälkeen (PPS-tila)			
Seuranta	■	■	■
Jatkohoidot	■	■	■
PPS-tila yhteensä, keskiarvo	■	■	■
Terminaalivaihe			
Terminaali- / palliatiivinen hoito	■	■	■
Kokonaiskustannukset			
Yhteensä	■	■	■

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Skenaarioanalyysissä tutkittiin malliin valittujen parametrien, kuten diskonttokoron, utiliteetin, pitkän ajan remission ja kuolleisuuden vaikutuksia tuloksiin. Toteutettujen skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti oletukselle pitkäaikaisesta remissiosta, utiliteettien valinnalle ja käytetylle diskonttokorolle. Näillä valinnoilla herkkyysanalyysin ICER vaihteli välillä 15 000–39 000 €/QALY. Tarkemmat tulokset myyntiluvan haltijan toteuttamista skenaarioista on esitetty **liitteessä 14**.

Deterministisessä herkkyysanalyysissä tarkasteltiin mallin herkkyyttä PFS:n ja OS:n ekstrapolointiin käytettyjen jakaumien ja viikoittaisten seurantakustannusten määrän osalta. Myyntiluvan haltijan esittämien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella mallin tulokset (€/QALY) olivat herkkiä joidenkin jakaumien osalta PFS- ja OS-tulosten ekstrapoloinnissa. Yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty **liitteessä 14**.

Myyntiluvan haltija tarkasteli mallin keskeisimpiin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisella herkkyysanalyysillä. Näissä glofitamabi-yhdistelmähoidon keskimääräisiksi kustannuksiksi saatiin [] euroa ja laatupainotettujen lisäelinvuosien määräksi [] QALY:a. R-GemOx-hoidolle tulokset olivat [] euroa ja [] laatupainotettua lisäelinvuotta. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on raportoitu **liitteessä 14**.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoidon ICER oli 23 600 €/QALY R-GemOx-hoitoon verrattuna. Mallin keskeisimmät epävarmuustekijät liittyivät potilaiden mahdolliseen pitkäaikaiseen remissioon, sen saavuttavien potilaiden osuuksiin ja remissioon liittyviin oletuksiin. Fimean arviointiryhmän mukaan oletus DLBCL-potilaiden mahdollisuudesta saavuttaa pitkäaikainen remissio nykyhoidoilla on hyväksyttävä, mutta remission saavuttavien potilaiden osuuteen ja remission kestoon liittyy epävarmuutta johtuen mallin lyhyestä seuranta-ajasta (20,7 kuukautta).

Mallissa myyntiluvan haltijan perusanalyysissä [] PFS-jakaumalla kolmen vuoden kohdalla noin [] % glofitamabi-yhdistelmähoidoa saavista potilaista oli edelleen PFS-tilassa ja heidän oletettiin siirtyvän pitkäaikaiseen remissioon. Mallin oletus noin [] % parantuneista potilaista on mahdollisesti liian optimistinen, sillä kaksoisspesifisten lääkeaineiden päivitettyissä tuloksissa kolmen vuoden kohdalla pitkäaikaisen remission on saavuttanut noin 20–25 % kaikista arvioitua hoitoa saaneista potilaista (31–33). Fimean arviointiryhmän mukaan [] % potilaista on kuitenkin mahdollinen, sillä glofitamabi-yhdistelmähoidon päivitetyn analyysin tulokset ovat glofitamabi-monoterapiaa paremmat (34).

Mallissa R-GemOx-haaran potilaista [] % saavutti pitkäkestoisen remission. Fimean arviointiryhmän mukaan malli mahdollisesti aliarvioi R-GemOx-hoidon tehoa. Tuoreessa julkaisussa (35) on tarkasteltu potilasjoukkoa, joka oli saanut R-GemOx-hoitoa ilman etenemistä kantasolusiirtoon tai CAR-T-terapiaan ja tästä potilasjoukosta kolmen vuoden kohdalla ilman lymfooman uusiutumista (event-free survival, EFS) oli noin 10 %. Tähän perustuen Fimean ensimmäisessä skenaariossa R-GemOx-hoidon PFS-jakaumaksi

muutettiin [REDACTED] jakauma, jolla remissioon siirtyvien potilaiden osuus on noin [REDACTED] %. [REDACTED] jakauma oli myös tilastollisesti paras jakauma R-GemOx-hoidolle.

Pitkäaikaiseen remission siirtyneiden potilaiden elämänlaadun oletettiin olevan mallissa hoitoon ja sairauteen liittyvien liitännäissairauksien takia noin [REDACTED] % (36) huonompi valtaväestöön verrattuna. Lisäksi remission saavuttaneiden potilaiden kuolleisuus oletettiin mallissa lähes samaksi kuin valtaväestön, tosin kuolleisuuteen lisättiin 9 %:n lisä (37) liitännäissairauksien takia. Fimean arviointiryhmän mukaan [REDACTED] %:n elämänlaatu vähennys voi yliarvioida potilaiden elämänlaadun ja toisaalta 9 %:n kuolleisuuslisä voi yliarvioida potilaiden elossaoloajan, sillä arvioinnin potilaat ovat saaneet raskaita hoitoja ja autologiseen kantasolusiirtoon soveltumattomuus voi viitata usealla tutkittavalla myös yleiskunnon heikentyneeseen tilaan ja sairauksiin, jotka estävät kantasolusiirron, heikentävät elämänlaatua ja aiheuttavat ylimääräistä kuolleisuutta. Fimean kliininen asiantuntija arvioi, että 10 % alennuskerroin elämänlaatuun olisi lähempänä näiden potilaiden todellista elämänlaatua verrattuna valtaväestöön. Lisäksi myyntiluvan haltija on käyttänyt 10 % alennuskerrointa glofitamabi-monoterapian hakemuksessaan Iso-Britannian NICE:lle (38). Kuolleisuuslisän osalta Fimean arviointiryhmä pitää 41 % kuolleisuusastetta (39) todenmukaisempana samoista, yllä mainituista syistä johtuen. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan aiemmat raskaat hoidot ja yleiskunnon heikentyminen todennäköisesti lisäävät kuolemanriskiä verrattuna valtaväestöön. Fimean ensimmäiseen skenaarioon remission saavuttaneiden potilaiden elämänlaatuksiksi muutettiin 10 % ja kuolleisuuslisäksi 41 %.

Päivitetyssä STARGLO-tutkimuksen analyysissä huomataan, että 89 % potilaista, jotka olivat saavuttaneet täydellisen vasteen hoidon lopussa, olivat edelleen remissiossa vuoden kuluttua hoidon loppumisesta (40). Päivitettyjen tulosten perusteella voidaan olettaa, että osa potilaista saavuttaa pitkäaikaisen remission, mutta sen kestoon liittyy epävarmuutta. Tämän takia Fimean arviointiryhmä testasi toisessa skenaarioanalyysissään tilannetta, jossa remissio-oletus ei ole voimassa. Potilaiden PFS-jakaumaksi laitettiin kuitenkin myyntiluvan haltijan mallissa optimistisin [REDACTED] jakauma, koska on oletettavaa, että osa potilaista saa hoidolla pitkäkestoisen vasteen. [REDACTED] jakauma oli tilastollisesti tarkasteltuna soveltuva mallintamaan glofitamabi-GemOx-hoitoa mutta R-GemOx-hoidon mallintamisessa se ei tulosten perusteella olisi soveltuvin. Skenaariossa [REDACTED] jakaumalla glofitamabi-GemOx-haaran potilaista kolmen vuoden kohdalla noin [REDACTED] % potilaista on PFS-tilassa. R-GemOx-haarassa vastaava luku on noin [REDACTED] %.

4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 18**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 18. Fimean skenaarioanalyysissä ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
Skenaario 1		
R-GemOx-hoidon PFS-jakauma ja remission saavuttaneiden potilaiden elämänlaatu- ja kuolleisuusaste	R-GemOx-hoidolla [] PFS-jakauma; elämänlaatukerroin [] % ja kuolleisuusaste 9 %	R-GemOx-hoidolla [] jakauma; elämänlaatukerroin 10 % ja kuolleisuusaste 41 %.
Skenaario 2		
Remissio-oletus ja arvioitujen hoitojen PFS-jakauma	Pitkäaikainen remissio, jos potilas kolmen vuoden kohdalla edelleen PFS-tilassa. Arvioitujen hoitojen PFS-jakaumana []	Ei oletusta kolmen vuoden kohdalla tapahtuvasta remissiosta mutta arvioitujen hoitojen PFS-jakaumana optimistisin []

PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä, **R-GemOx:** rituksimabi-gemsitabiini-oksaliplatiini

4.4.1 Fimean skenaarioanalyysien tulokset

Fimean skenaarioanalyysien tulokset (**taulukko 19**) ovat keskenään hyvin samansuuntaisia (ICER 36 500 €/QALY vs. 34 800 €/QALY) mutta eroavat myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuloksesta (23 600 €/QALY). Fimean skenaarioanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoidolla saavutettiin [] laatupainotettua elinvuotta vähemmän kuin myyntiluvan haltijan mallissa. Vastaavasti R-GemOx-hoidolla ero oli [] laatupainotettua elinvuotta vähemmän. Skenaarioanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoidon kokonaiskustannus oli hyvin lähellä myyntiluvan haltijan perusanalyysin kokonaiskustannusta mutta R-GemOx-hoidon kohdalla Fimean skenaarioanalyysissä kokonaiskustannus oli [] euroa pienempi kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä, mikä johtaa korkeampaan ICER:iin tuloksissa.

Taulukko 19. Fimean skenaarioanalyysien tulokset.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Skenaario 1							
Glofitamabi-GemOx	[]	[]	[]	-	-	-	-
R-GemOx	[]	[]	[]	[]	[]	[]	36 502
Skenaario 2							
Glofitamabi-GemOx	[]	[]	[]	-	-	-	-
R-GemOx	[]	[]	[]	[]	[]	[]	34 790

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **LY:** elinvuosi (life year), **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabi-gemsitabiini-oksaliplatiini

4.5 Pohdinta

Glofitamabi-GemOx-hoidon kustannusvaikuttavuutta arvioitiin ositetulla elinaikamallilla, joka pohjautui faasin III STARGLO-tutkimukseen, ja jossa vertailuhoitona oli R-GemOx-hoito.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä kolme vuotta PFS-tilassa olleiden potilaiden oletettiin saavuttavan pitkäaikaisen remission, jossa potilaiden sairaus ei enää edennyt ja heidän sairautensa hoito ei kerryttänyt kustannuksia. Remission saavuttaneiden potilaiden kuolleisuuden ja elämänlaadun oletettiin olevan lähellä valtaväestön arvoja. Fimean arviointiryhmän mukaan nykyisillä kansallisessa hoitosuosituksessa mainituilla hoitovaihtoehtojilla uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta DLBCL:aa sairastavien potilaiden on mahdollista saavuttaa pitkäaikainen remissio. Myyntiluvan haltijan analyysi perustui kuitenkin 20,7 kuukauden seuranta-aikaan, jolloin oletuksiin kolmen vuoden kohdalla tapahtuvasta remissiosta ja sen saavuttavien potilaiden osuuksista sekä muihin remissioon liittyviin oletuksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Fimean arviointiryhmä testasi skenaarioanalyysissään näiden epävarmuutta aiheuttavien tekijöiden muutosten vaikutusta glofitamabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuuteen. Fimean skenaarioanalyysissä glofitamabi-GemOx-hoidon ICER oli 34 800–36 500 €/QALY verrattuna R-GemOx-hoitoon, mikä on enemmän kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysin 23 600 €/QALY. Näiden tulosten perusteella voidaan arvioida, että mallin tulokset ovat hyvin riippuvaisia oletuksesta kolmen vuoden kohdalla tapahtuvasta pitkäaikaisesta remissiosta, sen saavuttavien potilaiden osuuksista ja muista remissioon liittyvistä oletuksista.

Indikaation mukaisesti glofitamabi-GemOx-hoitoa käytettäisiin uusiutunutta tai hoidolle reagoimatonta tarkemmin määrittelemätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät voi saada autologista kantasolusiirtoa. Tämän lisäksi myyntiluvan haltijan mukaan glofitamabin yhdistelmähoidoa voisivat käyttää potilaat, jotka eivät pysty saamaan CAR-T-hoitoa tai eivät sitä jostain muusta syystä sitä päädy saamaan. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan glofitamabi-GemOx-hoidolle relevantteja vertailuhaitoja immunokemoterapian lisäksi Suomen hoitokäytännön mukaan olisivat olleet myös CAR-T-hoidot. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan immunokemoterapian rooli on hyväkuntoisilla potilailla hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n hoidossa nykyään usein palliatiivinen.

Toinen epävarmuuden lähde kustannusvaikuttavuusanalyysissä olikin mallin vertailuhaito. STARGLO-tutkimuksessa R-GemOx-potilaat saivat hoitoa kolmen viikon sykleissä, vaikka yleisen hoitokäytännön mukaan kahden viikon sykli on suositeltavampi. Tämän mahdollisen alihoitamisen takia R-GemOx-hoitoharan tulokset mallissa voivat olla liian alhaiset ja todellinen glofitamabi-GemOx-hoidon ICER korkeampi verrattuna R-GemOx-hoitoon. Lisäksi myyntiluvan haltija ei verrannut glofitamabi-GemOx-hoitoa CAR-T-hoitoihin, tai muihin lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa mainittuihin hoitoihin kustannusutiliteettianalyysissään, jolloin glofitamabi-GemOx-hoidon todelliseen kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön arvion glofitamabi-yhdistelmähoidon potilasmääräennusteesta sekä kustannuslaskelmasta. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti Fimealle hintavertailun, jossa glofitamabi-GemOx-hoitoa verrataan R-GemOx- ja CAR-T-hoitoihin (Axi-Cel ja Tisa-Cel). Fimean arviointiryhmä laski glofitamabi-GemOx-hoidon budjettivaikutuksen myyntiluvan haltijalta saatujen tietojen perusteella.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan budjettilaskelmassa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset. Kustannusten arvioinnissa käytettyjen potilaiden ominaisuudet perustuvat STARGLO-tutkimuksen keskiarvoihin. Annostelukustannukset olivat samat kuin myyntiluvan haltijan kustannusutiliteettianalyyseissä (**luku 4**). Budjettivaikutuksessa oletettiin, että ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Lääkkeiden kustannukset laskettiin verottomalla tukkuhinnalla ja laskelmissa käytettiin halvinta mahdollista pakkauskokoa.

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio glofitamabi-yhdistelmähoidolle soveltuvasta potilasmäärästä perustui rekisteritietoihin, Fimean aikaisempaan Liso-Cel-hoidon arviointiraporttiin (22) ja myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvioon (**taulukko 20**). Myyntiluvan haltija arvioi Syöpärekisterin vuosien 2017–2021 aineistojen pohjalta, että Suomessa diagnosoidaan keskimäärin 683 uutta diffuusia suurisoluisia B-solulymfoomaa sairastavaa potilasta vuosittain (2). Ensilinjan hoidon jälkeen noin 30–40 %:lla potilaista tauti uusiutuu (37,41). Uusiutumisista arviolta 75 % tapahtuu alle 12 kuukauden sisällä ensilinjan hoidon päättymisestä ja 10 % ensilinjan hoitoa saaneista ovat hoitoon reagoimattomia.

Myyntiluvan haltijan mukaan potilaat, joiden tauti on edennyt alle 12 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidon loppumisesta, tai joiden tauti on ensilinjan hoitoon reagoimaton, voisivat saada glofitamabi-yhdistelmähoitoa, jos he soveltuisivat CAR-T-hoidolle mutta eivät jostain syystä päädy saamaan sitä tai, jos he eivät sovellu CAR-T-hoidolle ja olisivat glofitamabi-GemOx-hoidolle soveltuvia. Lisäksi glofitamabi-yhdistelmähoitoa voisivat saada potilaat, joiden tauti on edennyt yli 12 kuukautta ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen ja jotka eivät sovellu saamaan CAR-T-hoitoa tai autologista kantasolusiirtoa. Näiden kriteerien perusteella myyntiluvan haltija arvioi glofitamabi-yhdistelmähoidon vuosittaiseksi potilasmääräksi 70–100 potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa varsin realistiselta.

Taulukko 20. Myyntiluvan haltijan arvio glofitamabi-GemOx-hoidolle soveltuvasta potilasmäärästä.

	Osuus potilaista (%)	Potilas- määrä, n	Lähde
Uusia DLBCL-diagnoseja / ensilinjassa hoidettavia	100 %	683	(2), viiden vuoden keskiarvo (2017-2021)
A. Tauti uusiutuu 12 kk kuluessa tai on hoitoon reagoimaton ensilinjan hoidon jälkeen			
Tauti uusiutuu (yhteensä)	30 %	205	(22)
→ Tauti uusiutuu alle 12 kk sisällä ensilinjan hoidosta	75 % (uusiutuneista)	154	(22)
Tauti on hoitoon reagoimaton	10 %	68	(22)
Yhteensä hoitoon reagoimattomia tai tauti uusiutunut 12 kk kuluessa		222	
ECOG-luokka 0-1 ja CAR-T-hoidolle soveltuvia	67 %	149	(22)
→ Saa käytännössä CAR-T-hoitoa		20-90	Myyntiluvan haltijan arvio, (22) ja kliinisen asiantuntijan arvio
→ Ei käytännössä saa CAR-T-hoitoa, vaikka ECOG-kriteerit täyttyvät. Hoito ei jostain muusta syystä optimaalinen.		59-129	Myyntiluvan haltijan arvio
Ei sovellu CAR-T-hoidolle (ECOG 2+)	33 %	73	Laskennallinen myyntiluvan haltijan arvio
B. Tauti uusiutuu yli 12 kk ensilinjan hoidon jälkeen			
Tauti uusiutuu yli 12 kk ensilinjan hoidon jälkeen	25 % (uusiutuneista)	51	Laskennallinen arvio
→ ASCT soveltuvia	40 %	20	Myyntiluvan haltijan arvio glofitamabi-monoterapiassa (9)
→ Ei sovellu ASCT		31	Laskennallinen myyntiluvan haltijan arvio
Soveltuvat potilaat yhteensä (A + B)		253	
Saa nykyhoitokäytännössä CAR-T-hoitoa		20-90	Myyntiluvan haltijan arvio, (22) ja kliinisen asiantuntijan arvio
Saa nykyhoitokäytännössä immunokemoterapiaa (/sädehoito / oireenmukainen hoito)		163-233	Yhteenlaskettu potilasmäärä (ei sovellu CAR-T-hoidolle + ei muusta syystä saa CAR-T-hoitoa + ei ASCT soveltuva)
Näistä glofitamabi-GemOx-hoidolle soveltuvia vuosittain		70-100	Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan lausunto STARGLO-tutkimuksen sisäänottokriteerit huomioiden

ASCT: autologinen kantasolusiirto, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, **ECOG:** syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemsitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltijan potilaskohtaisiin kustannuksiin on laskettu lääke- ja annostelukustannukset sekä esihoidon lääke- ja annostelukustannukset (**taulukko 21**). Glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitojen kustannukset laskettiin sekä valmisteyhteenvedon (6) mukaisella kestolla että STARGLO-tutkimuksen mukaisella hoidon keskimääräisellä kestolla. STARGLO-tutkimuksessa glofitamabi-GemOx-hoidon keskimääräinen kesto oli glofitamabilla ■■■ sykliä, gemitabiinilla ■■■ sykliä ja oksaliplatiinilla ■■■ sykliä. R-GemOx-hoidon keskimääräinen kesto oli ■■■ sykliä. Keskimääräisellä hoidon kestolla glofitamabi-GemOx-hoidon kustannus oli 83 000 euroa ja R-GemOx-hoidolla 10 000 euroa potilasta kohden. CAR-T-hoitojen kustannukset olivat 345 000 euroa ja 352 000 euroa potilasta kohden. Myyntiluvan haltijan tarkempi erittely potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista on esitetty **liitteessä 15**.

Taulukko 21. Glofitamabi-GemOx-hoidon ja vertailuhoidojen potilaskohtaiset kustannukset keskimääräiselle hoidon kestolle.

Hoito	Hoidon kesto (kk)	Lääke-kustannukset (€)	Annostelu-kustannukset (€)	Yhteensä (€)
Glofitamabi-GemOx	glofitamabi: ■■■; gemitabiini: ■■■; oksaliplatiini: ■■■ ^a	■■■	■■■	83 046,03
R-GemOx	■■■ ^a	■■■	■■■	10 042,00
Tisa-Cel	kerta-annos	320 401,70	24 719,14	345 120,84
Axi-Cel	kerta-annos	327 401,70	24 719,14	352 120,84

^a STARGLO-tutkimuksen mukaan toteutunut keskimääräinen hoidon kesto.

Axi-Cel: aksikabtagenisiloleuseeli, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

5.4 Budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija esitti arvionsa glofitamabi-GemOx-hoidon budjettivaikutuksesta vuosina 2025–2028, missä glofitamabi-GemOx-hoidon potilasmäärä vakiintuu 85 potilaaseen vuosittain (**taulukko 22**). Analyysin mukaan glofitamabi-GemOx-hoidosta aiheutuisi vuosina 2026–2028 4,5 miljoonan euron budjettivaikutus vuosittain, kun se korvaisi pääasiassa immunokemoterapiahoitoja ja vain jonkin verran CAR-T-hoitoja.

Taulukko 22. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta vuosina 2025–2028.

	2025	2026	2027	2028
Nykytilanne – potilaiden lukumäärä				
Glofitamabi	0	0	0	0
Immunokemoterapia (tai sädehoito, oireenmukainen hoito)	198	198	198	198
CAR-T-soluhoidot (Axi-Cel, Tisa-Cel)	55	55	55	55
Tilanne, jos Glofitamabi-GemOx-hoito osana palveluvalikoimaa – potilaiden lukumäärä				
Glofitamabi-GemOx ^a	0	85	85	85
Immunokemoterapia (tai sädehoito, oireenmukainen hoito)	198	118	118	118
CAR-T-soluhoidot (Axi-Cel, Tisa-Cel)	55	50	50	50
Nykytilanne – hoitojen kustannukset (€)				
Immunokemoterapia (tai sädehoito, oireenmukainen hoito) ^b	1 988 316	1 988 316	1 988 316	1 988 316
CAR-T-soluhoidot (Axi-Cel, Tisa-Cel) ^c	19 174 146	19 174 146	19 174 146	19 174 146
Yhteensä	21 162 462	21 162 462	21 162 462	21 162 462
Tilanne, jos Glofitamabi-GemOx-hoito osana palveluvalikoimaa – hoitojen kustannukset (€)				
Glofitamabi-GemOx	0	7 058 913	7 058 913	7 058 913
Immunokemoterapia (tai sädehoito, oireenmukainen hoito)	1 988 316	1 184 956	1 184 956	1 184 956
CAR-T-soluhoidot (Axi-Cel, Tisa-Cel)	19 174 146	17 431 042	17 431 042	17 431 042
Yhteensä	21 162 462	25 674 911	25 674 911	25 674 911
Budjettivaikutus (€)	0	4 512 449	4 512 449	4 512 449
Kumulatiivinen budjettivaikutus (€)	0	4 512 449	9 024 898	13 537 347

^a Keskiarvo myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arviosta (70–100 potilasta).

^b Immunokemoterapian kustannukset laskettu myyntiluvan haltijan laskemilla R-GemOx-hoidon kustannuksilla.

^c Laskettu Tisa-Cel- ja Axi-Cel-hoitojen kustannusten keskiarvona.

Axi-Cel: aksikabtageenisiloleuseeli, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion glofitamabi-GemOx-hoidolle soveltuvien potilaiden määrästä sekä siitä, miten arvioitava hoito korvaisi muita uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittelemättömän DLBCL:n hoitoja. Myyntiluvan haltija arvioi, että käyttöönoton jälkeen glofitamabi-GemOx-hoidolla hoidettaisiin lopulta vuosittain 70–100 potilasta. Myös Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmäärä vaikuttaa realistiselta. Myyntiluvan haltijan mukaan glofitamabi-GemOx-hoidolla korvattaisiin pääasiassa immunokemoterapiahoitoja ja jonkin verran CAR-T-hoitoja ja Fimean kliininen asiantuntija on samaa mieltä asiasta.

Budjettivaikutusanalyysissään myyntiluvan haltija arvioi hoidoista kertyvät kustannukset, mikäli glofitamabi-GemOx-hoito sisältyisi palveluvalikoimaan. Budjettivaikutusanalyysi

perustui STARGLO-tutkimuksen keskimääräisiin hoitojen kestoihin. Myyntiluvan haltija arvioi glofitamabi-GemOx-hoidon lääke- ja annostelukustannuksiksi keskimääräisellä kestolla (glofitamabi ■■■ sykliä; gemitabiini ■■■ sykliä ja oksaliplatiini ■■■ sykliä) olevan julkisella tukkuhinnalla 83 000 euroa. Myyntiluvan haltijan esityksessä glofitamabi-GemOx-hoitoa saavien potilaiden määrä vakiintuisi 85 potilaaseen vuosittain vuosina 2026–2028. Näinä vuosina glofitamabi-GemOx-hoito aiheuttaisi noin 4,5 miljoonan euron budjettivaikutuksen vuosittain.

Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota potilaskohtaisesta kustannuksesta, potilasmäärästä ja budjettivaikutuksesta riittävän uskottavina, minkä vuoksi Fimean arviointiryhmä ei tehnyt omaa arviotaan. Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden julkisilla listahinnoilla, eikä Fimealla ole tiedossa mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia.

6 Johtopäätökset

- Faasin III satunnaistetussa ja avoimessa monikeskustutkimuksessa (STARGLO) tutkittiin glofitamabin vaikutuksia yhdistelmähoitona gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittämättömän diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joille ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa. Tutkimuksessa vertailuhoitona oli kolmen viikon syklytyksellä R-GemOx.
- STARGLO-tutkimuksen päivitetyn analyysin tulosten perusteella glofitamabi-GemOx-hoito vähensi kuolemanriskiä 38 %:lla R-GemOx-hoitoon verrattuna (OS-mediaanit 25,5 kk vs. 12,9 kk) ja pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (13,8 kk vs. 3,6 kk). Lisäksi kokonaisvasteen sekä täydellisen vasteen saavutti suurempi osuus glofitamabi-GemOx-haaran potilaista R-GemOx-haaraan verrattuna.
- Elämänlaatua mitattiin STARGLO-tutkimuksessa useilla mittareilla. Elämänlaadun heikkenemisessä ei ollut merkittäviä eroja hoitohaarojen välillä.
- STARGLO-tutkimuksen potilaista ei näytä olevan mahdollista tunnistaa aukottomasti myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät glofitamabin yhdistelmähoidosta muita potilaita enemmän.
- Naiivien epäsuorien vertailujen tulosten perusteella glofitamabi-GemOx-hoito ei ole teholtään CAR-T-hoitoja merkittävästi heikompi varsinkaan myöhäisemmissä hoitolinjoissa.
- Kaikilla glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneilla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja noin kolmella neljästä vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava (aste ≥ 3) haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat pahoinvointi, ripuli, verihiutaleiden määrän lasku, ALAT- ja ASAT-tasojen nousu, anemia ja sytokiinioireyhtymä.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa glofitamabi-GemOx-hoidon ICER oli 23 600 €/QALY verrattuna R-GemOx-hoitoon.
- Mallin suurimmat epävarmuuden lähteet liittyivät potilaiden mahdolliseen pitkäaikaiseen remissioon, sen saavuttavien potilaiden osuuksiin ja muihin remission oletuksiin. Fimean skenaarioanalyysissä muutettiin näitä tekijöitä, jolloin glofitamabi-GemOx-hoidon ICER oli 34 800–36 500 €/QALY verrattuna R-GemOx-hoitoon.
- STARGLO-tutkimuksen keskimääräisellä hoidon kestolla (glofitamabi ■■■ sykliä; gemsitabiini ■■■ sykliä ja oksaliplatiini ■■■ sykliä) glofitamabi-GemOx-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat julkisella tukkuhinnalla laskettuna 83 000 euroa.
- Glofitamabin yhdistelmähoito on indikaation mukaan tarkoitettu potilaille, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut tarkemmin määrittelemätön DLBCL, ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon. Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan hoitoa voisivat kuitenkin saada myös potilaat, jotka eivät joko sovellu saamaan tai jostain muusta syystä saa CAR-T-hoitoa. Myyntiluvan haltijan mukaan hoidolle soveltuvia potilaita olisi 70–100 potilasta vuosittain. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan arvio vaikuttaa realistiselta.
- Myyntiluvan haltijan toteuttaman laskelman mukaan 85:lla vuosittaisella potilaalla glofitamabi-GemOx-hoidosta aiheutuisi vuosina 2026–2028 4,5 miljoonan euron budjettivaikutus vuosittain.

Lähteet

1. Lymfooman hoitosuosituksset - Suomen Onkologiyhdistys - Finsk Förening för Onkologi. [Viitattu 23.4.2025]. <https://onkologiyhdistys.fi/hoitosuosituksset/lymfoomaryhman-hoitosuosituksset/>
2. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. [Viitattu 23.4.2025]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 1 1 2018 [Viitattu 23.4.2025];50(1):74–87. DOI:10.1016/J.PATHOL.2017.09.006
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 9 2015;26:vii78–82. DOI:10.1093/ANNONC/MDV304
5. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol. 1 9 2018;31(3):209–16. DOI:10.1016/J.BEHA.2018.07.014
6. Columvi (glofitamabi). Valmisteyhteenvedo. EMEA/H/C/005751/0000. European medicines agency EMA. 2025 [Viitattu 5.6.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250508165868/anx_165868_fi.pdf
7. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle "Columvi - glofitamab" päätöksellä C(2023)4768(final) myönnetyn ehdollisen myyntiluvan muuttamisesta. Annettu 10.4.2025. [Viitattu 24.6.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250410165867/dec_165867_fi.pdf
8. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle "Columvi - glofitamab" ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. annettu 7.7.2023. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/dec_159530_fi.pdf
9. Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Uusien sairaalalääkkeiden arviointi. [Viitattu 23.4.2025]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/148567>
10. Glofitamabi uusiutuneen B-solulymfooman hoidossa - Palveluvalikoimaneuvosto. [Viitattu 23.4.2025]. <https://palveluvalikoima.fi/glofitamabi-uusiutuneen-b-solulymfooman-hoidossa>
11. Columvi. Glofitamabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 4.6.2025. [Viitattu 17.6.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/columvi-epar-h-c-005751-ii-0005-assessment-report-variation_en.pdf
12. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, ym. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

(STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 16 11 2024 [Viitattu 23.4.2025];404(10466):1940–54. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01774-4

13. Gregory GP, Abramson JS, Huang HQ, ym. Primary Results of Patient-Reported Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Glofitamab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin (Glofit-GemOx) Versus Rituximab Plus GemOx (R-GemOx) from the Phase III Starglo Study. Blood. 5 11 2024 [Viitattu 16.6.2025];144(Supplement 1):5132. DOI:10.1182/BLOOD-2024-198424

14. Yescarta. Aksikabtageenisiloleuseeli. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 15.9.2022. [Viitattu 5.6.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf

15. Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004480. European medicines agency EMA. 2024 [Viitattu 5.6.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241114164431/anx_164431_fi.pdf

16. Kymriah (tisagenlekleuseeli). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/4090. European medicines agency EMA. 2025 [Viitattu 5.6.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250228165359/anx_165359_fi.pdf

17. Kymriah. Tisagenlekleuseeli. EPAR (European public assessment). European medicines agency EMA. Julkaistu 28.6.2018. [Viitattu 5.6.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf

18. Breyanzi (lisokabtageenimaraleuseeli). EPAR (European assessment report) variation. European medicines agency EMA. Julkaistu 30.3.2023. [Viitattu 10.6.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/breyanzi-h-c-4731-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf

19. Breyanzi (lisokabtageenimaraleuseeli). EPAR (European assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 27.1.2022. [Viitattu 10.6.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf

20. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, ym. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv. 25 1 2022 [Viitattu 10.6.2025];6(2):533. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2021005794

21. Rannanheimo P, Oravilahti T, Wikman E, ym. Polatutsumabi-vedotiini : EUnetHTA-raportin yhteenveto ja budjettivaikutusten arviointi. 2020 [Viitattu 11.6.2025]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/147371>

22. Nousiainen P, Lamminsalo M, Rahkonen A. Lisokabtageeni-maraleuseeli suurisoluisen B-solulyymfooman toisen linjan hoidossa. 2024 [Viitattu 11.6.2025]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/149850>

23. Nousiainen P, Lamminsalo M, Rahkonen A. Lisokabtageenimaraleuseeli suurisoluisen B-solulymfooman kolmannen linjan hoidossa. 2024 [Viitattu 11.6.2025]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/149851>
24. Cazelles C, Belhadj K, Velleman H, ym. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2021 [Viitattu 16.6.2025];62(9):2161–8. DOI:10.1080/10428194.2021.1901090
25. Matasar MJ, Haioun C, Sancho JM, ym. POLARGO: Randomized Phase III Study of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 23 11 2021 [Viitattu 16.6.2025];138(Supplement 1):3568. DOI:10.1182/BLOOD-2021-145857
26. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, ym. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of Oncology*. 1 8 2007 [Viitattu 16.6.2025];18(8):1363–8. DOI:10.1093/ANNONC/MDM133
27. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics*. 30 2 2023;41(2):199–207. DOI:10.1007/s40273-022-01218-7
28. HUS. Palveluhinnasto 2024. 2024. <https://www.hus.fi/sites/default/files/2024-03/husin-palveluhinnasto-2024.pdf>
29. Oravilahti T, Gabbouj S, Kiviniemi V. Tecartus manttelisolulymfooman hoidossa: Uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Fimea kehittää, arvioi ja informoi: 6/2021. 2021 [Viitattu 5.1.2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-21-0>
30. Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, ym. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. 2018 [Viitattu 26.8.2024]. <https://www.julkari.fi/handle/10024/137252>
31. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, ym. Fixed-Duration Glofitamab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. *Blood*. 5 11 2024;144(Supplement 1):865–865. DOI:10.1182/blood-2024-194333
32. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, ym. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 1 12 2024; DOI:10.1038/s41375-024-02410-8
33. Karimi Y, Vose J, Clausen MR, ym. Novel analysis of 3-y results from the pivotal EPCORE NHL-1 study: Outcomes in patients (pts) with relapsed/refractory large B-cell lymphoma (R/R LBCL) and complete response (CR) at 2 y with epcoritamab (epcor) monotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):7043–7043. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_SUPPL.7043
34. Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, ym. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) Large B-cell Lymphoma (LBCL): Extended follow-up and landmark analyses from pivotal phase II study. *Hematol Oncol*. 6 2023;41(S2):144–6. DOI:10.1002/hon.3163_95

35. Yamshon S, Koff JL, Larson MC, ym. Outcomes of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-GemOx: A Multicenter Cohort Study. *Am J Hematol*. 1 4 2025; DOI:10.1002/ajh.27630
36. [REDACTED]
37. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, ym. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1 4 2014;32(10):1066–73. DOI:10.1200/JCO.2013.51.5866
38. National Institute for Health and Excellence. Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [TA927]. 2023 loka [Viitattu 23.6.2025]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927>
39. Howlader N, Mariotto AB, Besson C, ym. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*. 1 9 2017;123(17):3326–34. DOI:10.1002/cncr.30739
40. Jeremy S. Abramson, Matthew Ku, Mark Hertzberg. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-GemOx) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2-year (yr) follow-up of STARGLO. *Journal of Clinical Oncology*. 6 2025;43(number 16).
41. Sehn LH, Gascoyne RD. Review Series AGGRESSIVE B-CELL LYMPHOMAS Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. 2015; DOI:10.1182/blood-2014-05

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät glofitamabi-hoitoon yhdessä gemsitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman tarkemmin määrittämättömän diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joille ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 5.6.2025.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi meneillään ^a .
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CDA-AMC)	Arviointi meneillään.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi meneillään.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV)	Arviointi meneillään.
Saksa (G-BA)	Arviointi meneillään.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinerådet)	Ei tietoa.

^a Hoidon indikaatio eroaa hieman: "Uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon aikuispotilaille joko yhden aiemman hoitolinjan jälkeen, mikäli potilaalle ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa tai kahden aiemman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

Liite 2. STARGLO-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (11).**Keskeiset sisäänottokriteerit:**

- Ikä ≥ 18 vuotta suostumuslomakkeen allekirjoitushetkellä.
- Histologisesti vahvistettu DLBCL, NOS.
- Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton tauti, määritelty seuraavasti:
 - Uusiutunut: tauti, joka on uusiutunut vähintään kuusi kuukautta kestäneen edellisen hoitolinjan vasteen jälkeen.
 - Hoitoon reagoimaton: tauti, joka ei vastannut hoitoon tai eteni alle kuuden kuukauden kuluessa viimeisimmän hoitolinjan päättymisestä.

Potilaat, jotka lopettivat viimeisimmän hoitolinjan ennen riittävää aikaa hoitovasteen arviointiin (esimerkiksi toksisuuden vuoksi), arvioitiin hoitoon reagoimattomuuden suhteen viimeisintä hoitolinjaa edeltävän hoitolinjan mukaan.

- Vähintään yksi (≥ 1) aiempi systeeminen hoitolinja:
 - Potilaat voivat olla käyneet läpi autologisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) ennen rekrytointia.
 - CAR-T-soluhoido ja siltahoido laskettiin yhdeksi hoitolinjaksi.
 - Paikallisia hoitoja (esim. sädehoitoa) ei pidetty hoitolinjoina.
- Potilaat, jotka ovat epäonnistuneet vain yhdessä aiemmassa hoitolinjassa eivätkä ole ehdokkaita suuriannoksiseen kemoterapiaan ja ASCT:hen täyttämällä vähintään yhden seuraavista kriteereistä:
 - Sydämen vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 40\%$
 - Kreatiniinipuhdistuma tai glomerulusfiltraatio ≤ 45 mL/min
 - ECOG-toimintakykyluokka (PS) ≥ 2
 - Ikä ≥ 70 vuotta
 - Potilas kieltäytyi suuriannoksisesta kemoterapiasta ja/tai elinsiirrosta
 - Potilaalla oli riittämätön vaste elinsiirtoa edeltävälle hoidolle, jotta elinsiirto voitaisiin toteuttaa
 - Muut sairaudet tai kriteerit, jotka estivät elinsiirron käytön paikallisten käytäntöjen tai tutkijan mielipiteen mukaan. Siirron kelpaamattomuuden perustelut oli kirjattava sähköiseen tapausraporttilomakkeeseen.
- Vähintään yksi bi-dimensionaalisesti mitattavissa oleva ($\geq 1,5$ cm) imusolmukkeen leesio tai yksi bi-dimensionaalisesti mitattavissa oleva (≥ 1 cm) ekstrasodaalinen leesio, tietokonetomografialla (CT) mitattuna.
- ECOG-toimintakykyluokka 0, 1 tai 2.

Keskeiset poissulkukriteerit:

- Potilaat, jotka ovat epäonnistuneet vain yhdessä aiemmassa hoitolinjassa ja ovat soveltuvia kantasolusiirtoon.
- Hidaskasvuisen taudin muuntuminen DLBCL:ksi.
- Korkean asteen B-solulymfooma, jossa MYC- ja BCL2- ja/tai BCL6-uudelleenjärjestelyt, ja korkean asteen B-solulymfooma NOS, kuten määritelty vuoden 2016 WHO:n ohjeissa.
- Primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma.
- Aiempi hoito glofitamabilla tai muilla bispesifisillä vasta-aineilla, jotka kohdistuvat sekä CD20:een että CD3:een.
- Aiempi hoito R-GemOx:lla tai GemOx:lla.

- Primaarinen tai sekundaarinen keskushermoston (CNS) lymfooma rekrytoinnin aikana tai CNS-lymfooman historia.
- Aiempi allogeeninen kantasolusiirto.
- Jatkuva kortikosteroidien käyttö > 30 mg/päivä prednisonia tai vastaavaa; vakaa pieni annos tai lyhyet suurten annosten steroidien antokurssit olivat sallittuja.

Liite 3. STARGLO-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (11,12).

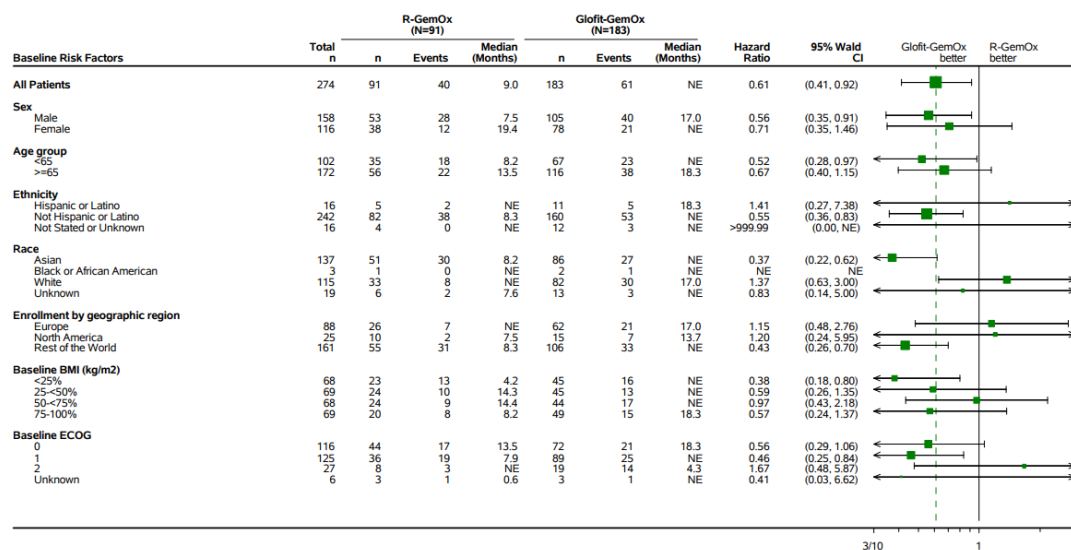
	Glofitamabi-GemOx (n=183)	R-GemOx (n=91)	Yhteensä (n=274)
Ikä, vuosia			
Mediaani (vaihteluväli)	68 (22–88)	68 (20–84)	68 (20–88)
< 65	67 (37 %)	35 (39 %)	102 (37 %)
≥65	116 (63 %)	56 (62 %)	172 (63 %)
Sukupuoli, n (%)			
Mies	105 (57 %)	53 (58 %)	158 (58 %)
Nainen	78 (43 %)	38 (42 %)	116 (42 %)
Etninen tausta, n (%)			
Aasialainen	86 (47 %)	51 (56 %)	137 (50 %)
Tummaihoisen/afroamerikkalainen	2 (1 %)	1 (1 %)	3 (1 %)
Valkoihoisen	82 (45 %)	33 (36 %)	115 (42 %)
Ei tiedossa	13 (7 %)	6 (7 %)	19 (7 %)
Maantieteellinen alue, n (%)			
Eurooppa	62 (34 %)	26 (29 %)	88 (32 %)
Pohjois-Amerikka	15 (8 %)	10 (11 %)	25 (9 %)
Aasia tai Australia	106 (58 %)	55 (60 %)	161 (59 %)
Ihon pinta-ala (m²)			
Keskiarvo (SD)	1,77 (0,23)	1,75 (0,23)	1,76 (0,23)
Mediaani (vaihteluväli)	1,72 (1,3–2,7)	1,72 (1,3–2,3)	1,72 (1,3–2,7)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)			
0	72 (40 %)	44 (50 %)	116 (43 %)
1	89 (49 %)	36 (41 %)	125 (47 %)
2	19 (11 %)	8 (9 %)	27 (10 %)
Ann Arbor -asteikko, n (%)			
I-II	60 (33 %)	20 (22 %)	80 (29 %)
III-IV	123 (67 %)	70 (77 %)	193 (70 %)
Ei tiedossa	0	1 (1 %)	1 (<1%)
IPI-riskitekijöiden määrä, n (%)			
0–1	48 (26 %)	13 (14 %)	61 (22 %)
2	42 (23 %)	28 (31 %)	70 (26 %)
3	49 (27 %)	30 (33 %)	79 (29 %)
4–5	38 (21 %)	17 (19 %)	55 (20 %)
Ei tiedossa	6 (3 %)	3 (3 %)	9 (3 %)
Solujen alkuperä, n (%)			
GCB	60 (33 %)	29 (32 %)	89 (33 %)

	Glofitamabi-GemOx (n=183)	R-GemOx (n=91)	Yhteensä (n=274)
Ei-GCB	103 (56 %)	50 (55 %)	153 (56 %)
Ei tiedossa	20 (11 %)	12 (13 %)	32 (12 %)
Suurimassainen tauti (bulky disease), n (%)			
Kyllä	23 (13 %)	14 (16 %)	37 (14 %)
Ei	160 (87 %)	76 (84 %)	236 (86 %)
Ei tiedossa	0	1 (1 %)	1 (<1 %)
Edeltävien hoitolinjojen määrä			
Mediaani (vaihteluväli)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
1	115 (63 %)	57 (63 %)	172 (63 %)
≥ 2	68 (37 %)	34 (37 %)	102 (37 %)
Aiempi CAR-T-terapia, n (%)			
Ei	170 (93 %)	83 (91 %)	253 (92 %)
Kyllä	13 (7 %)	8 (9 %)	21 (8 %)
Aiempi ASCT, n (%)			
Kyllä	8 (4 %)	3 (3 %)	11 (4 %)
Ei	175 (96 %)	88 (97 %)	263 (96 %)
Relapsoinut tai refraktaari mille tahansa aiemmalle terapialle, n (%)			
Refraktaari	125 (68 %)	58 (64 %)	183 (67 %)
Relapsoinut	58 (32 %)	33 (36 %)	91 (33 %)
Relapsoinut tai refraktaari edeltävään hoitolinjaan, n (%)			
Refraktaari	112 (61 %)	54 (59 %)	166 (61 %)
Relapsoinut	71 (39 %)	37 (41 %)	108 (39 %)
Relapsoinut tai refraktaari ensimmäiseen hoitolinjaan, n (%)			
Refraktaari	106 (58 %)	47 (52 %)	153 (56 %)
Relapsoinut	77 (42 %)	44 (48 %)	121 (44 %)
Relapsoinut tai refraktaari mille tahansa edeltävälle anti-CD-20 hoidolle, n (%)			
Refraktaari	117(64 %)	55 (60 %)	172 (63 %)
Relapsoinut	64 (35 %)	34 (37 %)	98 (36 %)
Ei tiedossa	2 (1 %)	2 (2 %)	4 (1 %)

ASCT: autologinen kantasolusiirto, **ECOG:** syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **GCB:** itukeskussoluperäinen, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini, **SD:** keskihajonta

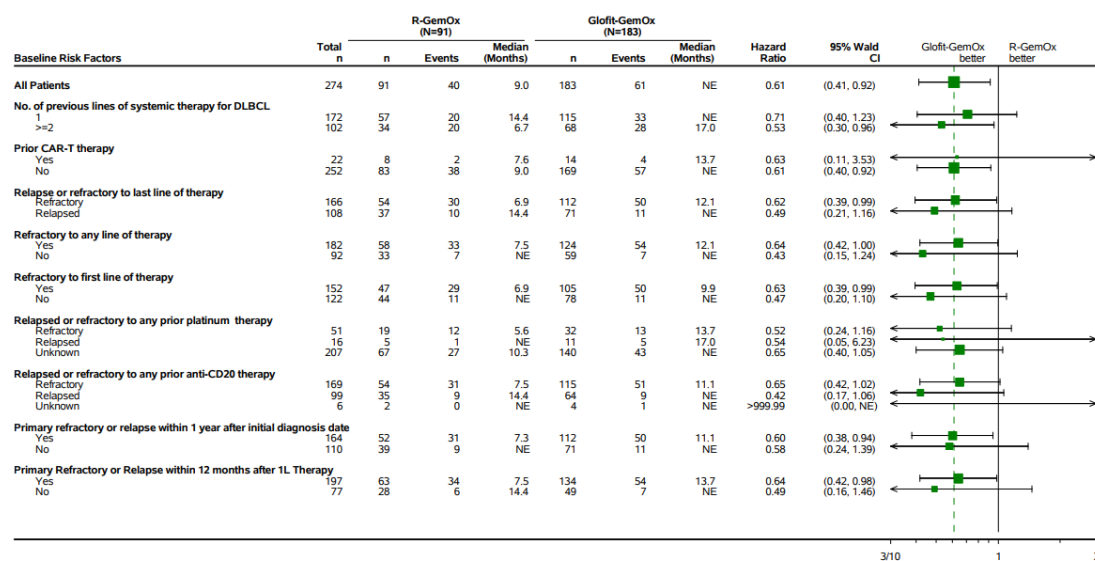
Liite 4. Alaryhmäanalyysin tulokset STARGLO-tutkimuksesta (tiedonkeruun katkaisu 29.3.2023) (11, kuvio 20).

Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



Day 1 is day of randomization. Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using Cox regression. The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

Forest Plot by Disease Characteristic Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944



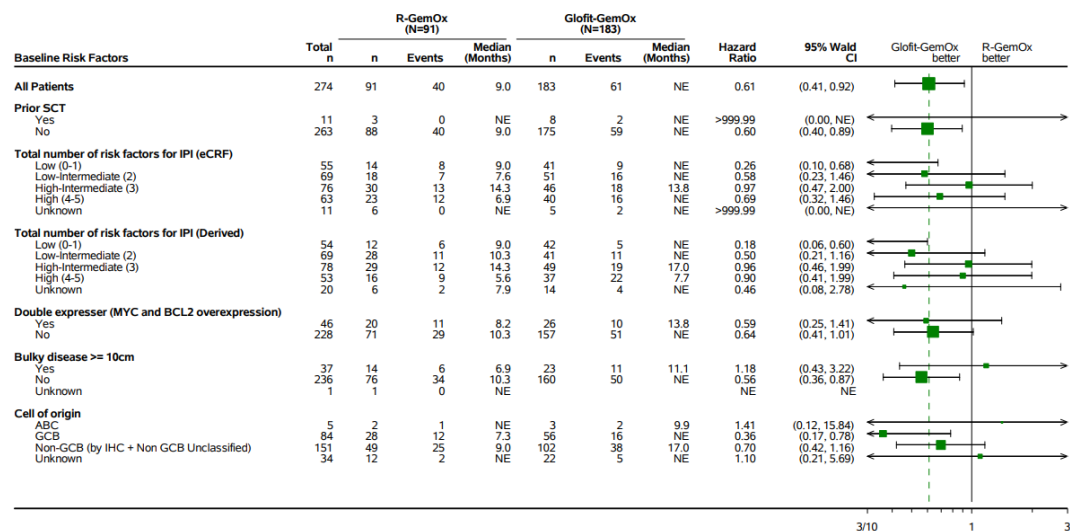
Day 1 is day of randomization. Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using Cox regression. The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the hazard ratio in the subgroup.

Program: root/clinical_studies/RO7082859/CDT30295/GO41944/share/data_analysis/prod/program/g_ef_forest2_unstrat.sas

Output: root/clinical_studies/RO7082859/CDT30295/GO41944/data_analysis/Interim_Analysis_2023/prod/output/g_ef_forest2_unstrat_OS_IT_29MAR2023_41944.pdf 18APR2024 10:17

**Forest Plot by Subgroup (Unstratified), Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO41944**



COO is investigator assessed (not centrally assessed).

Day 1 is day of randomization. Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Program: root/clinical_studies/RO7082859/CDT30295/GO41944/share/data_analysis/prod/program/g_ef_forest4_unstrat.sas

Output: root/clinical_studies/RO7082859/CDT30295/GO41944/data_analysis/Interim_Analysis_2023/prod/output/g_ef_forest4_unstrat_OS_IT_29MAR2023_41944.pdf 20JUN2024 12:53

Liite 5. Naiivin epäsuoran vertailun potilaiden taustatiedot (11,14–20,22,23).

	Glofitamabi-GemOx	Axi-Cel		Tisa-Cel	Liso-Cel		Pola-BR
	STARGLO n=183	ZUMA-7 n=180	ZUMA-1 n=111 ^a	JULIET n=167	TRANSFORM n=92	TRANSCEND n=270	TRANSFORM n=92
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	68 (22–88)	58 (21–80)	58 (23–76)	58 (22–76)	60 (20–74)	63 (18–86)	67 (33–86)
≥65-vuotiaat	63 %	28 %	24 %	28 %	39 %	42 %	58 %
Miehet	57 %	61 %	67 %	63 %	48 %	64 %	70 %
ECOG PS 0	40 %	53 %	42 %	55 %	52 %	41 %	30 %
ECOG PS 1	49 %	47 %	58 %	45 %	48 %	57 %	53 %
ECOG PS 2	11 %	0	0	0	0	2 %	15 %
Histologia, DLBCL NOS	100 %	61 %	74 %	80 %	58 %	51 %	95 %
Aiemmat hoitolinjat mediaani (vaihteluväli)	1 (1–4)	1	3 (1–10)	NR	1	3 (1–8)	2 (1–7)
Yksi aiempi hoitolinja	63 %	100 %	2 %	4 %	100 %	3 %	28 %
Kaksi aiempaa hoitolinjaa	37 %	0	98 %	96 %	0	45 %	28 %
Primaari refraktaari ^b	58 %	74 %	26 %	NR	NR	NR	53 %
Taudin uusiutuminen alle 12 kk sisällä ensilinjan hoidosta	73 %	100 %	NR	NR	27 %	21 %	NR
Refraktorinen aiemmalle hoidolle	61 %	74 %	66 %	59 %	73 %	79 %	75 %
Ann-Arbor stage III/IV	67 %	77 %	87 %	78 %	74 %	NR	85 %
IPI-riskitekijöiden määrä ≥ 3	48 %	45 % ^c	48 %	NR	39 % ^c	NR	55 %
Suurimassainen tauti	13 %	7 %	17 %	NR	NR	NR	25 %

^a Prosenttiosuukien laskennassa käytetty infusoitujen potilaiden määrää (ZUMA-1: n = 101). ^b Tauti edennyt kuuden kuukauden sisällä ensilinjan hoidon lopetuksesta.

Tutkimuksissa oli hieman erilaiset määritelmät, ja naiivi vertailu on toteutettu kunkin tutkimuksen omilla määritelmillä. ^c sAAIPI 2-3

Axi-Cel: aksikabtageenisileuseeli, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, **ECOG:** syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group), **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **Liso-Cel:** lisokabtageenimaraleuseeli, **NR:** Ei raportoitu, **Pola-BR:** polatumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa, **Tisa-Cel:** tisagenlekleuseeli

Liite 6. Yleisimmät (vähintään 10 % potilaista ilmenneet), MedDRA-termien mukaiset haattatapahtumat STARGLO-tutkimuksessa (11).

	Glofitamabi-GemOx (n = 172)	R-GemOx (n = 88)
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haattatapahtuma	172 (100 %)	84 (95,5 %)
Ruoansulatuselimistön sairaudet		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haattatapahtuma	121 (70,3 %)	59 (67,0 %)
Pahoinvointi	71 (41,3 %)	35 (39,8 %)
Ripuli	60 (34,9 %)	24 (27,3 %)
Oksentaminen	41 (23,8 %)	19 (21,6 %)
Ummetus	32 (18,6 %)	14 (15,9 %)
Vatsakipu	17 (9,9 %)	2 (2,3 %)
Tutkimukset		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haattatapahtuma	121 (70,3 %)	48 (54,5 %)
Verihiutaleiden määrän lasku	66 (38,4 %)	27 (30,7 %)
ALAT-tasojen nousu	56 (32,6 %)	19 (21,6 %)
ASAT-tasojen nousu	59 (34,3 %)	17 (19,3 %)
Neutrofilien määrän lasku	51 (29,7 %)	18 (20,5 %)
Lymfosyyttien määrän lasku	37 (21,5 %)	12 (13,6 %)
Valkosolujen määrän lasku	37 (21,5 %)	12 (13,6 %)
Veren alkalisen fosfataasipitoisuuden nousu	31 (18,0 %)	16 (18,2 %)
Seerumin ferritiinipitoisuuden nousu	29 (16,9 %)	10 (11,4 %)
Gamma-glutamyyli transferaasin nousu	25 (14,5 %)	10 (11,4 %)
Painon lasku	17 (9,9 %)	5 (5,7 %)
Veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden nousu	20 (11,6 %)	4 (4,5 %)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haattatapahtuma	102 (59,3 %)	41 (46,6 %)
Ruokahalun lasku	50 (29,1 %)	24 (27,3 %)
Hypokalemia	32 (18,6 %)	6 (6,8 %)
Hypomagnesemia	13 (7,6 %)	10 (11,4 %)
Hyponatremia	19 (11,0 %)	5 (5,5 %)
Yleisoireet ja antopaikan sairaudet		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haattatapahtuma	101 (58,7 %)	39 (44,3 %)
Väsymys	38 (22,1 %)	19 (21,6 %)
Kuume	42 (24,4 %)	5 (5,7 %)
Voimattomuus	24 (14,0 %)	7 (8,0 %)
Veren ja imusolmukkeiden sairaudet		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haattatapahtuma	99 (57,6 %)	34 (38,6 %)
Anemia	71 (41,3 %)	19 (21,6 %)
Neutropenia	29 (16,9 %)	9 (10,2 %)
Trombosytopenia	26 (15,1 %)	15 (17,0 %)
Infektiot ja tartunnat		

Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haittatapahtuma	95 (55,2 %)	26 (29,5 %)
COVID-19	28 (16,3 %)	8 (9,1 %)
Pneumonia	21 (12,2 %)	4 (4,5 %)
Hermoston häiriöt		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haittatapahtuma	81 (47,1 %)	26 (29,5 %)
Perifeerinen sensorinen neuropatia	27 (15,7 %)	8 (9,1 %)
Neuropatia perifeerinen	20 (11,6 %)	6 (6,8 %)
Immuunijärjestelmän häiriöt		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haittatapahtuma	77 (44,8 %)	1 (1,1 %)
Sytokiinioireyhtymä	76 (44,2 %)	0
Ihon ja ihonalaisen kudoksen sairaudet		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haittatapahtuma	54 (31,4 %)	16 (18,2 %)
Ihottuma	23 (13,4 %)	6 (6,8 %)
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteen komplikaatiot		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haittatapahtuma	43 (25,0 %)	12 (13,6 %)
Infuusioon liittyvä reaktio	23 (13,4 %)	10 (11,4 %)
Psykiatriset häiriöt		
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joilla on vähintään yksi haittatapahtuma	37 (21,5 %)	11 (12,5 %)
Unettomuus	20 (11,6 %)	9 (10,2 %)

ALAT: alaniiniaminotransferaasi, **ASAT:** aspartaattiaminotransferaasi, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

Liite 7. Vaikeat ja henkeä uhkaavat tai kuoleman aiheuttaneet haittatapahtumat STARGLO - tutkimuksen potilasryhmissä (11).

	Glofitamabi-GemOx (n = 172)		R-GemOx (n = 88)	
Haittatapahtumat	Aste 3–4, ≥ 2 % potilaista	Kuolemaan johtanut	Aste 3–4, ≥ 2 % potilaista	Kuolemaan johtanut
Potilaat, joilla ≥ 1 tapahtuma	129 (75,0 %)	12 (7,0 %)	35 (39,8 %)	4 (4,5 %)
Tutkimukset	67 (39,0 %)		20 (22,7 %)	
Neutrofiilien määrän lasku	38 (22,1 %)		10 (11,4 %)	
Verihiutaleiden määrän lasku	31 (18,0 %)		9 (10,2 %)	
Lymfosyyttien määrän lasku	18 (10,5 %)		2 (2,3 %)	
Valkosolujen määrän lasku	16 (9,3 %)		6 (6,8 %)	
ALAT-arvojen nousu	5 (2,9 %)		3 (3,4 %)	
ASAT-arvojen nousu	6 (3,5 %)		0	
Veren ja imusolmukkeiden sairaus	59 (34,3 %)		16 (18,2 %)	
Anemia	29 (16,9 %)		8 (9,1 %)	
Neutropenia	25 (14,5 %)		6 (6,8 %)	
Trombosytopenia	18 (10,5 %)		6 (6,8 %)	
Kuumeinen neutropenia	5 (2,9 %)		1 (1,1 %)	
Infektiot ja tartunnat	31 (18,0 %)	6 (3,5 %)	9 (10,2 %)	3 (3,4 %)
Keuhkokuume	9 (5,2 %)	1 (0,6 %)	2 (2,3 %)	2 (2,3 %)
COVID-19	4 (2,3 %)	3 (1,7 %)	2 (2,3 %)	0
Hengitystieinfektio		1 (0,6 %)		0
Septinen sokki		1 (0,6 %)		0
Keuhkobakteeri		0		1 (1,1 %)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	21 (12,2 %)		5 (5,7 %)	
Hypokalemia	5 (2,9 %)		1 (1,1 %)	
Ruoansulatuselimistö	19 (11,0 %)		0	
Ripuli	6 (3,5 %)		0	
Vatsakipu	4 (2,3 %)		0	
Immuunijärjestelmän häiriöt	4 (2,3 %)		0	
Sytokiinioireyhtymä	4 (2,3 %)		0	
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan sairaudet		3 (1,7 %)		0
Keuhkotulehdus		2 (1,2 %)		0
Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä		1 (0,6 %)		0
Yleisoireet ja antopaikan sairaudet		1 (0,6 %)		1 (1,1 %)
Usean elimen toimintahäiriöoireyhtymä		1 (0,6 %)		1 (1,1 %)
Sydämen häiriöt		1 (0,6 %)		0
Sydänpysähdys		1 (0,6 %)		0
Hermoston häiriöt		1 (0,6 %)		0
Aivoverenvuoto		1 (0,6 %)		0

ALAT: alaniiniaminotransferaasi, **ASAT:** aspartaattiaminotransferaasi, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

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 glofitamabi-GemOx-hoitoa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 4.6.2025. Hakutermit: DLBCL - Diffuse Large B Cell Lymphoma | Glofitamab | Phase: 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 17 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin yksi tutkimus ja 16 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 2)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1)
- Ei koskenut kyseistä yhdistelmähoitoa (n = 13)

Liitetaulukko 8. Lähempään tarkasteluun otetut tutkimukset.

Tutkimuksen tunniste, NCT-koodi (faasi)	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT06806033 GO45434, faasi II	Potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL)	Glofitamabi-GemOx	100	Sytokiinioireyhtymän ilmaantuvuus	1/2027

Liite 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset (lähde: myyntiluvan haltijan materiaali).

Liite 9a. Glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitojen kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrien parametrinen ekstrapolaation AIC- ja BIC-arvot myyntiluvan haltijan perusanalyysissä.

Parametrinen jakauma		Glofitamabi-GemOx		R-GemOx	
		AIC (sija)	BIC (sija)	AIC (sija)	BIC (sija)
Vakio (itsenäinen istuvuus)	Ekspontiaallinen	██████	██████	██████	██████
	Weibull	██████	██████	██████	██████
	Log-normaali	██████	██████	██████	██████
	Yleistynyt gamma	██████	██████	██████	██████
	Log-logistinen	██████	██████	██████	██████
	Gompertz	██████	██████	██████	██████
	Gamma	██████	██████	██████	██████

AIC: Akaiken informaatiokriteeri, **BIC:** Bayesiläinen informaatiokriteeri, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

KUVIO POISTETTU

Liite 9b. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrän ekstrapolaatiot eri parametreilla.

KUVIO POISTETTU

Liite 9c. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin R-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrän ekstrapolaatiot eri parametreilla.

Liite 9d. Glofitamabi-GemOx- ja R-GemOx-hoitojen elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrien parametrinen ekstrapolaation AIC- ja BIC-arvot myyntiluvan haltijan perusanalyysissä.

Parametrinen jakauma		Glofitamabi-GemOx		R-GemOx	
		AIC (sija)	BIC (sija)	AIC (sija)	BIC (sija)
Vakio (itsenäinen istuvuus)	Ekspontiaaalinen				
	Weibull				
	Log-normaali				
	Yleistynyt gamma				
	Log-logistinen				
	Gompertz				
	Gamma				

AIC: Akaiken informaatiokriteeri, **BIC:** Bayesiläinen informaatiokriteeri, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiini ja oksaliplatiini kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini



KUVIO POISTETTU

Liite 9e. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin glofitamabi-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrän ekstrapolaatiot eri parametreilla



KUVIO POISTETTU

Liite 9f. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin R-GemOx-hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrän ekstrapolaatiot eri parametreilla.



KUVIO POISTETTU

Liite 9g. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin aika hoidon lopettamiseen (TTOT) -Kaplan-Meier-käyrät arvioituilla hoidoilla.

Liite 10. Myyntiluvan mallissa olevien hoitoon liittyvien haittavaikutusten (TRAE) ilmaantuvuus (lähde: myyntiluvan haltijan materiaali).

Haittatapahtuma	Glofitamabi-GemOx				R-GemOx			
	Tapah- tumat, n	Potilaiden määrä, n	SD	Tod.näk./ viikko	Tapah- tumat, n	Potilaiden määrä, n	SD	Tod.näk./ viikko
ALAT-tason nousu	■	■	■	■	■	■	■	■
Anemia	■	■	■	■	■	■	■	■
Sytokiinioire- yhtymä	■	■	■	■	■	■	■	■
Ripuli	■	■	■	■	■	■	■	■
Kuumeinen neutropenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Lymfosyyttien määrän lasku	■	■	■	■	■	■	■	■
Neutrofiilien määrän lasku	■	■	■	■	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Keuhkokuume	■	■	■	■	■	■	■	■
Verihiutaleiden määrän lasku	■	■	■	■	■	■	■	■
Trombosytopenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Valkosolujen määrän lasku	■	■	■	■	■	■	■	■

ALAT: alaniiniaminotransferaasi, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini, **SD:** keskihajonta

Liite 11. STARGLO-tutkimuksen ITT-populaation vastausprosentit EQ-5D-5L-kyselyyn (lähde: myyntiluvan haltijan materiaali).

Aikapiste	Glofitamabi-GemOx (n = 183)			R-GemOx (n = 91)		
	Puuttuvat potilaat, n (%)	Riskissä olevat potilaat, n ^a	Loppuun suorittaneet, n (%) ^b	Puuttuvat potilaat, n (%)	Riskissä olevat potilaat, n ^a	Loppuun suorittaneet, n (%) ^b
Lähtötilanne						
Sykli 2, päivä 1						
Sykli 3, päivä 1						
Sykli 5, päivä 1						
Sykli 7, päivä 1						
Hoidon loppuminen / Ennenaikainen lopettaminen						
Seuranta, 3 kk						
Seuranta, 6 kk						
Seuranta, 9 kk						
Seuranta, 12 kk						
Seuranta, 15 kk						
Seuranta, 18 kk						

^a [REDACTED].

^b [REDACTED].

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

Liite 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia (lähde: myyntiluvan haltijan materiaali).

Liitetaulukko 12a. Myyntiluvan mallissa käytettyjen lääkkeiden yksikkökustannukset arvioitaville hoidoille ja jatkohoidoille.

Lääkeaine	Valmiste	Lääkemäärä (mg) / pakkaus	Yksikkö-kustannus (€)	Lähde
Arvioitavat lääkehoidot				
Glofitamabi	Columvi	2,5	774	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
		10	3 096	
Rituksimabi	Truxima 100 mg, 2 x 10 ml	2 x 100	394,75	Lääketaksa 1.1.2025
	Truxima 500 mg, 50 ml	500	986,87	
Gemsitabiini	Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml, 5 x 200 mg	200	13,6	Lääketaksa 1.1.2025
	Gemcitabin Accord 100 mg/ml, 10 ml	1000	16,66	
Oksaliplatiini	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml, 10 ml	50	16,13	Lääketaksa 1.1.2025
	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml, 20 ml	100	32,25	
Obinututsumabi	Gazyvaro Abacus/Oripharm	1 000	2 227	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
Jatkohoidot				
Polatutsumabi-vedotiini		30	2 014,29	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
		140	9 400	
Bendamustiini	Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml, 20 x 25 mg	25	10,19	Lääketaksa 1.1.2025
	Bendamustine Fresenius 2,5 mg/ml, 100 mg	100	95	
Tafasitamabi		200	782	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
Lenalidomidi	Lenalidomide Mylan 25 mg, 21 fol	21 x 25	40,62	Lääketaksa 1.1.2025
Lisokabtageeni-maraleuseeli	Breyanzi	1	0	Ei markkinoilla
Aksikabtageeni-siloleuseeli	Yescarta	1	327 000	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
Tisagenlekleuseeli	Kymriah	1	320 000	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
Lonkastuksimabi		10	0	Ei markkinoilla
Epkoritamabi		4	563,16	Lääketaksa 1.1.2025 ^a
		48	6 757,9	
Mosunetutsumabi		1	0	Ei markkinoilla
		30	0	
Piksantroni		29	0	Ei markkinoilla
Syklofosfamidi	Sendoxan Baxter 500 mg	500	33	

Lääkeaine	Valmiste	Lääkemäärä (mg) / pakkaus	Yksikkö-kustannus (€)	Lähde
	Sendoxan Oripfarm 1000 mg	1 000	15,1	Lääketaksa 1.1.2025
		2 000	0	Ei markkinoilla
Doksorubisiini	Zolsketil pegylated liposomal 2 mg/ml, 10 ml	10	425,52	Lääketaksa 1.1.2025
	Zolsketil pegylated liposomal 2 mg/ml, 25 ml	50	1 063,8	
		200	0	Ei markkinoilla
Vinkristine		1	25,85	Lääketaksa 1.1.2025
		2		Ei markkinoilla
		5		
Prednisoloni	Prednisolon Oripfarm 20 mg, 100 tabl	28 x 20	14,6	Lääketaksa 1.1.2025
Fludarabiini	Fludarabine Ebewe 25 mg/ml, 5 x 2ml	50	297	Lääketaksa 1.1.2025 ^a

^a Tukkuhinta.

Liitetaulukko 12b. Myyntiluvan haltijan mallissa potilaiden käyttämät jatkohoidot ja osuudet niissä.

Hoitoluokka	Hoito	Glofitamabi-GemOx		R-GemOx	
		Osuus potilaista, %	Keston keskiarvo, viikkoja	Osuus potilaista, %	Keston keskiarvo, viikkoja
Anti-CD20 + kemoterapia	BR	██	██	██	██
Anti-CD20 + kemoterapia	R-GemOx	██	██	██	██
Anti-CD20 + kemoterapia	R-CHOP	██	██	██	██
Anti-CD20 + kemoterapia	Muu R-kemoterapiahoito	██	██	██	██
Kemoterapia (ei anti-CD20)	Muut kemoterapiat	██	██	██	██
Lääke-vasta-ainekonjugaatti	Pola-BR	██	██	██	██
Immunomoduloiva aine	Tafasitamabi-lenalidomidi	██	██	██	██
Immunomoduloiva aine	Lenalidomidi	██	██	██	██
Kemoterapia (ei anti-CD20)	Piksantroni	██	██	██	██
Muu	Muu/kliininen tutkimus	██	██	██	██
Sädehoito	Sädehoito	██	██	██	██
Kantasolujen siirto	Allogeeninen SCT	██	██	██	██
Kantasolujen siirto	Autologinen SCT	██	██	██	██
CAR-T	CAR-T	██	██	██	██
Lääke-vasta-ainekonjugaatti	Lonkastuksimabi	██	██	██	██
Bispesifinen vasta-aine	Mosunetutsumabi	██	██	██	██
Bispesifinen vasta-aine	Epkoritamabi	██	██	██	██
Bispesifinen vasta-aine	Glofitamabi	██	██	██	██

BR: bendamustiini-rituksimabi, **Glofitamabi-GemOx:** glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiinin ja oksaliplatiinin kanssa, **Pola-BR:** polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito, **R-CHOP:** rutksimabi-syklofosfamidi-doksorubisiini-vinkristiini-prednisoloni, **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini, **SCT:** kantasolusiirto

Liitetaulukko 12c. Seurantakustannukset ja niiden käyttö myyntiluvan haltijan mallissa.

Tukeva hoito	PFS-tilan resurssien käyttö		PPS-tilan resurssien käyttö (Fimea 2024)	PPS-tilan resurs-sien käyttö	Yksikkö-kustan-nukset (€)	Lähde
	Hoidon aikana	Ilman hoitoa				
Terveystenhuollon ammattilaiset ja sairaaloiden resurssien käyttö ^a						
Onkologi (vierailu)	0,31	0,08	0,23	0,21	163,10	HUS Palveluhinnasto 2023. 2532005 Syöpätaudit, S4 A ja B vuodeosasto, Siltasairaala.
Radiologi (vierailu)	0,08	0,08	0,02 ^b	0,06	163,10	HUS Palveluhinnasto 2023. 2533003 Säteihoito-osasto, Syöpäkeskus
Sairaanhoidaja (käynti)	0,31	0,00	0,23	0,18	74,36	HUS Palveluhinnasto 2023. 2532005 Syöpätaudit, S4 A ja B vuodeosasto, Siltasairaala.
Tietokone-kerroskuvaus	0,08	0,00	0,00	0,03	1 136,96	VSSHP T11 Kuvantamisen toimialue Hinnasto 2022. JN4DR Keho aineenv. PET-TT. Vuoden 2017 kustannukset arvioitu vuoden 2024 hintatasolla. ^c
Sairaala-päivä	0,35	0,00	0,12	0,15	866,80	HUS Palveluhinnasto 2023. 2532005 Syöpätaudit, S4 A ja B vuodeosasto, Siltasairaala
Hoidon seuranta ^a						
Täysi verenkuv	0,31	0,08	0,06 ^d	0,15	66,16	Mäklin & Kokko 2020. s. 38. B-TVK Täydellinen verenkuv (Hb, hkr, MCV, erytrosyytit). Vuoden 2017 kustannukset arvioitu vuoden 2024 hintatasolla. ^c
Verenkuv	0,23	0,00	0,05 ^d	0,09	2,90	Mäklin & Kokko 2020. s. 37. Perusverenkuv ja trombosyytit (B- PVK+T). Vuoden 2017 kustannukset arvioitu vuoden 2024 hintatasolla. ^c
Maksan toiminta	0,31	0,08	0,06 ^d	0,15	0,86	TYKS Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. s. 4. P-Krea. Kustannukset vuodelta 2022 arvioitu vuoden 2024 hintatasolla.
Munuaisten toiminta	0,31	0,08	0,06 ^d	0,15	2,902	Mäklin & Kokko 2020. s. 37. Alaniiniaminotransferaasi (S/P- ALAT) & Aspartaattiaminotransferaasi (S/P- ASAT). Kustannukset arvioitu vuoden 2024 hintatasolla. ^c

^a Fimea 2024: Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (vuotuiset resurssien käyttöarvot jaettuna mallisykleillä vuodessa (52 viikkoa)).

^b 4-5 kertaa vain niille potilaille, jotka saivat hoitoa PPS-tilassa (20 % potilaista).

^c Kustannukset arvioitu 2023 tasolla.

^d Arvioitu potilaille, jotka saivat hoitoa PPS-tilassa = 4+ hoitolinja (20 % potilaista).

PFS-tila: tila ennen taudin etenemistä; **PPS-tila:** tila taudin etenemisen jälkeen

Liitetaulukko 12d. Myyntiluvan haltijan mallin merkittävimpien haittatapahtumien viikoittaiset kustannukset potilasta kohti.

Haittatapahtuma	Yksikkökustannus ^a (€)	Lähde
Anemia	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))
ASAT-arvojen nousu	4645,00	
Sytokiinioireyhtymä	11 106,26	Fimea Glofitamab 2023; Fimea Yescartan arviointiraportti 16/2018, taulukko 7: Kolme päivää tehohoidossa, neljä päivää laitoshoidossa (yksikkökustannukset perustuvat Mäklin ym. 2020; HUS Palveluhinnasto 2023. 2532005 Syöpätaudit, S4 A ja B vuodeosasto, Siltasairaala). Kaksi annosta tosilitsumabia: Oletetaan olevan kuten NP30179 ja STARGLO: Kaksi kertaa 8 mg/kg tosilitsumabia iv (laskettuna STARGLO:n potilaan keskipainon mukaan). Konservatiivinen lähestymistapa, koska CAR-T-pohjainen CRS vaatii enemmän annoksia. Tosilitsumabin kustannukset perustuvat AFP:n hintoihin 1.1.2025.
Kuumeinen neutropenia	3 998,18	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (399 Retikuloendoteliaali/imm.järj sair ei K)
Lymfosyyttien määrän lasku	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))
Neutrofiilien määrän väheneminen	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))
Neutropenia	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))
Keuhkokuume	2 288,38	Fimea polatutsumabi-vedotiini 2022 (päivitetty DRG:llä 2020-2021 ja paisutettu): DRG-hinnasto 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu polatutsumab-vedotin 2022 (50 % 904O Keuhkosairaus, lyh h; 30 % 080 Alahengitystieinf/inflam,aik,ei kompl; 20 % 079 Alahengitystieinf/inflam,aik,kompl)
Verihiutaleiden määrän lasku	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))
Trombosytopenia	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))
Valkosolujen määrän lasku	282,09	Fimea Glofitamab HTA 2023, inflaatiokorjatut kustannukset (DRG 2020-2021; Kliinisen asiantuntijan haastattelu 2023 (916O Hematologia lyh h))

^a Kustannukset on muutettu vastaamaan vuoden 2024 hintatasoa

ASAT: aspartaattiaminotransferaasi

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

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Glofitamabi-GemOx	■	■	■	-	-	-	-
R-GemOx	■	■	■	■	■	■	15 622

Glofitamabi-GemOx: glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **LY:** elinvuosi (life year), **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **R-GemOx:** rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini

Liite 14. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.

Liitetaulukko 14a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.

Parametri	ICER	%-muutos ICER:ssä verrattuna perusanalyysiin
<u>Perusanalyysi</u>	23 592	
■ a		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■ a		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
<u>Kustannukset</u>		
■ b	■	■
■ b	■	■
■	■	■

a ■.

b ■.

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 14b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

KUVIO POISTETTU

Liitekuvio 14c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä.

Liitetaulukko 14d. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat ± 10 % perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Parametri	ICER	%-muutos ICER:ssä verrattuna perusanalyysiin
<u>Perusanalyysi</u>	23 592	
██████████		
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
██████████		
████████████████████	██████	██████
██████████		
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)

Liite 15. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuksen lääkekustannusten vertailu.

Valmiste	Annostus (SPC)	Pakkauskoko	Tukkuhinta/ pakkaus, €	€/sykli (SPC)	€/hoitojakso	
					SPC	keskikesto
Glofitamabi-GemOx (glofitamabi yhdistelmähoitona gemitabiiniin ja oksaliplatiiniin kanssa)						
Kustannukset sis. annostelu					112 762,24	83 046,03
Lääkekustannukset					108 265,00	
glofitamabi	1. sykli & 2. syklistä eteenpäin: 1. syklin (21 päivää) 8. päivänä 2,5 mg ja 15. päivänä 10 mg, toisesta syklistä alkaen 30 mg. (Yhteensä 12 sykliä)	glofitamabi 10 mg	3 096,00	3 870,00	3 870,00	
		glofitamabi 2,5 mg	774,00	9 288,00	102 168,00	
gemitabiini	1000 mg/m2 3. viikon välein kahdeksan sykliä	gemitabiini 1000 mg	16,66	33,32	266,56,00	
		gemitabiini 200 mg	13,60			
oksaliplatiini	100 mg/m2 3. viikon välein kahdeksan sykliä	oksaliplatiini 100 mg	32,25	64,50	516,00,00	
		oksaliplatiini 50 mg	16,13			
obinututsumabi	1. syklin 1. päivänä 1000 mg	obinututsumabi 1000 mg	2 227,00	2 227,00	2 227,00	
Annostelukustannukset	1. sykli		1 005,28	1 005,28	1 005,28	
	Muut syklit		135,00	135,00	1 295,07	
	Muut syklit (CRS-potilaat 12,79 % potilaista)		1 005,28	1 005,28	1 414,33	
R-GemOx (rituksimabi-gemitabiini-oksaliplatiini)						
Kustannukset sis. annostelu					16 552,73	10 042,00
Lääkekustannukset					14 993,52	
rituksimabi	375 mg/m2 3. viikon välein kahdeksan sykliä	rituksimabi 500 mg	986,87	1 776,37	14 210,96	
		rituksimabi 100 mg	394,75			
gemitabiini	1000 mg/m2 3. viikon välein kahdeksan sykliä	gemitabiini 1000 mg	16,66	33,32	266,56,00	
		gemitabiini 200 mg	13,60			
oksaliplatiini	100 mg/m2 3. viikon välein kahdeksan sykliä	oksaliplatiini 100 mg	32,25	64,50	516,00,00	
		oksaliplatiini 50 mg	16,13			
Annostelukustannukset	1. sykli		866,80	866,80	866,80	
	Muut syklit		138,48	138,48	692,41,00	
Tisa-Cel (tisagenlekleuseeli) *						
Kustannukset sis. annostelu					345 120,84	345 120,84

Valmiste	Annostus (SPC)	Pakkauskoko	Tukkuhinta/ pakkaus, €	€/sykli (SPC)	€/hoitojakso	
					SPC	keskikesto
Lääkekustannukset					320 401,70	320 401,70
tisagenlekleuseeli	Annos on välillä 0,6 – 6 × 108 CAR-positiivista elinkykyistä T-solua (painosta riippumatta)	tisagenlekleuseeli	320 000,00	320 000,00	320 000,00	320 000,00
fludarabiini	esilääkitys: 30 mg/m2 kolmen päivän ajan	fludarabiini 50 mg	59,40	356,40	356,40	356,40
syklofosfamidi	esilääkitys: 250 mg/m2 kolmen päivän ajan	syklofosfamidi 1000 mg	15,10	45,30	45,30	45,30
			33,00			
sairaalahoito esihoidon ajan			2 600,39	2 600,39	2 600,39	2 600,39
leukaferesi			1 999,28	1 999,28	1 999,28	1 999,28
siltahoito			6 684,12	6 684,12	6 684,12	6 684,12
sairaalahoito soluterapian annostelun yhteydessä			13 435,35	13 435,35	13 435,35	13 435,35
Axi-Cel (aksikabtagenisiloleuseeli)*						
Kustannukset sis. annostelu					352 120,84	352 120,84
Lääkekustannukset					327 401,70	327 401,70
aksikabtagenisiloleuseeli	Tavoiteannos on 2×106 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti (vaihteluväli 1×106-2×106 solua/kg), enintään 2×108 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua vähintään 100 kg painaville potilaille.	aksikabtagenisiloleuseeli	327 000,00	327 000,00	327 000,00	327 000,00
fludarabiini	esilääkitys: 30 mg/m2 päivät 5., 4. ja 3.	fludarabiini 50 mg	59,40	356,40	356,40,00	356,40,00
syklofosfamidi	esilääkitys: 500 mg/m2 päivät 5., 4. ja 3.	syklofosfamidi 1000 mg	15,10			
			33,00	45,30	45,30,00	45,30,00
sairaalahoito esihoidon ajan			2 600,39	2 600,39	2 600,39	2 600,39
leukaferesi			1 999,28	1 999,28	1 999,28	1 999,28
siltahoito			6 684,12	6 684,12	6 684,12	6 684,12
sairaalahoito hoidon annostelun yhteydessä			13 435,35	13 435,35	13 435,35	13 435,35

Laskelmassa käytetyt potilaiden taustatiedot perustuvat STARGLO-tutkimuksen keskiarvoihin. Kehon pinta-alan keskiarvo: 1,76 m2 ja painon keskiarvo: 68.83 kg.

Lääkekustannukset perustuvat lääketaksan 1.1.2025 hintatietoihin. Kustannukset viitteineen on esitetty terveystalousselvityksessä. [REDACTED]

[REDACTED]. *CAR-T –hoitoihin liittyvät kustannukset (muut kuin lääkekustannukset) perustuvat terveystalousselvitykseen.

CRS: sytokiiniioireyhtymä, **SPC:** valmisteyhteenvedo



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

ISBN 978-952-7299-82-1