

Roche Oy:n kommentit Palkon suositusluonnokseen mosunetutsumabista hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa

Suositusluonnoksen mukaan mosunetutsumabi ei kuuluisi kansalliseen palveluvalikoimaan hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa. Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan merkittävä osa potilaista sai hoidolle pitkäkestoisen vasteen, mutta hoidon vaikutus elinaikaan tai elämänlaatuun ei ole vielä arvioitavissa. Palko perustelee kielteistä suositustaan myös sillä, että tutkimusnäyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi II:n tutkimukseen. Mosunetutsumabi-hoidon teho- ja kustannusvertailu perustuu kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.

Tutkimusnäytön epävarmuus edenneen syövän hoidon myöhemmissä tutkimuslinjoissa, joissa standardihoitoa ei ole

Follikulaariseen lymfooman sairastuu Suomessa noin 300 potilasta vuosittain. Yleisimmin tautiin sairastutaan 65-70 vuoden iässä (Suomen Syöpärekisteri 2022; Rajamäki et al. 2022). Osalla potilaista (n. 20 %:lla) tauti uusiutuu jo kahden vuoden kuluessa hoidon aloituksesta (Casulo et al. 2015) ja erityisesti näillä potilailla tarve hoidon tehostamiselle myöhäisemmissä hoitolinjoissa on suuri.

Mosunetutsumabin tutkimusnäyttö hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa perustuu faasin II yksihaaraiseen tutkimukseen (GO29781), johon osallistui 90 hoitoon reagoimatonta tai uusiutunutta follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta (Budde et al. 2022). Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän (IRF) arvioima täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus, jonka saavutti 60 % potilaista. Tämä vastetulos säilyi myös päivitettyssä kolmen vuoden seuranta-ajan analyysissä (Schuster et al. 2023). Palkon näkemyksen mukaan täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus on merkittävä, mutta Palkon näkemyksen mukaan kyse on kuitenkin korvikemuuttujasta, jonka perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä hoidon vaikutuksesta potilaiden pitkäaikaiselvytykseen. Palkon näkemyksen mukaan myös vasteen keston pituus tutkimuspotilailla vaikuttaa kliinisesti merkittävältä, mutta tulokseen liittyy huomattavaa epävarmuutta huomioiden, että kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta.

Mosunetutsumabia sisältävälle Lunsumio-valmisteelle on hyväksytty ehdollinen myyntilupa, koska mosunetutsumabin on arvioitu vastaavan merkittävään lääketieteelliseen tarpeeseen, joka koskee pitkälle edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoa. Uusiutunutta follikulaarista lymfoomaan sairastavilla potilailla tautivapaa aika ja vasteen kesto tyypillisesti lyhenevät ja refraktäärisyys lisääntyy jokaisen

seuraavan hoitolinjan myötä (Link et al. 2019; Rivas-Delgado et al. 2019). Tämä huomioiden on merkittävää, että mosunetutsumabilla edeltävästi jo raskaastikin hoidetut (2-10 edeltävää hoitolinjaa, mediaani 3, EPAR s105.) tutkimuspotilaat, saavuttivat mosunetutsumabilla enemmän ja kliinisesti merkittävästi pidempiä hoitovasteita kuin olivat saaneet sitä edeltävässä hoitolinjassa (Bartlett et al. 2022).

Tutkimuksen (GO29781) ensisijainen päätemuuttuja täydellinen vaste, mikä tarkoitti mitattavissa olevan taudin häviämistä potilaalta, oli Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) hyväksymä. Euroopan lääkearviointiviraston mukaan se on perusteltu päätemuuttuja potilailla, joille mosunetutsumabi-hoito on tarkoitettu ja se ennustaa kliinisesti merkityksellisestä hyötyä potilaille (EPAR s.176). Täydellisen vasteen saavuttamisen on osoitettu myös olevan yhteydessä pidempään taudin etenemättömyysaikaan immunokemoterapiaa saaneilla potilailla follikulaarisen lymfooman toisessa hoitolinjassa (Liu et al. 2020). Meta-analyysien perusteella täydellisen vasteen ja taudin etenemättömyysajan välillä on yhteys follikulaarisessa lymfoomassa (Zhu et al. 2017; Mangal et al. 2018).

Suositusluonnoksen mukaan tutkimustuloksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta yksihaaraisesta tutkimusasetelmasta johtuen. Mosunetutsumabi on tarkoitettu follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen. Kyseessä on hyvin pieni potilasjoukko, jonka hoidossa ei ole standardihoitoa, mutta joiden hoitoon mm. CAR-T-hoidot ovat tulleet mahdollisiksi. Potilasjoukon ollessa hyvin rajattu ja standardihoidon puuttuessa ei ole realistista toteuttaa sellaista vertailevaa tutkimusta, joka vastaisi suhteellisen tehoeron kysymykseen. Tällaisissa tilanteissa tulee hyödyntää mm. epäsuoran vertailun menetelmiä niihin liittyvistä rajoitteista huolimatta.

Mosunetutsumabi on vaikutusmekanismiltaan innovatiivinen kaksoisspesifinen vasta-aine. Toisin kuin monoklonaaliset vasta-aineet, joiden vaikutusmekanismi perustuu suoraan solutuhoon sekä komplementti- ja vasta-ainevälitteiseen sytotoksisuuteen, mosunetutsumabi sitoutuu T-soluihin ja aktivoi ne tappamaan B-soluja, johtaen samantyyppiseen soluvälitteiseen sytotoksisuuteen kuin CAR-T-solut, mutta vähäisempään vakavien haittavaikutusten määrään (Budde et al. 2021; Trabolsi et al. 2024). Euroopan lääkeviraston toteuttaman perusteellisen tutkimusnäytön arvioinnin perusteella mosunetutsumabi-hoito on haluttu mahdollistaa käyttöaiheen mukaiselle pienelle potilasryhmälle perustuen tehokkaiden uusien hoitovaihtoehtojen suureen tarpeeseen pitkälle edennyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla.

Hyöty-riskiprofiili

Suositusluonnoksessa todetaan, että kaikilla GO29781-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin hoidon aikana jonkinasteinen haittatapahtuma ja 70 %:lla havaittiin vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla ja vaikeita

tai henkeä uhkaavia ilmeni noin puolella potilaista. Lisäksi joka kolmannella potilaalla raportoitiin hoitoon liittyvä vakava haittatapahtuma (SAE). Palkon näkemyksen mukaan mosunetutsumabi-hoitoon liittyvien vaikeiden ja henkeä uhkaavien haittatapahtumien määrä on merkittävä. Sinänsä hoitoon liittyvät haitat olivat bispesifisille vasta-aineille tyypillisiä.

Mosunetutsumabin haittavaikutusprofiili oli yhdenmukainen vaikutusmekanismin perusteella oletetun haittavaikutusprofiilin kanssa. Sytokiinioireyhtymä oli yleisimmin raportoitu haittatapahtuma, mutta haitat olivat pääosin vaikeusastetta 1-2, ja suurin osa niistä esiintyi syklissä 1. Sytokiinioireyhtymä oli näin ollen ennakoitavissa ja hoidettavissa, ja kaikki sytokiinioireyhtymätapahtumat hävisivät tutkimuksen aikana. Haittatapahtumiin liittyvät mosunetutsumabi-hoidon keskeytykset olivat harvinaisia.

Euroopan lääkevirasto on jo arvioinut mosunetutsumabin hyöty-haitta-profiilin positiiviseksi myöntäessään valmisteelle ehdollisen myyntiluvan hyväksytyssä käyttöaiheessa. Bispesifisille vasta-aineille tyypilliset haitat olivat tunnettuja ja hallittavissa. Mosunetutsumabin haittaprofiilia arvioitaessa tulee lisäksi huomioida nyt käytössä olevien hoitovaihtoehtojen haittaprofiilit. PI3K-inhibiittorien siedettävyyteen liittyvät haasteita, kuten neutropenia ja maksatoksisuus, ja useita tähän toimintamekanismiin perustuvia lääkkeitä on vedetty markkinoilta viime vuosien aikana (Zeid et al. 2023). Jatkuvakestoisen hoidon haittojen vuoksi annoksia voidaan myös joutua muokkaamaan, mikä voi johtaa hoidon tehon heikkenemiseen (Schweitzer et al. 2022; Zeid et al. 2023). CAR-T-hoitojen haittoja ovat mm. sytokiinioireyhtymä sekä ICAN-tyyppiset neurologiset haitat, joiden määrän ja vaikeusasteen arvioidaan olevan suurempia kuin bispesifisillä vasta-aineilla (Stern & Sterner 2021).

Hyöty-riski-arvio tehdään myös kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti hoidon valinnan yhteydessä huomioiden mm. potilaan oireet, ikä ja mahdolliset muut sairaudet.

Follikulaarisen lymfooman hoitovaihtoehdot ja mosunetutsumabin taloudellisuus

Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaan vähintään kahden hoitolinjan jälkeen uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa on mahdollista käyttää useita hoitovaihtoehtoja (Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023). Näistä PI3K-inhibiittori idelalisibi valikoitui mosunetutsumabin taloudellisessa arvioinnissa käytetyksi vertailuhoidoksi yhteisymmärryksessä Fimean kanssa. Lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa todetaan, että idelalisibia ja mosunetutsumabia ei ole verrattu prospektiivisessä tutkimuksessa keskenään, mutta yksihaaraisissa tutkimuksissa mosunetutsumabilla saavutettiin enemmän ja pidempiä hoitovasteita.

Tablettimuotoista, sv-korvattavaa idelalisibi-hoitoa jatketaan sietämättömiin haittoihin tai taudin etenemiseen asti, kun taas mosunetutsumabi-hoito on määräkestoisen. Hoitoa annetaan 8 hoitosykliä, minkä jälkeen täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden hoitoa ei tarvitse jatkaa. Potilaille, joilla vaste on osittainen tai tauti stabiili, annetaan vielä 9 hoitosykliä (yhteensä 17 hoitosykliä).

Roche toimitti Fimealle arviointia varten kustannusten minimointianalyysiin, jossa mosunetutsumabia verrattiin idelalisibi-hoitoon olettaen hoitojen terveystulokset samanarvoisiksi. Mosunetutsumabi-hoidon kestonäyttöä käytettiin tutkimuksessa toteutunutta hoidon keskimääräistä kestonäyttöä (5,8 kk) ja idelalisibi-hoidon kestonäyttöä käytettiin epäsuoran vertailun perusteella mallinnettua hoidon kestonäyttöä (26,4 kk).

Palkon mukaan perusteluihin hoitojen samankaltaisuudesta liittyy merkittävää epävarmuutta epäsuoran vertailun vuoksi. Lisäksi Palkon mukaan mosunetutsumabi-hoidon kestonäyttö on aliarvioitu ja analyysi perustuu siihen, että mosunetutsumabi-hoidolla saavutettuun vasteeseen riittäisi 8 syklin hoito. Palkon tulkinta on virheellinen, sillä analyysi perustuu myyntilupatutkimuksessa toteutuneeseen hoidon keskimääräiseen kestonäyttöön. Tutkimuksen potilaista 59 % sai mosunetutsumabia 8 hoitosykliä ja 12 % potilaista jatkoi hoitoa 17 hoitosyklin ajan. Alle 8 hoitosykliä sai 23 % tutkitavista ja > 8 - < 17 sykliä 6 % tutkitavista. Tällä perusteella määrittyvä keskimääräinen hoidon kestonäyttö on 5,8 kk, mikä sattuu olemaan lähellä 8 sykliä vastaavaa hoidon kestonäyttöä. Toteutunut mosunetutsumabi-hoidon keskimääräinen kestonäyttö vastaa siis tutkimuksessa osoitettua mosunetutsumabi-hoidon tehoa. Koska kyseessä on määrämittainen hoito, ei hoidon kestonäyttöön liity mallinnukseen liittyvää epävarmuutta. Tunnistamme epäsuoraan vertailuun ja taloudelliseen arviointiin liittyvän epävarmuuden. Mikäli idelalisibi-hoidon kestonäyttö olisi oletettua 26,4 kuukautta lyhyempi, tarkoittaisi se myös arvioitua lyhyempää vasteen kestonäyttöä, sillä hoitoa jatketaan taudin etenemiseen tai sietämättömiin haittoihin asti. Mosunetutsumabin kohdalla sen sijaan hoidon kestonäyttö on rajattu ja riippumaton vasteen kestonäytöstä, minkä vuoksi kustannukset ovat ennakoitavissa.

Toukokuussa 2023 tehdyn myyntilupatutkimuksen kolmen vuoden seuranta-analyysin perusteella (seuranta-ajan mediaanin 37,4 kk) vasteen mediaanikestonäyttö mosunetutsumabia saaneilla potilailla oli 35,9 kk (95 %:n LV 20,7 - NR). Täydellisen vasteen mediaanikestonäyttöä (60 % potilaista) ei ollut saavutettu (95 %:n LV 33,0 - NR). Kolmen vuoden seuranta-ajan kohdalla 43,2 %:lla (LV 31,3 - 55,2) potilaista tauti ei ollut edennyt, ja 82,4 % (LV 73,8 - 91,0) potilaista oli elossa. Vasteen saaneista potilaista 57,1 % oli elossa ilman taudin etenemistä kolme vuotta hoidon päättymisen jälkeen. Haittavaikutusprofiili oli samankaltainen ensisijaisen analyysin tulosten kanssa, ja haittatapahtumista johtuvia hoidon keskeytyksiä oli vain vähän (Schuster et al. 2023).

Kelan tilastotietojen mukaan idelalisibista maksettiin korvauksia ICD-10-diagnoosikoodin C82 (follikulaarinen lymfooma) perusteella 13 potilaalle vuonna 2020, 12 potilaalle vuonna 2021 ja viidelle potilaalle vuonna 2022. Myös mosunetutsumabia saavien potilaiden määrä tulisi olemaan erittäin rajallinen, Fimean arvion mukaan noin 10 potilasta vuodessa. Idelalisibi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset mallinnetun keskimääräisen vasteen kestonäytöltä (26,4 kk) ovat noin 92 000 € ja mosunetutsumabi-hoidon kustannukset keskimääräisen kahdeksan hoitosyklin ajalta ovat tukkuhinnoin noin 79 000 €. Hintaero mosunetutsumabin hyväksi (- 13 000 € / -14 %) on pienempi mikäli idelalisibi-hoidon kestonäyttö on lyhyempi, mikä tarkoittaisi myös lyhyempää vasteen kestonäyttöä mosunetutsumabi-hoitoon verrattuna. Haluamme myös muistuttaa, että follikulaarisen lymfooman neljännen linjan hoitovaihtoehtona on CAR-T-soluterapia (Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023), jonka tutkimusnäyttö perustuu yksiaaraisiin faasin II tutkimuksiin (Fowler et al. 2022; Jacobson et al. 2022). Mikäli mosunetutsumabi olisi käytettävissä kolmannessa hoitolinjassa, olisi näiden intensiivisten

ja kustannuksiltaan korkeiden CAR-T-hoitojen käytöltä mahdollista välttää. CAR-T-hoito (tisagenlekleuseeli) on hyväksytty follikulaarisen lymfooman hoitoon arviointiyliääkäriverkoston toteuttaman miniHTA:n kautta marraskuussa 2022 (FinCCHTA 2022).

Uusien hoitojen sulkeminen palveluvalikoiman ulkopuolelle ilman mahdollisuutta hintaneuvotteluun ei palvele terveydenhuoltojärjestelmää eikä suomalaisten potilaiden lääkehoidon kehittymistä

Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen edennyt follikulaarinen lymfooma on huonoennusteinen sairaus, jossa tehokkaammille hoitovaihtoehdoille on selkeä hoidollinen tarve. Mosunetutsumabin sulkemisesta palveluvalikoiman ulkopuolelle aiheutuva riski terveyshyötyjen menettämiseksi on suurempi kuin tutkimusnäytön epävarmuuteen liittyvä riski, mikä oli Euroopan lääkearviointiviranomaisen keskeinen peruste ehdollisen myyntiluvan myöntämiselle.

Kyseessä on pienen potilasryhmän pitkälle edenneen huonoennusteisen syöpätaudin myöhäisen linjan hoito, jossa ei ole standardihoitoa. Tämän vuoksi ei ole realistista eikä eettisesti kestävää olettaa myyntiluvan perustuvan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimusnäyttöön, joka mahdollistaisi suhteellisen tehoeron arvioinnin nyt hyväksytyssä käyttöaiheessa. Mosunetutsumabin tutkimusnäyttö vertailuasetelmassa kertyy follikulaarisen lymfooman toisen linjan hoitona, mikä ei ole nyt arvioitava käyttöaihe.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kansallisten viranomaisten tehtävänä on HTA-viitekehityksen mukaisesti arvioida uuden lääkkeen hoidollista ja taloudellista arvoa hyväksytyssä käyttöaiheessa. Fimea on mosunetutsumabin osalta toteuttanut varsin kattavan hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin, joka osoittaa mosunetutsumabi-hoidon olevan tukkuhinnoinkin jopa lääkekustannuksia säästävää, kun hoitoa verrataan idelalisibiiniin.

Sairaalälääkkeiden arviointiprosessin tulee mahdollistaa neuvottelu kohtuullisesta hoitokustannuksesta myyntiluvan haltijan ja terveydenhuollon maksajan välillä. Roche Oy:llä on valmius keskustella kohtuullisesta hoitokustannuksesta, jolla mosunetutsumabi-hoito voitaisiin mahdollistaa käyttöaiheen mukaisilla potilailla Suomessa.

Uusien innovatiivisten lääkehoitojen sulkeminen palveluvalikoman ulkopuolelle vedoten tutkimusnäytön epävarmuuteen ilman myyntiluvahaltijan mahdollisuutta neuvotella kohtuullisesta hoitokustannuksesta voi johtaa epärationaaliseen terveydenhuollon resurssien käyttöön ja merkittävään terveyshyötyjen menetykseen.

Viitteet

Bartlett NL et al. (2022). Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 1467–1470.

Budde E et al. (2021). Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 40(5):481-491.

Buske C. (2022). Mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Lancet Oncol* 23(8):967-969.

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. (2015). Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare study. *J Clin Oncol* 33(23):2516–22.

Fowler NH et al. (2022). Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*;28(2):325–32.

FinCCHTA 2022. <https://oys.fi/fincchta/katsauksia-ja-suosituksia/>

European Medicines Agency. Lunsumio: EPAR - Public Assessment Report. 2022.

Jacobson CA et al. (2022). Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23(1):91–103.

Link BK et al. (2019). Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol* 184(4):660–663.

Liu J et al. (2020). Characteristics and outcomes of patients with relapsed follicular lymphoma following retreatment with second-line rituximab-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 61(10):2492-2496.

Mangal N et al. (2018). Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematol Oncol* 36(1):37-43.

Rajamäki A et al. (2022). Mortality among patients with low-grade follicular lymphoma: a binational retrospective analysis. *Cancer* 128:2474-82.

Rivas-Delgado A et al. (2019). Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 184(5):753–759.

Schuster SJ et al. (2023). Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥ 2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. *Blood* 142 (Supplement 1): 603.

Schweitzer J et al. (2022). The evidence to date on umbralisib for the treatment of refractory marginal zone lymphoma and follicular lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* (5):535-541.

Sterner RC ja Sterner RM. (2021). CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* 11(4):69.

Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023.

Syöpätilastot. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2022. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/>.

Trabolsi A et al. (2024). Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J* 14(1):27.

Zeid NB et al. (2023). PI3k Inhibitors in NHL and CLL: An Unfulfilled Promise. *Blood Lymphat Cancer* 13:1-12.

Zhu R et al. (2017). Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J* 19(3):669-681.