

Otakantaa – vaiheen kommentointi

Terveysthuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon neuvosto hyväksyi kokouksessaan 7.11.2024 kommentoitavaksi suositusluonnoksen, jonka mukaan **epkoritamabi ei kuuluisi kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa**

Suositusluonnos oli kommentoitavana Otakantaa.fi – palvelussa 8.11. – 7.12.2024.

Kommentteja antoi 1 taho, jotka ilmoittivat edustavansa seuraavia taustatahoja

Terveysthuoltoalan tieteellinen järjestö 1/1

Vastaukset kysymykseen, kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta, jakautuvat seuraavasti (1=huonoin, 5=paras)

1 1/1

2 0/1

3 0/1

4 0/1

5 0/1

Kooste itse suositukseen tulleista kommenteista otsikoittain (vain siltä osin kuin kommentoitu):

Terveysongelma

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on aggressiivinen syöpä (non-Hodgkin), joka hoidetaan primääritilanteessa yleensä paranemiseen tähtäävällä tavoitteella sairauden levinneisyydestä ja potilaan iästä riippumatta. Noin 10 %:lla potilaista tauti on kuitenkin ensilinjan hoidolle refräktääri ja 20%:lla se uusiutuu primäärihoidon jälkeen. Jos lymfooma uusiutuu vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä, on CAR-T-soluterapia ensisijainen hoitovaihtoehto hyväkuntoisille ECOG 0-1 suorituskykyluokan potilaille (Suomessa käytössä aksikabtageenisiloleuseeli). Tällöin 50% potilaista paranee pysyvästi (4 v OS 55%). Taudin uusiutuessa myöhemmin hoitona käytetään platinapohjaista immunokemoterapiaa ja hoitovasteen saaneille siirtokuntoisille potilaille annetaan lisäksi konsolidaationa autologisella kantasolusiirrolla tuettu korkea-annos solunsalpaajahoido, jolla n 40% potilaista paranee. Kantasolusiirron estäviä syitä ovat tyypillisesti korkeampi ikä, liitännäissairaudet tai muusta syystä johtuva hauraus.

Suurin osa CAR-T soluterapiaan soveltuvista potilaista saa hoidon, kun lymfooma uusiutuu ensimmäisen kerran. CAR-T-soluterapialla on kuitenkin käyttöaihe myös myöhäisemmässä

(>2) hoitolinjassa. Tällöinkin n 40% potilaista paranee pysyvästi. CAR-T-soluhoido soveltuu kuitenkin vain pienelle osalle toistuvasti uusiutunutta aggressiivista B-solulymfoomaa sairastavista potilaista.

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Toistuvasti uusiutuneen aggressiivisen B-solulymfooman hoitotulokset ovat vaatimattomat. Suomalaisessa 1788 potilaan aineistossa, toisen relapsi todettiin 145 potilaalla. Hoitovaste oli määritettävissä 42 potilaalle. Kokonaisvasteiden osuus oli 22% ja täydellisten vasteiden osuus 15%. Keskimääräinen elinaika oli 6kk, 12 kk kohdalla elossa oli 32% ja 2 v kohdalla 18,5% potilaista (Kuittinen ym julkaisematon havainto).

Nordcan aineiston perusteella non-Hodgkin lymfoomien ennusteet ovat kokonaisuudessaan Suomessa Pohjoismaiden heikoimmat (Hemminki ym Lääkärilehti 2024).

Vaikuttavuus ja turvallisuus

EPCORE NHL-1 tutkimuksessa 38,9% tutkittavista oli aikaisemmin saanut CAR T-soluhoidon ja 83%:lla lymfooma oli ollut refräktääri edeltävälle hoidolle. Tutkimuksen alkuperäisjulkaisun mukaan (mediaaniseuranta 10,7 kk), täydellisten hoitovasteiden osuus oli 38,9%, kokonaisvasteiden osuus 63,1%, ja vasteen keston mediaani koko aineistossa 12 kk. Täydellisen hoitovasteen saavuttaneilla vasteen keston mediaania ei oltu saavutettu. (Thieblemont ym JCO 2022).

24 kk mediaaniseurannan jälkeen 2 v PFS oli koko aineiston osalta 27,8% ja elossa olevien osuus 44,6%. Täydellisen vasteen saavuttaneista remissiassa oli kahden vuoden kohdalla 64,2%, ja elossa 78,2%. Epkoritamabihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai hyväksymättömään haittavaikutukseen asti. Potilaista 56,7% keskeytti hoidon lymfooman etenemisen ja 14,6% haittavaikutuksen takia. Potilaat saivat keskimäärin 5 hoitokuuria (15 epkoritamabiannosta) (Thieblemont ym Leukemia 2024).

Epkoritamabihoitoon liittyy akuutteja haittavaikutuksia. EPCORE NHL-1 tutkimuksessa vakavia (gradus ≥ 3) hoidosta johtuvia haittatapahtumia todettiin 11,5% potilaista, sytokiinioireyhtymää 3,2% ja neurotoksisuutta (ICANS) 0,6% tutkittavista. Haittavaikutukset olivat pääosin hoidettavissa.

12/2024 ASH kongressissa päivitetyn tutkimusdatan mukaan (mediaaniseuranta 37,1 kk; n=157), vasteiden keston mediaani oli 20,8 kk ja täydellisen hoitovasteiden saaneilla potilailla (40%) 36,1 kk. Täydellisen vasteen saaneilla potilailla mediaani PFS oli 27,1 kk, kokonaiselinajan osalta mediaania ei oltu saavutettu, 3-vuoden kohdalla elossa olevien osuus oli 63% (Vose ym., 2024). Hoidon haittavaikutusprofiili ei ollut muuttunut.

PALKO tuo esille esityksessään riittävän tutkimusnäytön puutteen. On kuitenkin huomioitava, että pienissä tautiryhmissä ja näin valikoidussa potilasaineistossa ei ole mahdollista tehdä vertailevia tutkimuksia edes niissä tilanteissa, joissa soveltuvia hoitomuotoja olisi käytettävissä. Täten pienet tautiryhmät päätyvät eriarvoiseen asemaan tilanteessa, jossa vertailevien tutkimusten valossa lyhyestikin tautia jarruttavia kalliita hoitoja tarjotaan tilastollisesti merkittävien lyhyidenkin tehoerojen perusteella suurille tautiryhmille.

Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Jaamme PALKOn kanssa huolen lääkityksen korkeasta hinnasta. Hintaneuvotteluissa tukkuhinnan pitää merkittävästi laskea. On kuitenkin huomionarvoista, että

kustannustehokkuus on arviomme mukaan kohtalaisen suuri huomioiden, että hoitovasteet saavutetaan nopeasti ja kustannukset jäävät vähäiseksi niillä potilailla, jotka eivät saa vastetta.

Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Epkoritamabi on paranemiseen tähtäävä hoitomuoto uusiutunutta aggressiivista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla. EPCORE NHL-1 tutkimuksessa täydellisten vasteiden saaneiden potilaiden osuus oli 40%. remissiossa oli 3-vuoden kohdalla 50% ja elossa 63%. Tulos on kliinisesti merkittävä ja viittaa lymfooman paranemiseen, koska valtaosa uusiutumista todetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana.

Johtopäätökset

Epkoritamabi on paranemiseen tähtäävä hoitomuoto toistuvasti uusiutunutta aggressiivista B-solulymfomaa sairastavilla potilailla tilanteessa, jossa CAR-T soluhoitoa lukuunottamatta käytettävissä olevien nykyhoitojen teho on vaatimaton. Tässä asetelmassa epkoritamabille ei ole hyvää vertailuhoitoa. Hoitotulokset ovat kliinisesti merkittäviä, ja vastaavat epäsuoran vertailun perusteella täydellisen hoitovasteen saaneilla potilailla teholtaan CAR T-soluhoitoa >2 hoitolinjassa, mutta epkoritamabi on haittavaikutusprofiililtaan paremmin siedetty. Haittavaikutukset, jotka ovat ohimeneviä, eivät ole syöpähoidoissa hyviä perusteluita hylätä tehokas paranemiseen tähtäävä hoito (vrt. CAR T-soluterapia).

Kommentoivan tahon mielestä epkoritamabin tulisi kuulua palveluvalikoimaan. Käyttöönotto edellyttää kuitenkin hoidon rajaamista hyväkuntoisille potilaille tutkimusnäytön mukaisesti ja onnistunutta hintaneuvottelua. Ainakaan lääketieteellisen vaikuttavuuden puuttumisella tai haittavaikutusten määrällä ei kielteistä päätöstä tulisi perustella. Useat kriittisetkin ulkomaiset viranomais- ja asiantuntijatahot, esim NICE ovat hyväksyneet bispesifiset vasta-ainehoidot kolmenteen hoitolinjaan osoittaen sen edustavan todellista parannusta aggressiivisen huonoennusteisen B-solulymfooman hoidossa valikoidulle potilasryhmälle.

Yhteenveto

Kommentoivan tahon näkemyksen mukaan epkoritamabihoidon teho- ja turvallisuusdata puoltavat hoidon kuulumista palveluvalikoimaan. Epkoritamabihoito annetaan paranemiseen tähtäävällä tavoitteella, täydellisen hoitovasteen saavuttaa 40% potilaista, joista remissiossa on 57% ja elossa 77% kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen, mikä on vahva viite lymfooman paranemisesta, koska valtaosa uusiutumista todetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana.

Hoitoon voi liittyä akuutteja, vakavia haittavaikutuksia, jotka kuitenkin ovat lähes poikkeuksetta hoidettavissa. Haittavaikutukset, jotka ovat ohimeneviä, eivät ole syöpähoidoissa hyviä perusteluita hylätä tehokas paranemiseen tähtäävä hoito. Pidämme erittäin huolestuttavana, että monelle potilaalle tutkimuksen perusteella tehokas hoito kategorisesti täysin hylättäisiin.

Kommenttien perusteella tehdyt muutokset

Palkon lääkejaosto keskusteli saaduista kommenteista, mutta ei ehdottanut muutoksia suosituksen sisältöön eikä suosituslauseeseen.