

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab (Sobi) kommentit Palkon suositusluonnokseen Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa

Kiitämme Palkoa tehdystä suositusluonnoksesta Lonkastuksimabi-tesiriini diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman hoidossa ja mahdollisuudesta kommentoida sitä.

Rajalliset hoitovaihtoehdot uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa kolmannen linjan diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) on yleisin imukudossyöpä, Suomessa tautiin sairastuu vuosittain yli 600 potilasta. Ilman hoitoa tauti etenee ja johtaa nopeasti kuolemaan. Taudin aggressiivisuuden vuoksi hoito tulee aloittaa heti diagnoosin ja levinneisyysasteen selvittyä.

Ensilinjan hoitona käytetään rituksimabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoitoa, johon on liitetty suuriannoksinen kortisonilääke. Tämä ensilinjan hoito tehoaa suurimmalle osalle potilaista, ja noin 75 % alle 65-vuotiaista sekä 46 % tätä vanhemmista potilaista saa täydellisen hoitovasteen. (Pasanen 2022.)

Noin 10 %:lla potilaista ensilinjan hoito ei kuitenkaan tehoa, eli potilaat eivät saa riittävää hoitovastetta. Lisäksi noin kolmasosa tautitapauksista uusiutuu aikaisemmasta hoitovasteesta huolimatta. Mikäli tauti uusiutuu tai potilas ei ole saanut riittävää hoitovastetta, on potilaan ennuste erittäin huono – odotettavissa oleva elinaika on tällöin alle kuusi kuukautta. Näiden potilaiden hoitovaihtoehdot ovat hyvin rajalliset, eikä parantavaa hoitoa ole. Tarve uusille innovatiivisille, hyvin siedetyille ja tehokkaammille hoidoille on suuri. (Leppä 2019)

Syöpähoitojen siedettävyys ja hoitovaihtoehdot uusiutuneessa tai hoitoon vastaamattomassa kolmannen linjan diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa

Syöpähoitojen tavoitteena on parantaa vakava tauti, pidentää elossaoloaika ja parantaa elämänlaatua. Syöpähoitojen tavoitteena on estää tai jarruttaa syövän etenemistä tai tuhota syöpäsoluja. Syöpä on vakava sairausryhmä ja sen hoidot aiheuttavat haittavaikutuksia, jotka on yleisesti hyväksytty osaksi hoitoa. Vaikka syöpähoitoihin liittyy usein haittavaikutuksia, pystytään odotettavissa olevia haittavaikutuksia myös hallitsemaan, ja näin parantamaan hoitojen siedettävyyttä. Hoitojen annostus on yksilöllistä, ja tässä huomioidaan saavutettu vaste sekä potilaan sietokyky. Osa potilaista sietää hoitoja paremmin kuin toiset, mikä huomioidaan hoidon suunnittelussa. Hoitoa pyritään antamaan maksimaalisella tavoiteannoksella, kuitenkin niin, että haitat ovat vielä hallittavissa.

Olemme Palkon kanssa samaa mieltä, että Zynlonta-valmisteeseen käyttöön liittyy haittavaikutuksia, kuten syöpähoidoilla yleisesti. Haittavaikutukset ovat kuitenkin hallittavissa, ja ne tulee suhteuttaa sairauden vakavuuteen ja käytettävissä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Euroopan lääkevirasto on arvioinut Zynlonta-valmisteeseen kokonaishyöty-riskisuhteen, ja myöntänyt valmisteelle ehdollisen myyntiluvan 20.12.2022.

Polivy-valmisteella on hyväksytty käyttöaihe myös ensimmäisen linjan hoitona ja Minjuvi-valmisteella toisen linjan hoitona

Zynlonta (lonkastuksimabi tesiriini) hoitona

LOTIS-2-tutkimuksessa erityisen vaikeahoitoista uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta diffuusia suurisoluisia B-solulymfoomaa sairastavista potilaista noin puolet saivat vasteen, ja neljännes sai täydellisen vasteen Zynlonta-hoidolla. Tutkimus osoitti, että potilaat, jotka olivat saaneet merkittävän määrän aikaisempia hoitoja (mediaani 3, vaihteluväli 2-7) saivat Zynlonta-hoidolla nopean vasteen ja hyötyivät hoidosta - täydellisen vasteen saaneista potilaista yli 30 %:lla tauti ei ollut edennyt vielä kahden vuodentakaa jälkeen.

Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) on myyntilupaprosessin yhteydessä tehnyt kattavan selvityksen Zynlonta-valmisteen tehosta, turvallisuudesta ja kliinisestä merkityksestä. EMA myönsi valmisteelle ehdollisen myyntiluvan aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon tai korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfooman (HGBL) hoitoon kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. EMA on lausunut raportissaan, että yksihaarainen avoin tutkimus on hyväksyttävä tutkimusmuoto, kun otetaan huomioon taudin harvinaisuus ja huono ennuste (EPAR, European Public Assessment Report). Yksihaaraisten tutkimusten käyttö on yleensä ainoa vaihtoehto henkeä uhkaavissa sairauksissa, joissa on suuri hoidollinen tarve, eikä yleistä hoitostandardia välttämättä ole. Tällaisia ovat muun muassa harvinaissairaudet ja syövä. Yksihaarainen tutkimus on usein ainoa mahdollinen vaihtoehto potilaan hoitojen toteutus ja eettiset näkökulmat huomioiden (Ji 2022). Kliininen tutkimus voi olla ainoa jäljellä oleva hoitovaihtoehto potilaan tautiin, ja näissä tapauksissa olisi epäeettistä suorittaa plasebokontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia.

Taudin etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan lisäksi uusilla lääkehoidoilla on tärkeä tehtävä parantaa potilaiden elämänlaatua ja vähentää hoidoista aiheutuvia haittoja (Moon 2018).

LOTIS-2 tutkimusasetelman mukaisesti Zynlonta-hoitoa saaneiden potilaiden tauti oli uusiutunut tai hoitoresistentti sekä he olivat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa. Zynlontan tehoa DLBCL-potilailla pidettiin kliinisesti merkitseväenä. Zynlontan turvallisuusprofiili on samankaltainen muiden vasta-ainekonjugoitujen solunsalpaajien (ADC) kanssa. Zynlontan kokonaishyöty-riskisuhde on EMA:n arvion mukaan positiivinen.

Zynlonta-hoidolla saavutettu pitkäaikaisseurannassa nopeat ja pitkäkestoiset vasteet – kestävä täydellinen hoitovaste 31 prosentilla (11/36) potilaista

LOTIS-2-tutkimuksen pitkäaikaisseurannan (mediaani seuranta-aika 35 kuukautta) tulokset on julkaistu. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden tauti on ollut erityisen vaikeahoitoinen. Potilaat ovat ennen tutkimukseen osallistumista saaneet merkittävän määrän aikaisempia hoitovaihtoehtoja (2–7 hoitoa, mediaani 3), ja kaikki olivat saaneet vähintään kahta aikaisempaa systeemistä hoitoa. Potilaista 20 %:lla tauti oli jo ensilinjassa hoitoon vastaamaton, 61,4 %:lla tauti oli edennyt edeltävien systeemisten hoitojen aikana tai niiden jälkeen. (Caimi 2023.)

Tutkimuspotilaista hoitovasteen saaneiden osuus oli pysynyt tasaisena verrattuna 7,3 kuukauden (mediaani) seurantaan. Pitkäaikaisseurannassa edelleen noin 48,3 % potilaista sai hoitovasteen Zynlonta-hoidolla. Täydellisen hoitovasteen sai pitkäaikaisseurannassa 24,8 % potilaista, kun vastaava osuus oli 24,1 % lyhyemmässä seurannassa. Vasteen saaneiden potilaiden osuus on korkea

huomioiden hoidettujen potilaiden vaikea lähtötilanne, eli se, että potilaiden tauti oli uusiutunut tai resistentti aikaisemmille hoidoille. Hoidon vasteen mediaani pitkäaikaisseurannassa oli 13,4 kuukautta. Kokonaiselossaoloajan mediaani 9,5 kuukautta ja taudin etenemättömän elossaoloajan mediaani oli 4,9 kuukautta. (Caimi 2023.)

Täydellisen hoitovasteen saaneista potilaista 44 % tauti oli remissiossa vuoden seurannan jälkeen ja 31 % kahden vuoden seurannan jälkeen. Potilaista, jotka saivat täydellisen vasteen, 11/36 potilaan tauti ei ollut edennyt yli kahteen vuoteen, he eivät olleet tarvinneet syöpälääkitystä ja keskimääräinen hoitovapaa elinaika oli 27,7 kuukautta Zynlonta-hoidon jälkeen. (Caimi 2023) Ensilinjan DLBCL-tutkimusten mukaan potilaiden, joiden tauti on ollut remissiossa kaksi vuotta tai pidempään, elinajanodote on ollut samaa luokkaa kuin muilla vastaavan ikäisissä samaa sukupuolta olevilla terveillä henkilöillä. Vaikka samasta ilmiöstä ei ole kertynyt seurantatietoa uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman DLBCL:n osalta, antavat nämä tulokset toiveikkuutta. Lisäksi pitkäkestoinen taudin etenemisvapaa elossaoloaika ilman tarvetta hoidolle parantaa potilaan elämänlaatua verrattuna potilaisiin, joilla on aktiivinen systeemistä hoitoa vaativa tauti. Pitkäaikaisseurannassa ei tullut esille uusia turvallisuussignaaleja. (Caimi 2023.)

Zynlonta-valmisteella on hoidettu potilaita, jotka ovat saaneet useita aikaisempia hoitoja ja joiden tauti on edennyt tai ei ole reagoinut näihin aikaisempiin hoitoihin. LOTIS-2-tutkimuksen perusteella Zynlonta-valmiste tarjosi näille potilaille hoitovaihtoehdon, jolla potilaat saavat pitkäkestoisen vasteen sekä hallittavissa olevan turvallisuus ja siedettävyysoprofilin. (Caimi 2023.)

Zynlonta säästää hoitoon käytettäviä resursseja sekä aikaa

Hoidon käytännön toteutettavuuden kannalta Zynlonta-valmistetta on helpompi annostella kuin muita kolmannen linjan hoitoja, ja annostelu vaatii vähemmän terveydenhuollon resursseja. Zynlonta-valmistetta annostellaan kerran kolmessa viikossa 30 minuutin pituisena infusiona. Minjuvi-

valmistetta annostellaan ensimmäisen 28 päivän pituisen hoitosyklin aikana 5 kertaa, toisen ja kolmannen hoitosyklin aikana 4 kertaa ja neljännessä syklistä eteenpäin kaksi kertaa. Polivy-BR-yhdistelmää annostellaan Polivy-valmisteen ja rituksimabin osalta kerran 21 päivässä, mutta bendamustinia kaksi kertaa. Yhdistelmän valmisteet annetaan erikseen, joten yhtä hoitokertaa varten valmistellaan infusoitavaksi kolme eri valmistetta. Yksi hoitokerta kestää myös pidempään kuin Zynlonta-valmisteen 30 minuutin infuusio. Harvemmallalla annosteluvälillä säästetään merkittävästi infuusioihin liittyviä resursseja kuten terveydenhuollon henkilöstön aikaa ja hoitopisteitä, mutta myös potilaan aikaa ja matkakuluja. (Valmisteyhteenveto Polivy, Minjuvi, Zynlonta ja EPAR.)

Palkon suositus ei ole linjassa EMA:n päätöksen kanssa. Palkon näkemyksen mukaan valmisteen tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. EMA on myöntänyt Zynlonta-valmisteelle myyntiluvan, ja arvioinut sen hyöty-riskisuhteen olevan positiivinen. Palkon mukaan näyttö ei ole riittävä, jotta voitaisiin arvioida Zynlonta-valmisteen kliinistä merkittävyyttä. Palko on kuitenkin aikaisemmin hyväksynyt valmisteita suomalaiseen palveluvalikoimaan yksihaaraisten faasin II tutkimustulosten perusteella, kuten DLBCL:n hoidossa käytettävä Kymriah- ja Yescarta-valmisteiden osalta.

Zynlonta-valmiste on korvattava tai hyväksytty sairaalavalmisteeiksi Saksassa, jossa potilaat ovat saaneet Zynlonta-hoitoa. Pohjoismaisilla potilailla on seuraavana mahdollisuus saada Zynlonta-valmiste käyttöön Euroopassa. Tosielämän tutkimustieto yhdysvalloista vahvistaa LOTIS-2-tutkimuksesta saatuja teho- ja turvallisuustuloksia. Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab (Sobi) haluaa mahdollistaa aggressiivista ja vaikeahoitoista tautia sairastaville potilaille uuden tehokkaaksi ja turvalliseksi osoitetun hoitovaihtoehdon Zynlontan, joka voi pidentää potilaiden elossaoloaikaa ja parantaa elämänlaatua sekä säästää terveydenhuollon resursseja. Sobi on halukas neuvottelemaan keinoista, joilla epävarmuuksia voidaan hallita. Sobi haluaa edelleen neuvotella sopivasta hintatasosta, jotta valmiste saadaan suomalaisten potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Lähteet

Caimi P., et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica*, Journal of The Ferrata Starti Foundation. August 23, 2023.

EPAR

Hamadani, M., et al. *Matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Loncastuximab Tesirine Versus Treatment in the Chemoimmunotherapy Era for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2022.

Ji, Z., J. Lin, and J. Lin. *Optimal sample size determination for single-arm trials in pediatric and rare populations with Bayesian borrowing*. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2022: p. 1-18.

Leppä S., et al. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. *Hematologiset syövät katsaus. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2019;135(12):1185-92.

Moon, D.H. and R.C. Chen. *Defining a Clinically Meaningful Benefit in Cancer Clinical Trials: From the Perspectives of the Clinical Trialist, Patient, and Society*. *JNCI Cancer Spectrum*, 2018. **2**(4).

Pasanen, A. Diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma. Lääkärikirja Duodecim. 17.10.2022.

Valmisteyhteenveto Minjuvi.

Valmisteyhteenveto Polivy.