

Roche Oy:n vastine Palkon suosituluonnokseen glofitamabista uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Suositusluonnoksen mukaan glofitamabi ei kuuluisi kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa. Roche Oy:n mielestä Palkolla ei ole perusteltuja syitä jättää glofitamabia palveluvalikoiman ulkopuolelle.

Roche Oy:n mielestä Palkon käyttämät kriteerit tutkimusnäytön arvioinnissa ovat perusteettomia, eikä taloudellisuutta suhteessa tutkimusnäyttöön ja hoidolliseen tarpeeseen ole arvioitu kokonaisuutena vastaten hyviä arviointikäytäntöjä. Glofitamabin turvallisuusprofiili on arvioitu jo EMA:n toimesta hyväksyttäväksi, ja havaittujen riskien seurantaan on olemassa Fimean hyväksymä riskienhallintasuunnitelma. Glofitamabista on julkaistu kaikki lisänäyttö, jonka Palko on itse määrittänyt suosituluonnoksessa tarvittavaksi käyttöönottoa varten. Suosituluonnos sisältää myös muita kohtia, joissa tulee huomioida Fimean raportin julkaisun jälkeen päivittynyt tutkimusnäyttö.

Päivitykset glofitamabin tutkimusnäytössä

Glofitamabin tehosta ja turvallisuudesta on julkaistu uutta tutkimustietoa. Julkaistu tutkimustieto vastaa kaikkiin Euroopan Lääkeviraston (EMA) asettamiin markkinoille tulon jälkeisiin vaatimuksiin, joilla glofitamabin nykyinen ehdollinen myyntilupa muutetaan tavalliseksi myyntiluvaksi. [REDACTED].

- 1) STARGLO-tutkimuksen teho- ja turvallisuustulokset (glofitamabi-yhdistelmähoito): <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2824%2901774-4/abstract>
- 2) Kolmen vuoden seuranta-ajan tulokset glofitamabi monoterapiasta NP30179-tutkimuksesta: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper194333.html>. Julkaisu sisältää mm. tiedon täydellisen vasteen mediaanikestosta, elossaolo-osuuden täydellisen vasteen saaneilla potilailla ja päivitettyt turvallisuustulokset.

Näiden lisätietojen nojalla Palkon tiedossa on kaikki tutkimustieto, jonka EMA on velvoittanut toimitettavaksi, ja Palko on itse määrittänyt suosituluonnoksen kohtaan 10. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.

Tutkimusnäytön arvioinnissa käytetyt kriteerit eivät ole perusteltuja

Roche Oy:n mielestä Palkon käyttämät kriteerit tutkimusnäytön arvioinnissa eivät ole tarpeeksi kattavasti perusteltuja ja päivittynyttä tutkimustietoa ei ole huomioitu. Vastaamme Palkon nostamiin epävarmuustekijöihin alla.

“Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan alle puolet potilaista sai hoidolle täydellisen vasteen, ja hoidon vaikutus elinaikaan tai elämänlaatuun ei ole vielä arvioitavissa.”

Roche Oy:n mielestä Palkon esittämä väite siitä, että glofitamabin täydellisen vasteen osuus (tutkimuskohortti: 35,2 %; turvallisuuskohortti 40 %) olisi kliiniseltä merkitykseltään vähäinen, on

perusteeton. Palkon tulisi perustella väitettään. Fimean arviointiraportin Taulukkoon 5 kootussa naiivissa vertailussa glofitamabi sai hyvin samansuuruiset tulokset CAR-T-hoidojen (Yescarta, Kymriah) kanssa täydellisen vasteen osalta, ja nämä hoidot kuuluvat palveluvalikoimaan.

Määräkestoisella 12 syklin (8,3 kk) glofitamabi-monoterapialla on mahdollista saavuttaa nopeita ja pitkäkestoisia täydellisiä vasteita, jotka säilyvät myös hoidon lopetuksen jälkeen. Päivitettyjen kolmen vuoden seurannan tulosten mukaan (seuranta-ajan mediaani 37,7 kk) täydellisen vasteen mediaanikesto on 29,8 kuukautta (95% CI: 22,0-ei arvioitavissa) (Dickinson et al. 2024), joka tulisi päivittää suositukseen. Täydellinen vaste saavutetaan keskimäärin 42 päivässä. Vasteita saavutetaan myös raskaasti hoidetuilla ja aiemmille hidoille (ml. CAR-T) refraktorista DLBCL:ää sairastavilla potilailla (Di Blasi et al. 2022; Sesques et al. 2023).

Glofitamabin vaikutus elinaikaan on arvioitavissa toisin kuin Palko on kirjannut suosituksen perusteisiin. Tiedonkeruun katkaisupisteessä 15.6.2022 (primaarianalyysi) 12 kuukauden elossaolo-osuus oli 50,4 % yhdistetyssä turvallisuuskohortissa (n=155) ja 45,6 % tutkimuskohortissa (n=108). OS-mediaani oli 12 kk yhdistetyssä turvallisuuskohortissa ja 8,9 kk tutkimuskohortissa. (Fimean raportti, Taulukko 4; Columvi EPAR.) Uusimmassa päivitettyssä analyysissä (Dickinson et al. 2024) yhdistetyssä turvallisuuskohortissa täydellisen vasteen saaneilla potilailla elossaolo-osuus 2 vuotta hoidon päättymisen jälkeen oli 77% (Dickinson et al. 2024). [REDACTED]

Potilaiden elämänlaadun tulokset ovat myös arvioitavissa, ja ne on esitetty Fimean raportissa. Glofitamabi-hoidon aikana nähtiin vain pieniä muutoksia EORTC QLQ-C30- ja FACT-Lym (LymS)-mittareiden pisteissä lähtötilanteeseen verrattuna, eli elämänlaatu säilyi glofitamabi-hoidon aikana samankaltaisena lähtötilanteeseen verrattuna, eikä potilaiden elämänlaatu heikentynyt.

“Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi II:n tutkimukseen.”

Glofitamabi monoterapian tutkimusnäyttö DLBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen perustuu faasin II -tutkimukseen. Faasin III -tutkimusta ei ole odotettavissa glofitamabin tähän tällä hetkellä arvioitavana olevaan käyttöaiheeseen, koska myöhäisen hoitolinjan moninaisten hoitovaihtoehtojen ja potilaskohtaisen hoidon (Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2024; Tilly et al. 2015) takia ei ole realistista, eikä vertailuhoidon heikon teho-olettaman takia eettisesti kestävää olettaa myyntiluvan perustuvan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimusnäyttöön. Faasin III STARGLO-tutkimuksen tulokset (Abramson et al. 2024) glofitamabista yhdistelmänä Gemox -hoidon kanssa täydentävät glofitamabin tutkimusnäyttöä suhteellisen tehon osalta. [REDACTED]

[REDACTED]

“Palkon näkemyksen mukaan vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen määrä on merkittävä.”

Gloftamabin turvallisuusprofiili on arvioitu perusteellisesti EMA:n arviointiprosessissa, joka perustuu kattavasti kliinisiin tutkimuksiin ja asiantuntija-arvioihin. EMA on todennut, että lääkkeen hyödyt ovat suuremmat kuin siihen liittyvät riskit, mikä on ollut keskeinen peruste sille, että lääkevalmisteelle on myönnetty myyntilupa. Fimea on paikallisesti hyväksynyt osana myyntilupadokumentaatiota tehdyn riskienhallintasuunnitelman jatkosuunnitelmineen. Riskienhallintasuunnitelma (Columvi RMP 2023) sisältää tärkeiden tunnistettujen riskien (tumour flare -reaktio ja sytokiinioireyhtymä) riskienminimoinnin lisääntymisriskienä terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille suunnatut ohjeet. Muiden riskien osalta erillisiä paikallisia riskienminimoinnin lisätoimenpiteitä ei ole EMA:n eikä Fimean toimesta katsottu tarpeelliseksi.

Riskienhallintasuunnitelman (Columvi RMP 2023) mukaisesti glofitamabin pitkän aikavälin turvallisuus sekä turvallisuus potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet CAR-T-hoitoa, on valmisteen puuttuvaa tietoa, jota on kerätty lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteillä PASS-tutkimuksesta (post-authorisation safety study) NP30179. Lisätiedot pitkän aikavälin turvallisuudesta NP30179-tutkimuksesta ovat nyt saatavissa (Dickinson et al. 2024). Primaarianalyysin jälkeen päivitettyssä tutkimustuloksissa (Dickinson et al. 2024) ei ole havaittu merkittäviä muutoksia turvallisuusprofiilissa: Uusia sytokiinioireyhtymiä, infektioita, muita sytopenioita tai kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ei havaittu edellisen analyysin jälkeen. Glofitamabi-monoterapian tehosta ja turvallisuudesta CAR-T-hoidon jälkeen on myös meneillään kaksi tutkimusta, NCT04703686 ja NCT04889716. NCT04703686-tutkimuksessa (Sesques et al. 2023), turvallisuusprofiili oli samankaltainen glofitamabin rekisteröintitutkimuksen turvallisuusprofiilin kanssa. Sytokiinioireyhtymähaittatapahtumat olivat vaikeusastetta 1 (4,7 %) tai 2 (9,5 %), neurologisia haittatapahtumia raportoitiin kahdella potilaalla (vaikeusaste 2). Vaikeusasteen ≥ 3 neutropeniaa esiintyi 22 (33,3 %), trombositopeniaa yhdeksällä (11,1 %) ja anemiaa seitsemällä (14,2 %) potilaalla. Vakavia haittatapahtumia (vaikeusaste ≥ 3) raportoitiin 18 (28,6 %) potilaalla, pääosin infektioita (n = 17, joista 9 COVID-19-infektioita). Hoitosyklien mediaanimäärä oli viisi.

“Glofitamabihoitoon teho- ja kustannusvertailu perustuu ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.”

Virhe kustannusvaikuttavuustulosten raportoinnissa — Glofitamabi on Yescarta- ja Kymriah-hoitoja edullisempi hoitovaihtoehto kaikissa skenaarioissa

Suositusluonnoksen kustannusvaikuttavuustulosten raportoinnissa on virhe (s. 5-6), kun glofitamabia verrataan skenaarioanalyysissä CAR-T -hoitoihin (Yescarta, Kymriah). Virhe on korjattava, sillä se aiheuttaa merkittävän tulkintavirheen analyysin tuloksista, joissa glofitamabi on Yescarta- ja Kymriah-hoitoja edullisempi hoitovaihtoehto.

Glofitamabi on kaikissa esitetyissä vertailuissa Yescarta- ja Kymriah-hoitoja edullisempi. Riippuen vertailusta ja skenaariosta glofitamabi näyttäytyy joko vaikuttavampana hoitona tai vähemmän vaikuttavana hoitona. Yleinen käytäntö tilanteissa, joissa interventio on vähemmän vaikuttava mutta kustannuksiltaan edullisempi kuin vertailuhoito, kustannusten ja vaikuttavuuden suhdelukua (ICER) tulisi tulkita käänteisesti. Tämä tarkoittaa, että mitä korkeampi ICER on sitä kustannusvaikuttavampi glofitamabi-hoito on. Pyydämme käyttämään Fimean raportissa käytettyä raportointitapaa, tai vaihtoehtoisesti NICE:n arviointiraportin tapaa puhuen käänteisestä ICER-estimaatista.

- Fimean arviointiraportti:
 - Rochen analyysi: CAR-T-hoitoihin verrattuna glofitamabi-hoidon ICER on noin 180 000 €/QALY, säästö menetettyä QALY:a kohden, verrattuna Yescarta-hoitoon ja dominoiva Kymriah-hoitoon verrattuna.
 - Fimean analyysi: CAR-T-hoitojen suhteen glofitamabin ICER, säästö menetettyä QALY:a kohden, on noin 111 000 €/QALY Yescarta-hoitoon verrattu ja 200 000 €/QALY Kymriah-hoitoon verrattuna.
- Glofitamabin NICE:n arviointiraportissa (s.18) Glofitamabin ja Yescartan välisestä ICER:sta on kirjoitettu seuraavasti: *“When comparing with axicabtagene ciloleucel, glofitamab had substantially lower overall costs but a loss in QALYs, so it was less effective. The committee noted that in situations in which an ICER is estimated for a technology that is less effective and less costly than its comparator, the commonly assumed decision rule of accepting ICERs below a given threshold is reversed. So, the higher the ICER, the more cost effective a treatment becomes.”*

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

Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen edennyt DLBCL on huonoennusteinen sairaus, jossa tehokkaammille hoitovaihtoehdoille on selkeä hoidollinen tarve. Palko on hyväksynyt Yescarta- ja Kymriah-valmisteet kahden aiemman hoitolinjan jälkeen uusiutuneessa DLBCL:ssä Suomen palveluvalikoimaan vuonna 2019. Myös näiden valmisteiden tutkimusnäyttö on perustunut yksihaaraisiin tutkimuksiin. Palkon tulee noudattaa samaan käyttöaiheeseen kuuluvien valmisteiden arvioinnissa yhtäläisiä päätöksentekokriteerejä ja antaa yhtäläisesti mahdollisuus neuvotella hallitun käyttöönoton keinoista.

Glofitamabi on korvattava useassa Euroopan maassa. Mikäli Palkon päätös olisi poissulkeva, eroaisi se merkittävästi muualla Euroopassa tehdyistä päätöksistä. Norjassa ja Ruotsissa arviointiraportit ovat valmistuneet ja arvioinnissa on edetty hintaneuvotteluvaiheeseen. Glofitamabin päivitetyt korvattavuustiedot on ilmoitettu Liitteessä 1.

Roche Oy on valmis neuvottelemaan kohtuullisesta hinnasta, jolla glofitamabihoito voitaisiin mahdollistaa käyttöaiheen mukaisilla potilailla Suomessa. Glofitamabi-hoidon ollessa määräkeestoinen, hoidon kustannukset ja budjettivaikutus ovat hyvin ennakoitavissa. Vaste hoidolle saadaan nopeasti, mikä mahdollistaa terveydenhuollon resurssien optimaalisen kohdentamisen potilaiden hoidossa. Uusien innovatiivisten lääkehoitojen sulkeminen palveluvalikoman ulkopuolelle vedoten tutkimusnäytön epävarmuuteen ilman myyntiluvan haltijan mahdollisuutta neuvotella kohtuullisesta, epävarmuustekijät huomioivasta hintatasosta, voi johtaa epäräationaaliseen terveydenhuollon resurssien käyttöön ja merkittävään terveyshyötyjen menetykseen.

Lähteet

Abramson J S, Ku M, Hertzberg M et al. 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. Volume 404, p1940-1954. November 16, 2024.

Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E et al. (2022). Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. Blood 140(24):2584-2593.

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

EU Risk management plan for Columvi/glofitamab. Saatavissa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/columvi-epar-risk-management-plan_en.pdf , viitattu 3.12.2024

Faria R, M Hernandez Alava, Manca A et al. (2015). NICE DSU technical support document 17: the use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: methods for comparative individual patient data. Saatavissa: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD17-DSU-Observational-data-FINAL.pdf> , viitattu 3.12.2024

Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H et al. (2024). Nopeakasvuisten B-solulyymfoomien hoitosuositus 2024. <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/> , viitattu 3.12.2024

National Institute for Health and Care Excellence. TA927. (2023). Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927> , viitattu 25.11.2024

Sesques P, Houot R, Al Tabaa Y et al. (2023). Glofitamab Monotherapy in Patients with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma after Failing CAR T-Cell Infusion: Primary Analysis of the Bicar Study, a Phase II Lysa Study. ASH congress 2023, abstract #893. Saatavissa: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper177703.html> , viitattu 3.12.2024

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5:v116-25.

Liite 1. Glofitamabin päivitettyt korvattavuustiedot joulukuussa 2024

Maa	Korvattavuustieto
Belgia	Korvattava potilaille, jotka eivät sovellu CAR-T -hoitoon tai autologiseen kantasolusiirtoon ja potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet CAR-T -hoitoa.
Hollanti	Ei kansallista korvattavuutta [REDACTED]
Irlanti	Arviointi käynnissä
Iso-Britannia (Englanti, Wales)	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Israel	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Italia	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Itävalta	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Kanada	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Norja	Arviointi käynnissä, arviointiraportti julkaistu: https://www.nyemetoder.no/metoder/glofitamab/ Hintaneuvotteluvaiheessa
Ranska	Myönteinen suositus, early access -ohjelman kautta
Ruotsi	Arviointi käynnissä, arviointiraportti julkaistu: https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2024-12-02-halsoekonomisk-bedomning-av-columvi-vid-behandling-av-diffust-storcelligt-b-cellslymfom.html Hintaneuvotteluvaiheessa
Saksa	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Slovenia	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa
Tanska	Ei kansallista korvattavuutta [REDACTED]
Tšekki	Korvattava koko käyttöaiheen laajuudessa