

Hyväksytty Palkon neuvoston kokouksessa 6.2.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Glofitamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan alle puolet potilaista sai hoidolle täydellisen vasteen. Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi I/II:n tutkimukseen. Palkon näkemyksen mukaan vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen määrä on merkittävä. Glofitamabi-hoidon teho- ja kustannusvertailu perustuu ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	7
8	Johtopäätökset.....	7
9	Yhteenveto suosituksesta	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
ASCT	Autologinen kantasolusiirto
CHMP	Euroopan ihmislääkekomitea (The Committee for Medicinal Products for Human Use)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DLBCL	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
DoCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
ESS	Efektiivinen otoskoko

ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IPI	Taudin uusimista ja elinaikaa ennustava riskiluokitus (International prognostic index)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PSA	Propensiteettipisteanalyysi (Propensity score analysis)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haattatapahtuma (serious adverse event)
SAF	Turvallisuuspopulaatio (safety population)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haattatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TFCR	Aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (time to first complete response)
TFOR	Aika ensimmäiseen vasteeseen (time to first response)
TRAE	Hoitoon liittyvä haattatapahtuma (treatment-related adverse event)
TTOT	Aika hoidon lopettamiseen (Time to of treatment)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystenpalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveystenhuollon menetelmä terveystenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveystsongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveystenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveystenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on glofitamabi (kauppanimeltä Columvi) monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilaille kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Nousiainen ym. 2024). Myyntiluvan haltija (Roche) on antanut vastineen Fimean raporttiin. Lisäksi myyntiluvan haltija on toimittanut Palkolle kolmen vuoden seuranta-ajan tuloksia NP30179-tutkimuksesta.

2 Terveysongelma

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) on yleisin imukudossyöpä. Se etenee nopeasti ja johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan (Leppä ym. 2023). Vuonna 2021 Suomessa sairastui diffuusiin suurisoluiseseen B-solulymfoomaan 724 ihmistä, joista 407 oli miehiä. Samana vuonna 300 potilasta kuoli tähän tautiin (Syöpärekisteri). Taudin ilmaantuvuus kasvaa iän mukaan (Columvi, EPAR). Suomessa DLBCL:n ilmaantuvuus oli 13,07/100 000 vuonna 2021 (Syöpärekisteri).

Osa DLBCL imuskudossyöpään sairastuneista paranee ensilinjan hoidolla. Potilailla, joilla on ensisijaisesti hoitoon reagoimaton tauti, tai joiden tauti etenee toisen linjan autologisen kantasolusiirron jälkeen, on erityisen huono ennuste. Potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS) on 4–13 kuukautta. Hoitoon reagoimatonta tautia sairastavien potilaiden kokonaisvasteosuus (ORR) on 20–30 % toisen tai kolmannen linjan kemoterapiassa. Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on näillä potilailla lyhyt. (Columvi, EPAR).

3 Arvioitava menetelmä

Glofitamabi on täyspitkä humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu B-solujen pinnalla oleviin CD20-antigeeniin ja T-solujen pinnalla oleviin CD3ε-antigeeniin. Glofitamabi sitoutuu samanaikaisesti kahteen CD20-proteiiniin ja yhteen CD3ε-proteiiniin muodostaen yhteyden B- ja T-solujen välille. Tämä aiheuttaa T-solujen aktivoitumisen ja jakautumisen, joka johtaa B-solujen hajoamiseen.

Glofitamabi estää lisäksi vasta-ainevälitteistä solukuolemaa. Glofitamabi toimii myös soluissa, jotka ilmentävät vain vähän CD20-proteiinia. (Columvi, EPAR).

Euroopan komissio on myöntänyt glofitamabia sisältävälle Columvi-valmisteele ehdollisen myyntiluvan heinäkuussa 2023 aikuisille potilaille monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

Näyttö glofitamabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin I/II avoimeen NP30179 tutkimukseen aikuispotilailla, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, johon on annettu vähintään kahta systeemistä hoitoa (Columvi, EPAR). Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli täydellinen vaste riippumattoman arviointiryhmän arvioimana. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat täydellinen vaste tutkijan arvioimana, kokonaisvasteosuus (ORR), kokonaisvasteen kesto (DoR) ja täydellisen vasteen kesto (DoCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR) ja aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR).

Fimean arviointiraportin Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Tämän lisäksi myyntiluvan haltija on tiedottanut muiden maiden tilanteesta joulukuussa 2024. Glofitamabi on korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa Iso-Britanniassa, Israelissa, Italiassa, Itävallassa, Kanadassa, Saksassa, Sloveniassa ja Tšekissä. Belgiassa korvattavuus on rajattu niille potilaille, jotka eivät sovellu CAR-T -hoitoon tai autologiseen kantasolusiirtoon ja potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet CAR-T -hoitoa. Ranskassa glofitamabi on käytössä early access-ohjelman kautta. Norjassa korvattavuus on myönnetty hintaneuvottelujen jälkeen, Hollannissa ja Tanskassa glofitamabille ei ole myönnetty korvattavuutta. Irlannissa ja Ruotsissa arviointi on käynnissä.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta tammikuussa 2024 (Leppä ym. 2024). Euroopan

lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (Tilly ym. 2015). Lymfoomaryhmän ja ESMO:n hoitosuositukset ovat samansuuntaisia.

ESMO:n mukaan yli 30 %:lla DLBCL:ää sairastavista potilaista tauti uusiutuu (Tilly ym. 2015). Uusiutuneessa tai hoitoon reagoimattomassa taudissa yhtenä vaihtoehtona on platinapohjainen immunokemoterapia ja autologinen kantasolusiirto (Leppä ym. 2024). Riittämättömässä hoitovasteessa suositellaan siirtymistä CAR-T-soluhoidoon. CAR-T-soluhoidoista aksikabtageenisiloleuseeliä suositellaan myös suoraan toisessa linjassa hyväkuntoisille potilaille, kun tauti on uusiutunut vuoden kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä (Leppä ym. 2024).

Kolmannen tai myöhemmän linjan hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille on CAR-T-soluterapia (aksikabtageenisiloleuseeli tai tisagenlekleuseeli). Mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa immunokemoterapiaa ja / tai tautialueiden sädehoitoa. Jos kantasolusiirto ei ole mahdollinen tai tauti on edennyt sen jälkeen, kansallisessa hoitosuosituksessa annetaan vaihtoehtoisiksi myös rituksimabi - bendamustiini yhdistettynä polatutsumabi-vedotiiniin (Pola-BR -hoito) sekä tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmä. (Leppä ym. 2024).

Pola-BR-hoito ei tässä käyttöindikaatiossa kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan Palkon vuonna 2020 antaman suosituksen mukaisesti. Pola-BR on myöhempien tutkimustulosten myötä otettu tässä indikaatiossa mukaan Suomen lymfoomaryhmän vuonna 2023 päivitettyyn hoitosuositukseen (Leppä ym. 2023). Tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmästä on olemassa arviointiylilääkäreiden kielteinen kannanotto (FinCCHTA) eikä lenalidomidilla ole sairausvakuutuskorvattavuutta tässä käyttöaiheessa. Lymfoomaryhmän hoitosuosituksen julkaisun jälkeen Palko on julkaissut kielteisen suosituksen lonkastuksimabi-tesiriinistä.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

NP30179-tutkimus on avoin monikansallinen yksihaarainen vaiheen I/II annoslaajennus- ja annosvastetutkimus, jossa arvioitiin glofitamabin vaikuttavuutta potilailla, joilla oli

uusiutunut tai hoitoon reagoimaton non-Hodgkinin B-solulymfooma. Tutkimukseen otettiin sisään yhteensä 458 potilasta. Tutkimus oli alun perin tarkoitettu faasin I altistus-vaste-tutkimukseksi. Tutkimuksen protokollaa muutettiin tutkimuksen aikana kymmenen kertaa, minkä seurauksena tutkimus muuttui faasin II tutkimukseksi. Tutkimus sisälsi 17 kohorttia. Suositus perustuu tutkimuksen näyttöön koskien yhtä kohorttia (n=108), jossa oli diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma-potilaita ja joita oli hoidettu vähintään kahdella systeemisellä hoitolinjalla, ja jotka saivat tutkimuksessa indikaation mukaista hoitoa.

Tutkimuskohortissa oli mukana 108 tutkittavaa. Riippumattoman arviointiryhmän mukaan täydellisen vasteen sai 35,2 % (n=38). Turvallisuuskohortissa oli 155 tutkittavaa, heistä täydellisen vasteen sai 40,0 % (n=62) potilaista. Kokonaisvasteosuudet vastaavasti olivat 50,0 % (n=54) ja 51,6 %. (n=80) Potilaat saivat vasteen (ORR tai CR) keskimäärin 42 päivässä. Kokonaisvasteen keston mediaani oli tutkitussa ryhmässä 14,4 kuukautta ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 16,8 kuukautta. Täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä. Glofitamabi-hoidon kesto on korkeintaan 12 sykliä eli noin 8 kuukautta, joten vasteen keston tulokset viittaavat glofitamabi-hoidon vaikutusten säilymiseen hoidon lopettamisen jälkeen. OS mediaani oli 12,0 kk (95% LV: 8,0–16,1) ja PFS 4,9 kk (95% LV: 3,4–8,1).

Fimean arviointiraportin jälkeen on julkaistu päivitettyjä kolmen vuoden seurannan tuloksia suullisen esityksen abstraktina (Dickinson et al. 2024). On huomioitava kuitenkin, että päivitetty seurantatulokset eivät ole vielä vertaisarvioituja. Abstraktin perusteella tutkimuksen luotettavuutta ei voida vielä arvioida.

NP30179-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoidoa, joten myyntiluvan haltija arvioi glofitamabin tehoa vertaamalla sitä ankkuroimattomalla kaltaistamattomalla epäsuoralla vertailulla bendamustiini-rituksimabi (BR) -, Kymriah- ja Yescarta-hoitoihin. Lisäksi myyntiluvan haltija vertasi glofitamabia propensiteettipisteanalysissa Pola-BR-hoitoon. Vertailujen tulokset suosivat glofitamabia verrattuna BR-, Pola-BR- ja Kymriah-hoitoihin. Yescarta-hoito sai vertailussa paremmat tulokset glofitamabiin verrattuna.

Kaikki myyntiluvan haltijan toteuttamat vertailut olivat yksihaaraisen satunnaistamattoman tutkimuksen epäsuoria vertailuja. Palkon näkemyksen mukaan vertailuista tehtäviin

päätelmiin sisältyy merkittävää epävarmuutta, jonka suuruutta ei voida täysimääräisesti arvioida. Fimean arviointiryhmän toteuttaman naiivin vertailun perusteella vertailtujen hoitojen PFS- ja OS-tulokset olivat samankaltaisia. Täydellisen vasteen osuus oli paras Yescarta-hoidolla ja huonoin lonkastuksimabi-tesiriini-hoidolla.

Lähes kaikilla NP30179-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haattatapahtuma (98,7 %) yhdistetyssä turvallisuuskohortissa. Myös hoitoon liittyviä haattatapahtumia oli lähes kaikilla (90,9 %). Glofitamabi-hoidon aikana kuoli 81 (52,3 %) potilasta, mistä 9 liittyi haattatapahtumaan (covid-19, sepsis, delirium). Vaikeita, henkeä uhkaavia haattatapahtumia (aste ≥ 3) todettiin yli puolella potilaista (57,8 %). Vakavia haattatapahtumia oli hieman alle puolella potilaista (48,7 %). Hoidon lopettamiseen johtaneita haattatapahtumia ilmaantui hoidon aikana viidelle potilaalle (3,2 %).

Sytokiinioireyhtymä oli yleisin hoidon aikana ilmaantuva haattatapahtuma (64,3 %) ja kaikki havaitut tapaukset liittyivät glofitamabi-hoitoon. Valtaosa näistä tapahtumista oli haattasteen 1–2 tapahtumia ja ne ilmenivät pääsääntöisesti ensimmäisten kahden hoitosyklin aikana. Muita yleisiä esiintyneitä haattatapahtumia (vähintään 20 %:lla potilaista) olivat neutropenia (35,7 %), anemia (30,5 %) ja trombositopenia/alentunut verihiutaleiden määrä (21,4 %). Nämä haitat ovat tyypillisiä potilailla, jotka ovat saaneet useita aiempia hoitoja.

CHMP:n turvallisuuteen liittyviä huomioita olivat, että pitkäaikaista turvallisuustietoa ei ole vielä saatavilla ja aikaisempaa CAR-T-hoitoa saaneiden potilaiden haattatapahtumia ei raportoitu erikseen.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa glofitamabi-hoitoa verrataan polatutsumabi-vedotiinin + bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon (pola-BR) ja bendamustiini-rituksimabi-yhdistelmähoitoon (BR). Skenaarioanalyysissä glofitamabi-hoitoa verrataan mallissa CAR-T-hoitoihin (Kymriah ja Yescarta). Myyntiluvan haltijan perusanalyysitulokset ovat luettavissa Fimean arviointiraportista (Nousiainen ym. 2024).

Mallin keskeisimmät epävarmuuden lähteet olivat mallin tietojen perustuminen myyntiluvan haltijan toteuttamiin ankkuroimattomiin epäsuoriin vertailuihin, glofitamabi-hoidon kesto, käytetyt ekstrapolaatiojakaumat ja myyntiluvan haltijan käyttämä oletus pitkäaikaisesta remissiosta. Kaikkien vertailujen efektiiviset otoskoot (ESS) olivat matalat, joten kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt kaltaistetut populaatiot eivät vastanneet alkuperäistä NP30179-tutkimuksen populaatiota. Tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Myyntiluvan haltijan oletus kuolleisuudesta yliarvioi glofitamabilla saatavia terveyshyötyjä eikä arviointiryhmä pidä oletusta uskottavana. Täten myös kustannusvaikuttavuuden tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Fimean perusanalyysissä muutettiin mallin populaatio vastaamaan glofitamabi-hoidon ITT-populaatiota. Lisäksi mallista poistettiin oletus remissiosta, ja PFS:a ja OS:a mallinnettiin seuranta-ajan osalta Kaplan-Meier-analyysien tietoja käyttäen. Täten glofitamabi-hoidon ICER BR-hoitoon verrattuna oli 46 000 €/QALY ja Pola-BR-hoitoon verrattuna 25 000 €/QALY. Glofitamabi-hoidolla saadaan aikaiseksi 2,61 laatupainotettua elinvuotta vähemmän suhteessa Yescarta-hoitoon ja 1,41 laatupainotettua elinvuotta vähemmän suhteessa Kymriah-hoitoon. Glofitamabi-hoidon julkinen tukkuhinta on matalampi kuin Kymriah- ja Yescarta-hoidolla. Sen takia myös kustannusvaikuttavuusanalyysissä glofitamabin kustannukset ovat matalammat suhteessa Kymriah- ja Yescarta-hoitoihin.

Myyntiluvan haltija arvioi kolmannen linjan potilaiden määräksi noin 40 potilasta vuosittain, joka on noin 6 % kaikista vuosittain diagnosoiduista potilaista. Arvion mukaan glofitamabi olisi hoitovaihtoehto erityisesti niille potilaille, jotka eivät sovellu CAR-T-hoitoon tai eivät taudin nopean etenemisen vuoksi ehdi saada sitä, tai potilaille, joiden tauti on uusiutunut toisen linjan CAR-T-soluhoidon jälkeen. Huomioiden markkinan jakautuminen arvion kohteena olevan hoidon ja vertailuhoidojen kesken, myyntiluvan haltijan arvioi glofitamabin potilasmääräksi noin 15–20 potilasta vuosittain. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa oikeansuuntaiselta. Aiempien hoitolinjojen hoitokäytäntöjen kehittyminen vaikuttaa kolmannen linjan potilasmäärään tulevaisuudessa.

Myyntiluvan haltijan potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat glofitamabi-hoidolle noin 61 000 euroa. Vertailuhoidojen potilaskohtaiset lääke- ja

annostelukustannukset ovat oletetuilla hoitojen kestoilla 8 800–352 000 euroa. Glofitamabi-hoidon kustannukset olisivat noin 10 000–52 409 euroa suuremmat kuin Pola-BR- ja solunsalpaajahoidon, johon liitetään rituksimabi ja 291 000–284 000 euroa pienemmät kuin CAR-T-hoitojen. Myyntiluvan haltijan oletuksen mukaan budjettivaikutus nousisi noin 652 000 euroon glofitamabi-hoidon potilasmäärän vakiinnuttua 18 potilaaseen.

Budjettivaikutuksen arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta liittyen glofitamabin potilasmäärään, vertailuhoidojen markkinaosuuksiin vuosittain ja siihen, missä määrin glofitamabi-hoito tulisi korvaamaan Pola-BR- ja solunsalpaajahoidoa, johon liittyy rituksimabi. Koska glofitamabi-hoitoon soveltuvat potilaat eivät välttämättä saa kolmannessa linjassa CAR-T-hoidoa, oletus on, että glofitamabi-hoito ei vaikuta CAR-T-hoitojen vuosittaisiin potilasmääriin. Jos glofitamabi-hoito korvaisi kokonaan Pola-BR- ja solunsalpaajahoidon, johon voi liittyä rituksimabi, 24 potilaalla, glofitamabi-hoidon vuosittaiset kokonaiskustannukset olisivat noin 1,5 miljoonaa euroa. Tällöin vuosittainen budjettivaikutus olisi listahinnoin noin 834 000 euroa.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Glofitamabi-hoidon kohteena ovat potilaat, joiden syöpäsairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta ja ennuste on rajallinen. Osa potilaista saa hoidolle vastetta, mutta myös vaikeita ja henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Hoidolla saavutetun vasteen merkitys ja mahdollinen vaikutus potilaiden elinaikaan ei ole vielä arvioitavissa. Kyseessä ei ole parantava hoito.

Glofitamabi-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

8 Johtopäätökset

Euroopan komissio on myöntänyt glofitamabia sisältävälle Columvi-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan heinäkuussa 2023 aikuisille potilaille monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

Glofitamabin tehon ja turvallisuuden näyttö perustuu avoimeen vaiheen I/II NP30179-tutkimukseen, jossa arvioitiin glofitamabin vaikuttavuutta potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton non-Hodgkinin B-solulymfooma (n=108). Tutkimuksesta puuttui vertailuryhmä. Tutkimus ei ollut sokkoutettu. Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli riippumattoman arviointiryhmän arvioima täydellinen vaste, joka on surrogaattimuuttuja. Tutkimuksen potilasjoukossa täydellisen vasteen sai n. 35 % potilaista. Tutkimuksessa todetun tehon kliininen merkittävyys on rajallinen. Lisäksi vertailuhoidon puutteen takia tulos on epävarma suhteessa käytössä oleviin hoitoihin.

Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat täydellinen vaste tutkijan arvioimana, kokonaisvasteosuus (ORR), kokonaisvasteen kesto (DoR) ja täydellisen vasteen kesto (DoCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), aika ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen (TFCR) ja aika ensimmäiseen vasteeseen (TFOR). Kokonaisvasteosuudet olivat n. 50 % tutkimukseen osallistuneista potilaista. Potilaat saivat osittaisen tai täydellisen vasteen keskimäärin 42 päivässä. Kokonaisvasteen keston mediaani oli keskimäärin n. 15 kuukautta. Täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu.

Palkon näkemyksen mukaan kliinisen merkittävyyden arviointi on epävarmaa surrogaattimuuttujien ja puuttuvan vertailuhoidon takia suhteessa käytössä oleviin hoitoihin.

NP30179-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten myyntiluvan haltija arvioi glofitamabin tehoa vertaamalla sitä ankkuroimattomalla kaltaistamattomalla epäsuoralla vertailulla bendamustiini-rituksimabi (BR) -, Kymriah- ja Yescarta-hoitoihin. Lisäksi myyntiluvan haltija vertasi glofitamabia propensiteettipisteanalyysissä Pola-BR-hoitoon. Vertailujen tulokset suosivat glofitamabia verrattuna BR-, Pola-BR- ja Kymriah-hoitoihin. Yescarta-hoito sai vertailussa paremmat tulokset glofitamabiin verrattuna. Kaikki myyntiluvan haltijan toteuttamat vertailut olivat yksihaaraisen satunnaistamattoman tutkimuksen epäsuoria vertailuja. Palkon ja Fimean näkemyksen mukaan vertailuista tehtäviin päätelmiin sisältyy merkittävää epävarmuutta, jonka suuruutta ei voida täysimääräisesti arvioida.

Lähes kaikilla NP30179-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma (n. 99 %). Myös hoitoon liittyviä haittatapahtumia oli lähes kaikilla (n. 91 %). Glofitamabi-hoidon aikana kuoli 52 % potilaista, mistä 9 liittyi haittatapahtumaan. Vaikeita, henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste ≥ 3) todettiin yli puolella potilaista (n. 58 %). Vakavia haittatapahtumia oli hieman alle puolella potilaista (n.49 %). Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmaantui hoidon aikana 5 potilaalle (3,2 %).

Sytokiinioireyhtymä oli yleisin hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma ja kaikki havaitut tapaukset liittyivät glofitamabi-hoitoon. Valtaosa näistä tapahtumista oli lieviä ja ne ilmenivät pääsääntöisesti ensimmäisten kahden hoitosyklin aikana. Muita yleisiä esiintyneitä haittatapahtumia olivat neutropenia, anemia ja trombosytopenia/alentunut verihiutaleiden määrä. Nämä haitat ovat tyypillisiä potilailla, jotka ovat saaneet useita aiempia hoitoja.

Palkon näkemyksen mukaan glofitamabi-hoitoon liittyvien vaikeiden ja henkeä uhkaavien haittatapahtumien määrä on merkittävä. Sinänsä hoitoon liittyvät haitat ovat vasta-aineiden yhdistelmille tai bispesifisille vasta-aineille tyypillisiä. Tutkimusasetelmasta ja vertailuryhmän puutteesta johtuen arvioon hoidon hyödyistä suhteessa hoitoon liittyviin vakaviin haittoihin liittyy merkittävää epävarmuutta. Tutkimusnäytön perusteella hoitoa ei ole kohdennettavissa siitä eniten hyötyville potilaille.

Glofitamabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu myyntiluvan haltijan tekemään ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun. Vertailun tuloksiin liittyy Fimean ja Palkon näkemysten mukaan huomattavaa epävarmuutta, joten tehovertailun ja kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina. Kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa menetelmänä on useita epävarmuuden lähteitä liittyen erillisten tutkimusten sisällyttämis- tai poissulkukriteereihin, potilaiden lähtötasoon, tulostuuttajien määrittelyihin ja niiden arviointiaikatauluihin sekä mahdollisen sekoittavan muuttujan huomioiminen painotuksessa.

Myyntiluvan haltija arvioi kolmannen linjan potilaiden määräksi noin 40 potilasta vuosittain. Glofitamabia arvioidaan hoitovaihtoehtoksi erityisesti niille potilaille, jotka eivät sovellu

CAR-T-hoitoon tai eivät taudin nopean etenemisen vuoksi ehdi saada sitä, tai potilaille, joiden tauti on uusiutunut toisen linjan CAR-T-soluhoidon jälkeen. Tämän perusteella glofitamabin potilasmääräksi arvioitiin noin 15–20 potilasta vuosittain. Aiempien hoitolinjojen hoitokäytäntöjen kehittyminen vaikuttaa kolmannen linjan potilasmäärään tulevaisuudessa.

Myyntiluvan haltijan potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat glofitamabi-hoidolle noin 61 000 euroa. Vertailuhoidojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat oletetuilla hoitojen kestoilla 8 800–352 000 euroa. Glofitamabi-hoidon kustannukset olisivat suuremmat kuin Pola-BR- ja solunsalpaajahoidon, johon liitetään rituksimabi ja pienemmät kuin CAR-T-hoitojen. Myyntiluvan haltijan oletuksen mukaan budjettivaikutus nousisi noin 652 000 euroon glofitamabi-hoidon potilasmäärän vakiinnuttua 18 potilaaseen. Budjettivaikutuksen arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta liittyen glofitamabin potilasmäärään, vertailuhoidojen markkinaosuuksiin vuosittain ja siihen, missä määrin glofitamabi-hoito tulisi korvaamaan Pola-BR- ja solunsalpaajahoidoa, johon liittyy rituksimabi. Jos glofitamabi-hoito korvaisi kokonaan nämä vertailuhoidot 24 potilaalla, glofitamabi-hoidon vuosittaiset kokonaiskustannukset olisivat noin 1,5 miljoonaa euroa. Tällöin vuosittainen budjettivaikutus olisi listahinnoin noin 834 000 euroa.

9 Yhteenveto suosituksesta

Glofitamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan alle puolet potilaista sai hoidolle täydellisen vasteen. Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi I/II:n tutkimukseen. Palkon näkemyksen mukaan vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen määrä on merkittävä. Glofitamabi-hoidon suhteellisen tehon ja kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Glofitamabin myyntiluvan ehtona on toimittaa kahden vuoden seuranta-ajan tulokset pivotaalitutkimuksesta NP30179. Myyntiluvan ehtona on myös toimittaa meneillään olevan faasin III GO41944-tutkimuksen tulokset, jotka myyntiluvan haltija on toimittanut Q3/2024.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (15.8.2024 saakka)
- Arviointiylikääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiylikääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (16.9.2024 alkaen)

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä hallintoylilääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala HUS; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Sirkku Jyrkkiö, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arviointiyliääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Jarmo J. Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kela; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Minna-Liisa Luoma, johtava asiantuntija, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos; Piia Rannanheimo, johtava asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Eija Tomás, johtajaylilääkäri, Pirkanmaan hyvinvointialue.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Helmikuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 25.3.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 16.9.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 28.10.2024 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 7.11.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 20.1.2025 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 6.2.2025 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Columvi (glofitamab). EPAR (European Public Assessment Report). European Medicines agency EMA. Julkaistu 18.7.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Dickinson M J, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. ASH Annual Meeting & Exposition: 865 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. Oral presentation. Abstract available: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper194333.html> , viitattu 3.12.2024

FinCCHTA. Julkaisut - Fincchta. [Viitattu 28.11.2023]. <https://oys.fi/fincchta/katsauksia-ja-suosituksia/>

Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus; <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/>; voimassa 16.1.2023 alkaen, päivitetty 2024.

Nousiainen P, Kokko M, Kotajärvi J. Glofitamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2024 <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-59-3>

Roche. Myyntiluvan haltijan kommentti. <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/148567/Kommentti%20Roche%20Oy%20KAI%202%202024.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (C83.3). <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

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. 2015; 26:v116–25.