

Polatutsumabi-vedotiini

EUnetHTA-raportin yhteenveto ja
budjettivaikutusten arviointi (julkaistu
3/2020)

Arvioitu käyttöaihe: Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (Pola-BR) on tarkoitettu uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

Arviointiryhmä

Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Tuomas Oravilahti

Proviisori, FM, OTM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Wikman

Proviisori, LuK, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

1. Johdanto	4
2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot	5
2.1. Polatutsumabi-vedotiini	5
2.1.1. Vaikutusmekanismi	5
2.1.2. Annostus	5
2.1.3. Myyntilupa ja käyttöaiheet	5
2.2. Hoitosuositukset ja hoitovaihtoehtojen käyttö	5
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	7
3.1. Kliinisten tutkimusten kuvaus	7
3.2. Kliinisten tutkimusten tulokset	8
3.2.1. Potilaiden ominaispiirteet ja hoidon kesto	8
3.3. Alaryhmäanalyysit	11
3.4. Meneillään olevat tutkimukset	11
3.5. Myyntiluvan ylläpitämiseksi vaadittu tutkimusnäyttö	12
3.6. Epäsuoravertailu	12
3.7. Tulosten ekstrapolointi	13
3.8. Turvallisuus	14
4. Kustannukset ja budjettivaikutus	15
4.1. Potilaskohtaiset lääkehoidon kustannukset	15
4.2. Potilasmääräarvio	16
4.3. Budjettivaikutukset	17
5. Kustannusvaikuttavuus	17
6. Johtopäätökset ja pohdinta	18
Lähteet	20
Liitteet	22

1. Johdanto

Arvioitava lääkehoito ja käyttöaihe: Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) on tarkoitettu uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) on imusolujen syöpä. Se on yleisin non-Hodgkinin lymfoomista. Suomessa todetaan vuosittain noin 600 uutta DLBCL tapausta. (1)

Potilaista paranee ensilinjan hoidolla noin 60–70 %. Arviolta 10–15 % potilaista ei saa vastetta ensilinjan hoitoon ja 20–30 %:lla tauti uusiutuu (2). Näille potilaille ensisijainen hoitovaihtoehto on kantasolusiirto. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan sovellu kantasolusiirtoon esimerkiksi korkean iän tai oheissairauksien vuoksi. Ensilinjan hoidon jälkeen uusiutuneen tai refraktorisen taudin ennuste on huono, usein alle kuusi kuukautta (3, 4).

EUnetHTA on julkaissut arviointiraportin¹ polatutsumabi-vedotiinia, bendamustiinia ja rituksimabia sisältävän (pola-BR) yhdistelmähoidon kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (R/R DLBCL) hoidossa, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle (5). EUnetHTA on eurooppalaisten HTA-organisaatioiden verkosto, jonka yksi tavoite on tuottaa eurooppalaisia yhteisarvioiteja uusien lääkkeiden hoidollisista vaikutuksista. EUnetHTA:n raportti ei sisällä arviota pola-BR-hoidon kustannuksista tai kustannusvaikuttavuudesta.

Tämä Fimean arviointiraportti perustuu soveltuvien osien EUnetHTA:n laatimaan yhteisarviointiin. Fimean arviointiraportin rajaukset on määritelty taulukossa 1. Fimean raportti sisältää myös arvion pola-BR-hoidon ja sen hoitovaihtoehtojen keskimääräisistä potilaskohtaisista kustannuksista sekä budjettivaikutusanalyysin.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Potilasryhmä	Uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (R/R DLBCL) sairastavat aikuispotilaat, joille hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu.
Arvioitava lääkehoito	Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR)
Vertailuhoidot	Nuoremmat potilaat (< 65 v): <ul style="list-style-type: none">– Rituksimabi + deksametasoni, sytarabiini ja sisplatiini (R-DHAP)– Rituksimabi + ifosfamidi, karboplatiini ja etoposidi (R-ICE)– Rituksimabi + gemesitabiini, deksametasoni ja sisplatiini (R-GDP) lääkkäämmät potilaat (≥ 65 vuotta) <ul style="list-style-type: none">– Rituksimabi + gemesitabiini ja oksaliplatiini (R-GemOx)– R-GDP– Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni ja etoposidi (R-MINE)
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">– Kokonaiselinaika (OS)– Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS)– Hoitovaste (ORR, CR)– Potilaiden raportoimat lopputulokset– Haittatapahtumat (AE), vakavat haittatapahtumat (SAE), vaikeat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumat (aste 3–4), hoidon keskeyttämiseen johtaneet haitat– Lääkehoidon kustannukset– Budjettivaikutus

¹ EUnetHTA-raportin kirjottamisesta vastasivat yhteistyössä HTA-organisaatiot Saksasta (IQWiG) ja Ranskasta (HAS). Fimea toimi vertaisarvioitsijana yhdessä Ruotsin (TLV), Portugalin (INFARMED) ja Tsekin (SUKL) HTA-organisaatioiden kanssa.

2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

2.1. Polatutsumabi-vedotiini

2.1.1. Vaikutusmekanismi

Polatutsumabi-vedotiini on CD79b-kohdennettu vasta-ainelääkekonjugaatti. Se sisältää humanisoitua monoklonaalista immunoglobuliini G1 -vasta-ainetta ja mitoosia estävää ainetta (monometyylliauristatiini E eli MMAE). Monoklonaalinen vasta-aine sitoutuu CD79b-proteiiniin, jota ilmentävät plasmaklorit lukuun ottamatta kaikki normaalit B-solut ja pahanlaatuiset B-solut. DLBCL:sta 95 % ilmentää CD79b-proteiinia. Sitoutumisen jälkeen polatutsumabi-vedotiini siirtyy solun sisään. Vasta-aineosasta vapautuva MMAE tappaa jakautuvat solut estämällä solunjakautumisen ja indusoimalla apoptoosin.(6)

2.1.2. Annostus

Polatutsumabi-vedotiini annetaan laskimoinfuusiona, joka kestää 90 minuuttia (6).

Suosittelun annos polatutsumabi-vedotiinia on 1,8 mg/kg infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein kuuden hoitosyklin ajan yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa. Bendamustiinin suositeltu annos on 90 mg/m²/vrk kunkin hoitosyklin ensimmäisenä ja toisena päivänä. Rituksimabin suositeltu annos on 375 mg/m² kunkin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.(6)

2.1.3. Myyntilupa ja käyttöaiheet

Euroopan komissio on myöntänyt polatutsumabi-vedotiini-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan² tammikuussa 2020. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe pola-BR-yhdistelmälle on uusiutuneen/refraktorisen DLBCL:a sairastavien aikuispotilaiden hoito, kun hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.(7)

Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä seitsemän³ jätti eriyvän mielipiteen CHMP:n kannanottoon, joka puolsi myyntiluvan myöntämistä polatutsumabi-vedotiinille (8). Yhteenveto eriyvien mielipiteiden syistä on tämän raportin pohdinnassa (luku 5).

Euroopan komissio on hyväksynyt polatutsumabi-vedotiinin harvinaislääkkeeksi (7).

2.2. Hoitosuositukset ja hoitovaihtoehtojen käyttö

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfomien hoidosta maaliskuussa 2020 (9). ESMO on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (2, 10).

Kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa ja käytössä on laaja kirjo erilaisia solunsalpaajayhdistelmiä. Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaan: ”ensisijainen lääkehoitosuositus relapsin hoidossa on platinapohjainen immunokemoterapia. Eri kemoterapioilla ei ole tehoeroa. Nuoremmilla (< 65 v) suositellaan R-DHAP, R-ICE tai R-GDP-hoitoa, ja iäkkäämmillä esim. R-GemOx, R-GDP tai R-MINE. --- Jos ei ole kantasolusiirto-optiota, tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan R-bendamustiinia yhdistettynä polatutsumabi-vedotiiniin 6 sykliä. --- Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneen tai solunsalpaajahoidoille resistentin taudin hoitosuosituksena on hyväkuntoisille

² Ehdollinen myyntilupa voidaan myöntää valmisteelle, joka on tarkoitettu sellaisen vakavan tai hengenvaarallisen sairauden hoitoon, johon ei ole käytössä hyviä hoitovaihtoehtoja (unmet medical need). Vaikka tutkimustietoa on liian vähän tavallisen myyntiluvan myöntämiseksi, Euroopan lääkeviraston (EMA) arvion mukaan valmisteeseen hyödyt ja tarve saada valmiste nopeasti käyttöön ylittävät rajalliseen tutkimusnäyttöön liittyvät riskit. Tiedot, jotka myyntiluvan haltijan tulee toimittaa EMA:lle polatutsumabi-vedotiinin turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi ja osoittamiseksi, on kuvattu luvussa 3.5.

³ CHMP:ssa on jäsen jokaisesta EU jäsenmaasta, Norjasta ja Islannista sekä viisi jäsentä, jotka on nimetty tietyn tieteenalan (esim. tilastotiede) asiantuntemuksen perusteella.

potilaille (WHO 0-1) CAR-T -soluterapia. Jos ei ole soluterapiaoptiota, suosituksena on antaa (immuno)kemoterapiaa 6(-8) sykliä ja paikallisissa taudeissa affisioalueiden sädehoitoa.”

Pelkkää bendamustiini ja rituksimabi (BR) -yhdistelmää ei mainita lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa. Bendamustiinille on myönnetty käyttöaihe kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon, monoterapiana hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon sekä multippelin myelooman hoitoon (11).

Lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa ei mainita myöskään piksantronia. Piksantroni on tarkoitettu aikuispotilaiden useaan kertaan uusiutuneiden tai refraktoristen, aggressiivisten Non-Hodgkin-B-solulymfoomien (NHL) monoterapiahoitoon (12).

CAR-T-hoidossa käytetään potilaan omia muokattuja T-soluja. Markkinoilla on kaksi CAR-T-valmistetta, tisagenlecleuseeli ja aksikabtageneeniloleuseeli (13, 14). Niillä molemmilla on käyttöaiheena uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoito kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. CAR-T-hoitoihin liittyy vakavia haittavaikutuksia, joista keskeisiä ovat sytokiinioireyhtymä ja neurologiset tapahtumat. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan, polatutsumabi-vedotiinin käyttöaiheen mukainen potilasryhmä ei ainakaan kokonaisuudessaan sovellu nykyisiin CAR-T-hoitoihin niiden vakavien haittojen takia. Toisin sanoen potilaat, joille hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu esimerkiksi iän tai oheissairauksien vuoksi, eivät todennäköisesti sovellu myöskään nykyisiin CAR-T-hoitoihin mahdollisen sytokiinioireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten vuoksi. Toisaalta prospektiivinen tutkimusnäyttö CAR-T-hoidoista niille potilaille, joille hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu, puuttuu kokonaan. Tästä syystä CAR-T-hoidot eivät ole polatutsumabi-vedotiinin vertailuhoitoja tässä kansallisessa arvioinnissa (taulukko 1), vaikka ne EUnetHTA:n arviointiraportissa onkin huomioitu.

Myyntiluvan haltijan teettämän, DLBCL:a hoitaville lääkäreille toteutetun, kyselytutkimuksen mukaan rituksimabia ja bendamustiinia sisältävä yhdistelmähoito (BR) on yksi uusiutuneen DLBCL:n hoitovaihtoehto, mutta sen käyttö on vähäistä (Roche data on file). Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin tietoaltaan lääkitystietojen mukaan DLBCL-potilaiden toisen linjan hoitona käytettiin yleisimmin R-MINE ja R-ICE-yhdistelmähoitoja (Roche data on file). Nämä kattoivat yli puolet toisen linjan hoitovaihtoehtoista. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan käytetyt hoitovaihtoehdot DLBCL:n uusiuduttua tai taudin ollessa refraktorinen vaihtelevat kuitenkin keskuksittain.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Tutkimusnäyttö pola-BR-hoidon tehosta ja turvallisuudesta käyttöaiheen mukaisessa potilasjoukossa perustuu pääosin yhteen faasin Ib/II -tutkimukseen (GO29365, NCT02257567). Pola-BR-hoitoa ei ole kliinisessä tutkimuksessa verrattu Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaisiin immunokemoterapioihin (kts. taulukko 1 ja luku 2.2).

3.1. Kliinisten tutkimusten kuvaus

GO29365 on kuvattu yksityiskohtaisesti EUnetHTA:n raportissa (5), myyntiluvan haltijan EUnetHTA:lle toimittamassa dokumentaatiossa (15), Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointilausunnossa EPAR:ssa (8) ja vertaisarvioituna julkaisuna Journal of Clinical Oncology -lehdessä (16).

GO29365 on avoin, satunnaistettu faasin Ib/II monikeskustutkimus, jonka tavoite oli arvioida

- polatutsumabi-vedotiinia, CD20-kohdistettua monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabi tai obinutsumabi) ja bendamustiinia sisältävän yhdistelmähoidon (pola-BR tai pola-BG)
- turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa
- uusiutunutta tai refraktaaria follikulaarista lymfoomaa (R/R FL) tai DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa.

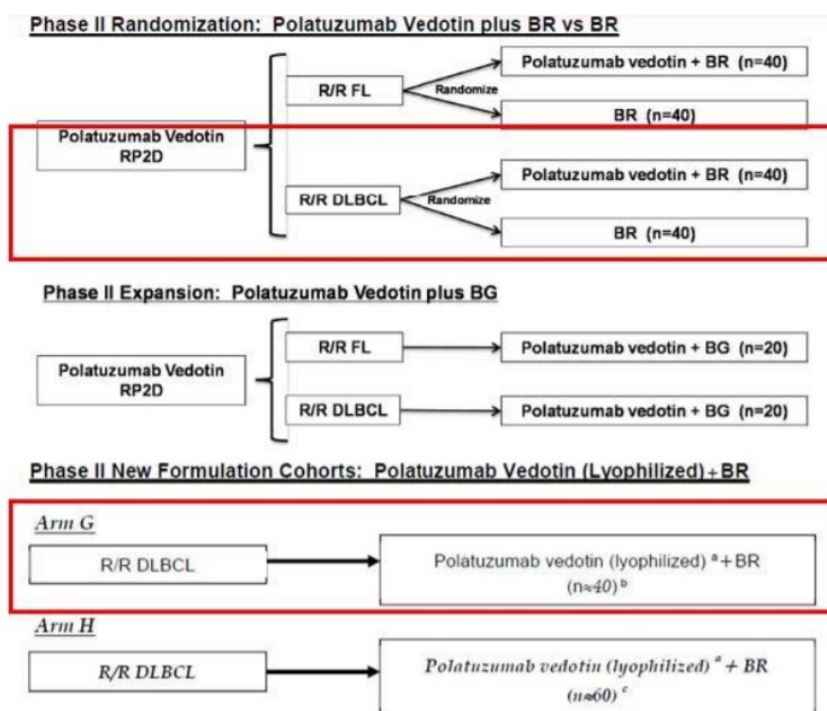
Tässä arvioinnissa on huomioitu tulokset vain R/R DLBCL -potilaista, joita hoidettiin pola-BR-yhdistelmällä. GO29365-tutkimus koostuu kahdesta vaiheesta (faasi Ib ja II) sekä useasta kohortista ja hoitohaarasta (kuvio 1):

- Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa (faasi Ib) otettiin mukaan 12 R/R DLBCL potilasta, joista kuusi sai pola-BR-yhdistelmää. Faasin Ib potilaat saivat polatutsumabi-vedotiinin alkuperäistä nestemäistä formulaatiota.
- Tutkimuksen toinen vaihe (faasi II) sisältää satunnaistetun osion, jossa on mukana 80 potilaan R/R DLBCL-kohortti. Myös satunnaistetun kohortin potilaat saivat polatutsumabi-vedotiinin alkuperäistä nestemäistä formulaatiota.
- Hoitohaara G sisällytettiin tutkimukseen protokollan muutoksen yhteydessä marraskuussa 2017. Hoitohaaraan G otettiin mukaan 42 R/R DLBCL potilasta, jotka saivat kylmäkuivattua (lyofilisoitua) polatutsumabi-vedotiinia. Kylmäkuivattu lääkekuoto vastaa kaupallista valmistetta.
- Hoitohaara H (n = 64) lisättiin tutkimukseen lokakuussa 2018 protokollan muutoksen yhteydessä, ja potilaiden hoidossa käytettiin polatutsumabi-vedotiinin kylmäkuivattua muotoa. Hoitohaaran H tuloksia ei ole vielä raportoitu.

Tutkimukseen mukaan otetuille R/R DLBCL potilaille ei voitu tehdä autologista hematopoeettista kantasolusiirtoa ja heillä oli ollut relapsi tai hoitoon reagoimaton tauti vähintään yhden systeemisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Tutkimuksen keskeiset kelpoisuuskaiteerit on kuvattu EUnetHTA:n raportissa (PTJA06 Final assessment report, taulukko 11, s.28).

Satunnaistettu kohortti (n = 80) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan pola-BR tai BR-hoitoa. Satunnaistaminen ositettiin edelliselle hoidolle saadun vasteen pituuden mukaan (≤ 12 kuukautta tai >12 kuukautta).

Pola-BR-hoidon annostus vastasi kaikissa kohorteissa ja tutkimushaaroissa luvussa 2.1.2 kuvattua valmisteyhteenvedon mukaista annostelua. Hoidon enimmäiskesto oli kuusi 21 päivän hoitosykliä sekä pola-BR-että BR-hoitoa saaneilla potilailla.



Kuvio 1. GO29365-tutkimuksen asetelma. Lähde: EUnetHTA-raportti (5)

GO29365-tutkimuksen ensisijainen tavoite oli

- **satunnaistettu kohortti:** arvioida täydellisen vasteen (CR) saaneiden potilaiden osuus hoidon päättyessä (6–8 viikkoa kuudennen hoitosyklin ensimmäisen päivän tai viimeisen tutkimushoidon jälkeen); täydellisen vasteen saaneiden potilaiden lukumäärä perustui riippumattoman arviointitoimikunnan PET-TT-tutkimuksen avulla tekemään arvioon.
- **hoitohaara G:** arvioida kylmäkuivattua, kaupallista valmistetta sisältävän yhdistelmähoiton farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta.
- **hoitohaara H:** kerätä täydentävää kliinistä näyttöä kylmäkuivattua kaupallista valmistetta sisältävästä pola-BR-hoidosta.

3.2. Kliinisten tutkimusten tulokset

3.2.1. Potilaiden ominaispiirteet ja hoidon kesto

Yhteensä 88 potilasta sai pola-BR-hoitoa GO29365-tutkimuksessa. Potilaiden ominaispiirteitä on raportoitu taulukossa 2. Yksityiskohtaisempi kuvaus satunnaistetun potilaskohortin ominaispiirteistä on EUnetHTA:n raportissa (sivulla 33–34).

Satunnaistetussa potilaskohortissa on havaittavissa joitakin eroja taudin ennustekijöissä potilasryhmien välillä. Esimerkiksi IPI-riskiluokka oli korkea suuremmalla osalla BR- kuin pola-BR-hoitoa saaneista potilaista (42,5 % vs. 22,5 %).

Satunnaistetussa kohortissa (n = 80) suurempi osuus potilaista sai kaikki kuusi hoitosykliä pola-BR-hoitohaarassa (18/40) kuin BR-hoitohaarassa (9/40). Hoidon keston mediaani oli 3,2 kuukautta (5 hoitosykliä) pola-BR-ryhmässä ja 1,4 kuukautta (3 hoitosykliä) BR-ryhmässä. Satunnaistetun potilaskohortin osalta potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 22,3 kuukautta ja hoitohaaran G osalta 8,4 kuukautta.

Taulukko 2. Yhteenveto GO29365-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä.

	Faasi Ib	Faasi II, satunnaistettu potilaskohortti		Lisätty potilaskohortti (hoitohaara G)
	pola-BR (n = 6)	pola-BR (n = 40)	BR (n = 40)	pola-BR (n = 42)
Ikä [vuotta], mediaani (vaihteluväli)	65 (58–79)	67 (33–86)	71 (30–84)	68 (27–94)
≥ 65 vuotta, n (%)	3 (50,0)	23 (57,5)	26 (65,0)	27 (64,3)
Miehiä, n (%)	4 (66,7)	28 (70,0)	25 (62,5)	25 (59,5)
ECOG-toimintakykyluokka				
0	6 (100)	12 (30,0)	17 (42,5)	NR
1		21 (52,5)	14 (35,0)	NR
2	0	6 (15,0)	8 (20,0)	3 (7,1)
Ei tietoa	0	1 (2,5)	1 (2,5)	NR
Syy, ettei HSCT kelpoinen				
Ikä	1 (16,7)	13 (32,5)	19 (47,5)	17 (40,5)
Liitännäissairaudet	0	1 (2,5)	1 (2,5)	NR
Aiemman siirteen epäonnistuminen	0	10 (25,0)	6 (15,0)	NR
Riittämätön vaste salvage-hoitoon	2 (33,3)	12 (30,0)	9 (22,5)	15 (35,7)
Muu syy	3 (50,0)	4 (10,0)	5 (12,5)	NR
IPI-riskiluokka				
0 - 1 (pieni)	1 (16,7)	9 (22,5)	3 (7,5)	NR
2 (kohtalaisen pieni)	3 (50,0)	9 (22,5)	8 (20,0)	NR
3 (keskikorkea)	2 (33,3)	13 (32,5)	12 (30,0)	NR
4 (korkea)	0	8 (20,0)	12 (30,0)	NR
5 (korkea)	0	1 (2,5)	5 (12,5)	NR
Aiemmin anti-lymfooma kemoterapioiden lkm				
mediaani	2 (1–2)	2 (1–7)	2 (1–5)	2 (1–7)
1 linja, n (%)	2 (33,3)	11 (27,5)	12 (30,0)	15 (35,7)
2. linja, n (%)	4 (66,7)	11 (27,5)	9 (22,5)	NR
≥3. linja, n (%)	0	18 (45,0)	19 (47,5)	NR

Lähteet: EUnetHTA-raportti, taulukko 13 ja s. 43 (5); PTJA06 - MAH Core Submission Dossier, taulukot 18 ja 19 (15)

Hoidon teho

GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %) ja elinikaan ennen taudin etenemistä (PFS-mediaani: 9,5 kk vs. 3,7 kk; HR (95 % LV) = 0,36 (0,2–0,6)). Lisäksi pola-BR-hoitoa saaneet potilaat elivät keskimäärin 7,7 kuukautta pidempään kuin BR-hoitoa saaneet potilaat (OS-mediaani: 12,4 kk vs. 4,7 kk, HR (95 % LV) = 0,42 (0,24–0,75)). Yhteenveto tutkimuksen tuloksista on esitetty taulukossa 3.

Potilaiden raportoimia lopputuloksia olisi ensisijaisesti tarkoitus kerätä TINAS-mittarilla (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, v1.0). Johtuen muun muassa puuttuvan tiedon määrästä, TINAS-tuloksia ei pidetty luotettavina EUnetHTA-arvioinnissa.

GO29365-tutkimuksessa ei kerätty tietoja potilaiden terveyteen liittyvästä elämänlaadusta. Potilaiden raportoimia lopputuloksia on käsitelty yksityiskohtaisemmin EUnetHTA:n raportissa (sivulla 42).

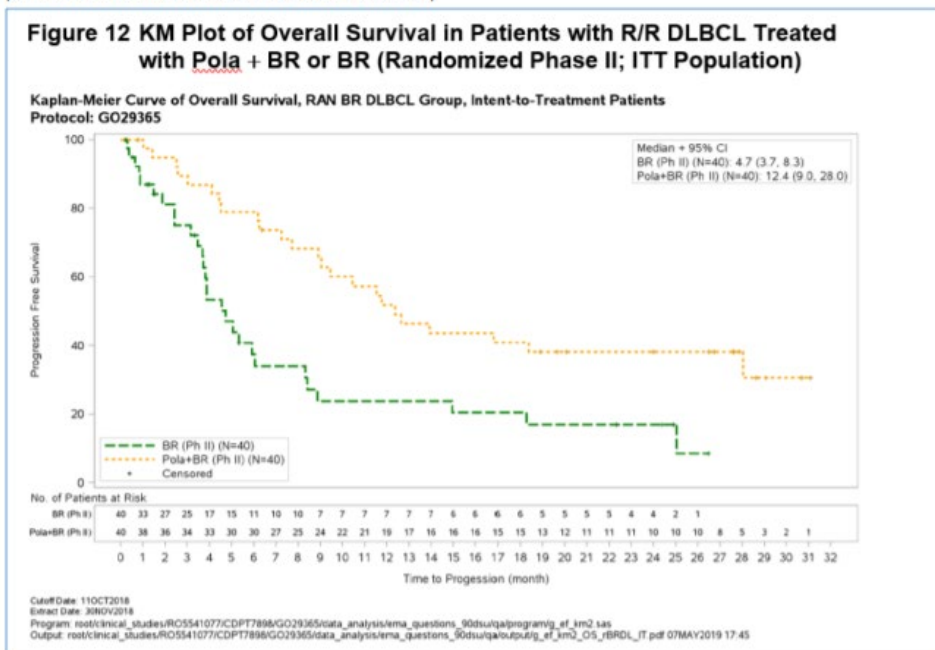
Taulukko 3. GO29365-tutkimuksen keskeiset tulokset. Seuranta ajan mediaani on 37,6 kuukautta faasin 1b kohortissa ja 22,3 kuukautta satunnaistetussa kohortissa (data cutoff date 30.4.2018) ja 8,4 kuukautta hoitohaarassa G (data cutoff date 15.3.2019).

	Faasi 1b	Satunnaistettu potilaskohortti		Lisätty potilaskohortti (hoitohaara G)
	pola-BR (n = 6)	pola-BR (n = 40)	BR (n = 40)	pola-BR (n = 42)
Täydellisen vasteen (CR, IRC) saaneiden potilaiden osuus hoidon lopussa, n (%)	3 (50,0)	16 (40,0)	7 (17,5)	14 (33,3)
Kokonaisvasteen (ORR, INV) saaneiden potilaiden osuus hoidon lopussa, n (%)	3 (50,0)	19 (47,5)	7 (17,5)	17 (47,6)
Täydellinen vaste (CR, INV), n (%)	2 (33,3)	17 (42,5)	6 (15,0)	NR
Osittainen vaste (PR, INV), n (%)	1 (16,7)	2 (5,0)	1 (2,5)	NR
Vasteen keston mediaani (IRC), kk (95 % LV)	NE	12,6 (7,2–NE)	7,7 (4,0–18,9)	NR
Aika ennen taudin etenemistä (PFS, IRC)				
Potilaiden lkm, jolla PFS tapahtuma, n (%)		25 (62,5)	32 (80,0)	28 (66,7)
Mediaani PFS, kk (95 % LV)	NE (5,6–NE)	9,5 (6,2–14,0)	3,7 (2,1–4,5)	5,5 (3,5–7,0)
HR (95 % LV)	-	0,36 (0,2 - 0,6)		-
Kokonaiselin aika (OS) ^a				
Kuolleiden potilaiden lkm, n (%)	2 (33,3%)	24 (60,0)	28 (70,0)	20 (47,6)
Mediaani OS, kk (95 % LV)	NE	12,4 (9,0–28,0)	4,7 (3,7–8,3)	9,1 (6,0–NE)
HR (95 % LV)	-	0,40 (0,23–0,70)		-

^a Satunnaistetusta kohortista on raportoitu päivitetty elinajatulos: seuranta-ajan mediaani 26,5 kuukautta (clinical data cut off 11.10.2018)

HR = hasardisuhde, INV = tutkijan arvioima, IRC = riippumattoman arviointitoimikunta, LV = luottamusväli, NE = ei arvioitavissa. Lähteet: EUnetHTA-raportti, taulukko 17, 18, 19 ja 21 (5) ja Sehn ym. 2020 (16)

Kuva 1. Päivitetyt kokonaiselinajan tulokset perustuen "data cut off"-päivämäärään 11. lokakuuta 20: (EuNetHta Pharmaceuticals Evidence Submission)



Kuvio 2. Eloassaolon (OS) todennäköisyys GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa potilaskohortissa (n = 80). Arvio perustuu välianalyysin tuloksiin (data cut off 11.10.2018), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 26,5 kuukautta. Lähde: PTJA06 - MAH Core Submission (15)

3.3. Alaryhmäanalyysit

GO29365-tutkimuksen satunnaistetusta potilaskohortista on raportoitu useita alaryhmäanalyysien tuloksia (8). Tulosten perusteella pola-BR-hoidon vaikutus BR-hoitoon verrattuna (hasardisuhde, HR) on tilastollisessa mielessä samansuuntainen useimmissa raportoiduissa alaryhmissä.

EUnetHTA:n raportissa (5) on esitetty yksityiskohtaiset tulokset hoitolinjan mukaisissa alaryhmissä. Keskeisenä perusteena EUnetHTA:n raportissa tälle valinnalle oli osittain erilaiset vertailuhoidot toisessa hoitolinjassa tai myöhemmissä hoitolinjoissa. Muita alaryhmäanalyysijä ei EUnetHTA:n raportissa esitetä, koska alaryhmäanalyysijä ei oltu ennalta määritelty GO29365-tutkimuksen protokollassa. Myöskään hoitolinjan mukaiset alaryhmäanalyysit eivät olleet ennalta määriteltyjä, ja GO29365-tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaiset näissä molemmissa alaryhmissä (2. hoitolinja vs. myöhempi hoitolinja).

3.4. Meneillään olevat tutkimukset

Yhteenveto meneillään olevista tutkimuksista on taulukossa 4. Lisäksi alkuvuodesta 2020 käynnistyy faasin III tutkijalähtöinen POLAR BEAR-tutkimus⁴, johon otetaan mukaan iäkkäitä DLBCL potilaita (> 80 vuotiaita tai hauraita >75 vuotiaita). Tutkimuspotilaat satunnaistetaan saamaan joko R-miniCHOP-hoitoa tai vastaavaa yhdistelmää, jossa vinkristiini on korvattu polatutsumabi-vedotiinilla. Tutkimukseen on tarkoitus ottaa mukaan noin 200 potilasta Pohjoismaista, Italiasta ja Sveitsistä.

⁴ tiedot uutiskirjeestä:

https://www.hematology.dk/media/com_eventbooking/NLG%20Newsletter%20June%202019%20final2.pdf

Taulukko 4. Myyntiluvan haltijan kooste meneillään olevista tutkimuksista, jotka ovat tämän arvioinnin näkökulmasta kiinnostavia.

Tutkimus	Tutkimus-asetelma	Potilaat	Hoidot	Arvio potilas-määrästä	Ensisijainen lopputulos	Arvio tutkimuksen valmistumisesta
Ensilinjan hoito						
GO39942 (POLARIX) (NCT03274492)	Faasi II satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu	DLBCL; ei aiempaa hoitoa	pola + R-CHP R-CHOP	875	PFS	Q2/2021
Toisen tai myöhemmän linjan hoito						
MO40598 (POLARGO)	Faasi II satunnaistettu avoin	R/R DLBCL	pola + R-GemOx R-GemOx	206	OS	Q4/2023

Lähde: PTJA06 - MAH Core Submission Dossier (15)

3.5. Myyntiluvan ylläpitämiseksi vaadittu tutkimusnäyttö

Polatutsumabi-vedotiinille on myönnetty ehdollinen myyntilupa. Yhteenvedo ehdolliseen myyntilupaan liittyvistä velvoitteista on taulukossa 5.

Taulukko 5. Toimenpiteet, joita myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa ehdollisen myyntiluvan vuoksi.

Kuvaus	Määräaika
P-BR yhdistelmän turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi tarkemmin myyntiluvan haltija toimittaa GO29365-tutkimuksen ensisijaisen kliinisen tutkimusraportin, mukaan lukien hoitohaaran H (n = 64) primaarianalyysin sekä hoitohaaran G (n = 42) ja hoitohaaran H (n = 64) yhdistetyn analyysin	Q3/2020
Polatutsumabi-vedotiinin tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi DLBCL:n hoidossa myyntiluvan haltija toimittaa tiedot satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa GO39942-tutkimuksessa tehdystä vertailusta, jossa polatutsumabi-vedotiinin ja R-CHP-hoidon (rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubiini, prednisoni) yhdistelmää arvioitiin R-CHOP-hoitoon verrattuna aiemmin hoitamattomia DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa.	Q4/2021

Lähde: Valmisteyhteenvedo (6)

3.6. Epäsuoravertailu

Myyntiluvan haltijan kirjallisuuskatsaus

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA:n arviointia varten kirjallisuuskatsauksen. Kirjallisuushaussa tunnistettiin yhteensä 19 tutkimusta, joissa oli mukana R/R DLBCL-potilaita, joille hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet, menetelmät ja tulokset lähdeviitteineen on raportoitu yksityiskohtaisesti myyntiluvan haltijan submissiomateriaalissa (PTJA06 - MAH Core Submission Dossier, sivut 168–210).

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistetut 19 tutkimusta käsittelivät 11 eri interventiota. Näistä yhdestätoista interventioista ainoastaan R-GemOx on tämän arvioinnin vertailuhoito (kts. taulukko 1). EUnetHTA-arvion mukaan, ei ole varmuutta siitä, onko myyntiluvan haltija tunnistanut kaikki oleelliset tutkimukset kirjallisuushaussa: kirjallisuushaku on vanha (syyskuulta 2018) ja hakustrategiassa havaittiin puutteita.

Esimerkkejä kirjallisuuskatsauksessa tunnistetuista tutkimuksista on koottu taulukkoon 6. Suuri osa kirjallisuushaussa tunnistetuista tutkimuksista on yksiaaraisia tutkimuksia, joissa ei ole vertailuryhmää. Tutkimusten välillä on eroja muun muassa tutkimusväestöissä, tulosuuttajissa ja tutkimusten toteutuksessa. Sen takia niiden tulosten vertailu GO29365-tutkimukseen ei ole tarkoituksenmukaista.

Taulukko 6. Esimerkkejä tutkimuksista, joissa hoidettu R/R DLBCL -potilaita, joille hematopieettinen kantasolusiirto ei sovellu. Taulukosta on jätetty pois esimerkiksi tutkimukset, joissa interventiona oli lenalidomidi tai CAR-T-hoito.

Tutkimus (lähdeviite)	Tutkimus-asetelma	Hoidot	n	Seuranta-ajan mediaani, kk	CR (%)
El Gnaoui 2007 (17)	Faasin II, avoin, yksihaarainen	R-GemOx	46	28	50
López 2008 (18)	Faasin II, avoin, yksihaarainen	R-GemOx	32	13	34
NCT00169195 (19)	Faasin II, avoin, yksihaarainen	R-GemOx	49	65	44
NCT01118845 (20)	Faasin II, avoin, yksihaarainen	BR	59	4,7	37
Vacirca 2014 (21)	Faasin II, avoin, yksihaarainen	BR	59	36	15
NCT01679119 (22)	Faasi III RCT (avoin)	– R-InO – tutkijan valinta (BR tai RG)	166 172	15 16	13 13
PIX301 NCT00088530 (23)	Faasi III RCT (avoin)	– piksatroni – vertailuhoito (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone or gemcitabine)	70 70	18	15 0

BR = bendamustiini + rituksimabi, CR = täydellinen vaste, RG = rituksimabi + gementsitabiini, R-GemOx = rituksimabi + gementsitabiini ja oksaliplatiini, R-InO = rituksimabi + inotutsumabi-otsogamisiini.

Myyntiluvan haltijan epäsuoravertailu

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA:n arvioitavaksi myös kaltaistetun epäsuoran vertailun (MAIC). Sen menetelmät ja tulokset on kuvattu myyntiluvan haltijan submissiossa (PTJA06 - MAH Core Submission Dossier, sivut 177–210)

EUnetHTA:n arvion mukaan myyntiluvan haltijan toteuttama epäsuoravertailu (MAIC) ei ole informatiivinen. Epäsuorassa vertailussa tehty kaltaistus on EUnetHTA:n arvion mukaan riittämätön, koska kaikista tutkimuksista ei ole käytössä potilastason dataa. Lähestymistavalla ei EUnetHTA:n mukaan pystytä ottamaan riittävästi huomioon vertailtavien ryhmien välisiä eroja potilaiden ominaispiirteissä.

3.7. Tulosten ekstrapolointi

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean tiedoksi myös GO29365-tutkimukseen liittyvän kongressiesityksen (24). Esityksessä GO29365-tutkimuksen tuloksia oli ekstrapoloitu tutkimuksen havaintoja pidemmälle aikavälille. Käytännössä tutkimuksen Kaplan-Meier -kuvaajiin oli sovitettu erilaisia matemaattisia funktioita, jotka kuvastavat arvioita potilaiden ennusteesta GO29365-tutkimuksen seuranta-ajan päätyttyä.

Ekstrapolaatioon liittyen Fimea arvioijat toteavat seuraavaa:

- ekstrapolaatioihin liittyy tyypillisesti lukuisia epävarmuustekijöitä. Ekstrapoloitujen tulosten uskottavuuden arviointi on, tarkoituksenmukaisen datan puuttuessa, usein hyvin subjektiivista.
- Esitetty ekstrapolaatio ei vastaa päätöksenteon näkökulmasta keskeisen tärkeään kysymykseen: mikä on pola-BR-hoidon vaikutuksen suuruus sen yleisesti käytettyihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna.

3.8. Turvallisuus

Yhteenveto haittatapahtumista, jotka ilmaantuivat ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen, on esitetty taulukossa 7. Haittojen ilmaantumista seurattiin 90 päivää hoidon päättymisen jälkeen.

Satunnaistetussa kohortissa pola-BR-ryhmän potilailla raportoitiin enemmän asteen 3–4 haittatapahtumia (84,6 % vs. 71,8 %). Ero raportoiduissa haittatapahtumissa aiheutui lähinnä sytopenioista. Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli pola-BR ja BR-ryhmissä samaa suuruusluokkaa (64,1 % vs. 61,5 %). Molemmissa ryhmissä raportoitiin kuolemaan johtaneita haittatapahtumia.

Yleisimmät haittatapahtumat (≥ 30 % pola-BR-hoitoa saaneista potilaista) olivat anemia, trombosytopenia, neutropenia, väsymys, ripuli, pahoinvointi ja kuume. Pola-BR-hoidon yleisimmät vakavat haittatapahtumat olivat kuumeinen neutropenia (11,1 % faasin 1b ja satunnaistetun kohortin potilaista, n = 45), keuhkokuume (8,9 %), kuume (8,9 %), sepsis (4,4 %), anemia (4,4 %), trombosytopenia (4,4 %) ja neutropenia (2,2 %).

Taulukko 7. Haittatapahtumat.

	Faasi 1b	Satunnaistettu potilaskohortti		Lisätty potilaskohortti (hoitoaara G)
	Pola-BR (n = 6)	Pola-BR (n = 39)	BR (n = 39)	P+BR n = 42
Mikä tahansa haittatapahtuma (AE)	6 (100)	39 (100)	38 (97,4)	42 (100)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	4 (66,7)	25 (64,1)	24 (61,5)	26 (61,9)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (AE, aste 3–4)	5 (83,3)	33 (84,6)	28 (71,8)	33 (78,6)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma (AE, aste 5)	0	9 (23,1)	11 (28,2)	2 (4,8)
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta				
• polatutsumabi-vedotiini	0	12 (30,8)	-	NR
• mikä tahansa tutkimuslääke	1 (16,7)	13 (33,3)	6 (15,4)	7 (16,7)
Valikoidut haittatapahtumat				
• asteen ≥ 2 perifeerinen neuropatia	0	6 (15,4)	2 (5,1)	NR
• asteen ≥ 3 neutropenia	2 (33,3)	23 (59,0)	18 (46,2)	NR
• asteen ≥ 3 maksatoksisuus	0	2 (5,1)	1 (2,6)	NR
• asteen ≥ 3 infektiot ^a	2 (33,3)	13 (33,3)	12 (30,8)	NR

^ainfections and infestations

Lähteet: PTJA06 - MAH Core Submission Dossier, taulukko 38 (15), EUnetHTA-raportti, taulukko 22 (5)

4. Kustannukset ja budjettivaikutus

Pola-BR-hoidon kustannuksia verrattiin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaisiin standardihoitoihin (R+DHAP, R+ICE, R+GDP, R+MINE, R+GemOx)⁵. Lääkekustannusten lisäksi laskelmassa huomioitiin annostelukustannukset. Kustannuslaskelmassa ei otettu huomioon haittatapahtumista aiheutuvia kustannuksia, muita terveydenhuollon kustannuksia tai epäsuoria kustannuksia.

4.1. Potilaskohtaiset lääkehoidon kustannukset

Arvio eri hoitovaihtoehtojen potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista on esitetty kuviossa 3. Pola-BR-hoidon kustannus on noin 73 300 €, ja sen hoitovaihtoehtojen kustannukset ovat 11 100–25 400 € yhtä potilasta kohden. Pola-BR-hoidon lisäkustannus sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna on keskimäärin 54 500 €.

Lääke- ja annostelukustannukset on laskettu kuudelle hoitosyklille⁶, mikä on polatutsumabi-vedotiinin valmisteyhteenvedon mukaan hoidon enimmäiskesto ja Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukainen kesto standardihoitoille. GO29365-tutkimuksessa (kts. luku 3.2.1) toteutunut hoitosyklien keskiarvo oli 4,4 (mediaani 5). Mikäli kustannukset kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta lasketaan 4,4 hoitosyklin mukaan pola-BR-hoidon kustannukset yhtä potilasta kohden olisivat 53 700 €, ja lisäkustannukset hoitovaihtoehtoihin verrattuna olisivat keskimäärin 40 000 €.

Arvioinnissa käytetyt lääkevalmisteiden hinnat ja yhdistelmähoitojen annostelu on esitetty liitteessä 1. Arvioinnissa on käytetty lääkkeiden verotonta tukkumyyntihintaa. Lääkekustannukset on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Laskelmissa oletettiin, että pakkauksista ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Kaikki arvioinnin lääkkeet annostellaan infuusiona laskimoon. Yhden infusointikerran kustannuksena käytettiin 322 €⁷ (25).

Kustannukset on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka paino on 78 kg ja ihon pinta-ala on 1,8 m². Tämä on myyntiluvan haltijan toimittamassa dokumentaatioissa käytetty esimerkkipotilas, joka eroaa hieman Fimean aiemmin DLBCL:n hoitoa käsittelevissä arvioinneissa käyttämästä arviosta DLBCL -esimerkkipotilaan mitoista⁸.

Suosittelun annostus polatutsumabi-vedotiinia on 1,8 mg/kg, jolloin yhdestä pakkauksesta (sis. 140 mg polatutsumabi-vedotiinia) riittää yhdelle hoitokerralle lääkettä enintään 78 kg painoiselle potilaalle. Tätä painavamman potilaan infuusion tarviin kaksinkertainen annos. Myyntiluvan haltija on ilmoittanut hakevansa myyntilupaa 30 mg kokoiselle pakkaukselle, jolloin lääkehukka yli 78 kg painoisille henkilöille vähenisi. Fimean tekemässä arvioinnissa polatutsumabi-vedotiinin lääkekustannukset on tästä syystä laskettu vain yhdelle 140 mg pakkaukselle.

⁵ R+DHAP = Rituksimabi + deksametasoni, sytarabiini, sisplatiini

R+ICE = Rituksimabi + ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi

R+GDP = Rituksimabi + gemsitabiini, deksametasoni ja sisplatiini

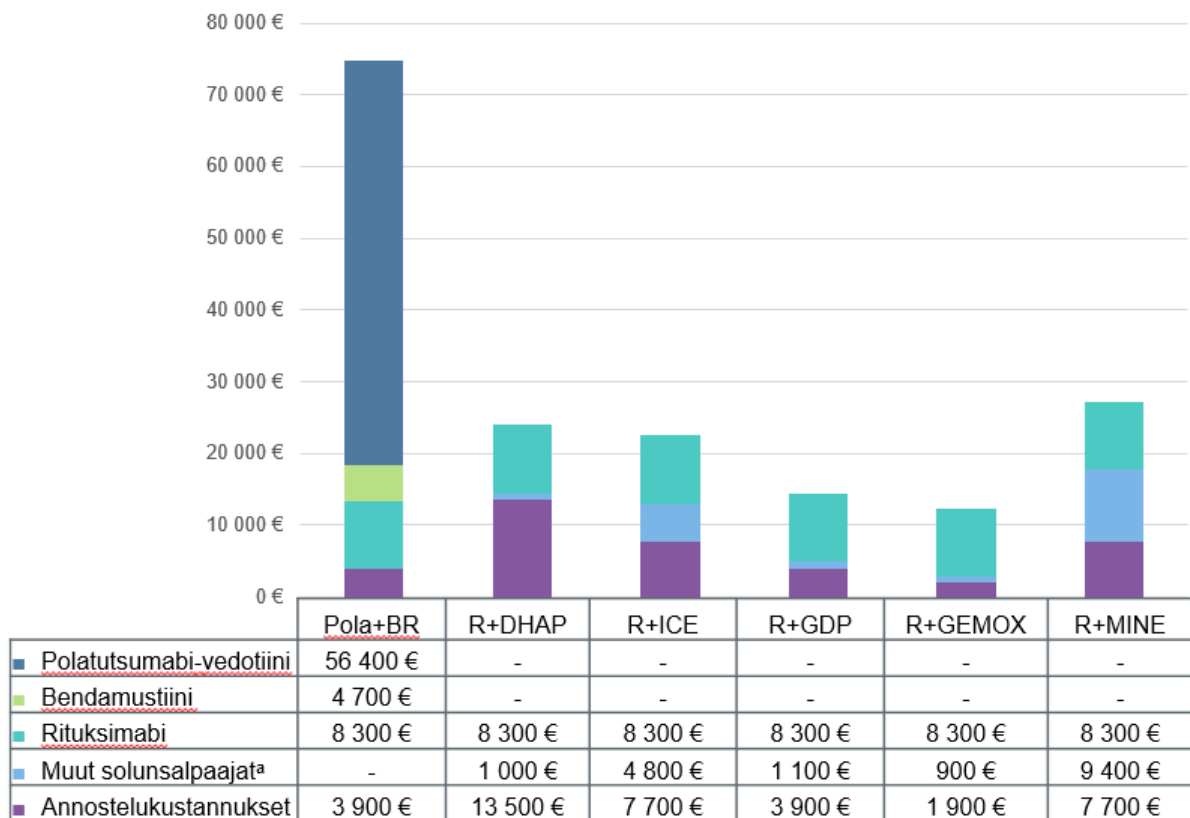
R+MINE = Rituksimabi + gemsitabiini, oksaliplatiini

R+GEMOX = Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni + etoposidi

⁶ Yhden syklin kesto on 21 vuorokautta

⁷ Avohoitokäynti yliopistollisessa sairaalassa syöpätautien erikoisalla. Muutettu vuoden 2018 hintatasoon.

⁸ Esim. Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta suurisoluisten B-solulymfomien hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-96-0.



Kuvio 3. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset pola-BR-hoidolle sekä vertailuhoidoille. Kustannukset on laskettu kuudelle hoitosyklille (yksi sykli on 21 vuorokautta).
^a Muita solunsalpaajia ovat ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi, mesna, mitoksantroni, sytarabiini, sisplatiini, gemsitabiini, oksaliplatiini, riippuen yhdistelmähoidosta (valmisteiden hinnat on eritelty tarkemmin liitteessä 1).

4.2. Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvon mukaan pola-BR yhdistelmää saisi ensimmäisen vuoden aikana noin 10 potilasta ja toisen vuoden aikana noin 20 potilasta. Myyntiluvan haltijan arvioon mukaan vuosittain hoidettavien potilaiden lukumäärä vakiintuisi noin 20-30 potilaaseen.

Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio perustuu liitteessä 2 esitettyyn lähestymistapaan. Suomen syöpärekisterin mukaan DLBCL (ICD-10 C83.3) diagnosoidaan Suomessa vuosittain noin 600:lla potilaalla (1). Myyntiluvan haltijan mukaan noin 60-70 % potilaista saavuttaa pysyvän remission ensilinjan hoitona käytetyllä R+CHOP-yhdistelmällä. Niistä potilaista, joilla tauti uusiutuu tai on refraktorinen, arviolta 30-40 % ei sovellu kantasolusiirtoon ja näille potilaille pola-BR-hoito voisi olla hoitovaihtoehto. Lisäksi polatutsumabi-vedotiini-hoitoa voitaisiin arvioida hoitovaihtoehdoksi yksittäisille potilaille kolmannen linjan hoitona.

Fimea on aiemmissa DLBCL:n hoitoa käsittelevissä arvioinneissa käyttänyt potilasmäärän arvioinnissa erilaista lähestymistapaa⁹. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan, myyntiluvan haltijan arvio pola-BR-hoidon kohderyhmän koosta (78-130 potilasta) ja pola-BR-hoitoa varsinaisesti saavien potilaiden määrästä (10-30 potilasta vuosittain) on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa. Arvioon liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta.

⁹ Esim. Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta suurisoluisten B-solulymfomien hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-96-0.

4.3. Budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuosittain pola-BR yhdistelmällä hoidettavien potilaiden määrä vakiintuisi 20–30 potilaaseen. Tällä potilasmäärällä pola-BR-hoidon vuosittainen lääke- ja annostelukustannus olisi

- noin 1,5–2,2 miljoonaa euroa (kuuden hoitosyklin kustannus, 73 300 €/potilas) tai
- 1,1–1,6 miljoonaa euroa (4,4 hoitosyklin kustannus 53 700 €/potilas).

Pola+BR-hoidon käytöstä aiheutuva lisäkustannus verrattuna keskimääräiseen standardihoidon kustannukseen on arviolta 0,8–1,6 miljoonaa euroa vuosittain. Vaihtelu arvioissa johtuu hoidettujen potilaiden määrästä (20–30 potilasta/vuosi) ja hoidon kestossa (4,4–6 sykliä/per potilas). Eri lääkevalmisteiden sairaala-alennuksia ei ole huomioitu budjettivaikutusten arvioinnissa.

5. Kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvan haltija ei toimitannut Fimean arvioitavaksi kustannusvaikuttavuusanalyysiä. Fimea arviointiryhmän näkemyksen mukaan se on perusteltua huomioiden muun muassa epäsuoraan vertailuun liittyvät ongelmat (luku 3.7)

6. Johtopäätökset ja pohdinta

Pola-BR-hoidon hyöty BR-hoitoon verrattuna on osoitettu yhdessä faasin Ib/II-tutkimuksessa (GO29365). Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %) ja elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS-mediaanit: 9,5 kk vs. 3,7 kk). Lisäksi pola-BR-hoitoa saaneet potilaat elivät keskimäärin 7,7 kuukautta pidempään kuin BR-hoitoa saaneet potilaat (OS-mediaanit: 12,4 kk vs. 4,7). Tutkimus on keskeneräinen, ja yhden tutkimushaaran osalta (hoitohaara H, n = 64) tuloksia ei ole vielä raportoitu. Myyntilupa-arvioinnissa haittaprofiiliin on todettu olevan hyväksyttävä tässä potilasryhmässä huomioiden hoidon odotetut hyödyt potilaille.

Fimean arviointiryhmän mukaan GO29365-tutkimuksen keskeiset rajoitukset ovat

- Bendamustiinia ja rituksimabia (BR) sisältävä hoito, johon pola-BR hoitoa tutkimuksessa verrattiin, ei ole yleisesti käytössä DLBCL:n hoidossa Suomessa. Vertailuhoitoon (BR) liittyy seuraavia rajoitteita, jotka vaikeuttavat pola-BR hoidon hyötyjen arviointia kliinistä käyttöä ajatellen:
 - BR-hoitoa ei mainita lymfoomaryhmän tai ESMO:n hoitosuosituksessa.
 - BR-yhdistelmä ei ole bendamustiini- tai rituksimabi-valmisteiden myyntiluvan mukainen käyttöaihe DLBCL:n hoidossa.
 - EUnetHTA:n raportin mukaan BR-hoidon käyttö kohdentuu hyvin vanhoihin potilaisiin ja hidaskasvuisten (indolentti) lymfoomien hoitoon.
 - Arvioinnissa ei tunnistettu kliinisiä tutkimuksia, joissa BR-hoitoa olisi verrattu immunokemoterapioihin uusiutuneen tai refraktaarin DLBCL:n hoidossa.
 - Näyttö BR-hoidon tuloksista myös ensilinjan hoidossa on vähäistä ja sitä on lähinnä iäkkäistä ja hauraista potilaskohorteista (26-29).
- GO29365 on luonteeltaan eksploratiivinen faasin Ib/II avoin tutkimus, jossa on mukana vain rajallinen määrä potilaita. Toisaalta kliinisiä tutkimuksia muiden immunokemoterapioiden hyödyistä, pola-BR-hoidon mukaisessa käyttöaiheessa, on myös julkaistu hyvin vähän.
- GO29365-tutkimuksen satunnaistettujen ryhmien välillä vaikuttaa olevan eroja taudin ennustekijöissä pola-BR hoitohaaran hyväksi. Se tarkoittaa, että tutkimukseen perustuva arvio vaikutuksen suuruudesta voi olla satunnaistamisesta huolimatta harhainen.
- Tutkimukseen mukaan otetut potilaat ovat saaneet 1–7 aiempaa hoitolinjaa ja tutkimuspotilaat ovat taudin ennusteen näkökulmasta hyvin heterogeeninen joukko. Koska GO29365 on potilasmäärältään pieni tutkimus, ei sen perusteella ole mahdollista tunnistaa potilasryhmiä jotka mahdollisesti hyötyisivät hoidosta eniten.

Pola-BR-hoidolle on myönnetty ehdollinen myyntilupa. Sen ylläpitämiseksi myyntiluvan haltijan tulee toimittaa EMA:an muun muassa GO29365-tutkimuksen päivitetty tulokset sekä tulokset satunnaistetusta GO39942-tutkimuksesta. GO39942-tutkimuksessa polatutsumabi-vedotiinin ja R-CHP-hoidon yhdistelmää verrataan R-CHOP-hoitoon aiemmin hoitamattomia DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa. Lisäksi käynnissä on faasin II MO40598-tutkimus, jossa pola+R-GemOx-hoitoa verrataan R-GemOx-hoitoon. MO40598-tutkimuksen odotetaan valmistuvan loppuvuodesta 2023.

Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä seitsemän jätti eriävän mielipiteen CHMP:n kannanottoon, joka puolsi myyntiluvan myöntämistä polatutsumabi-vedotiinille (8). Perusteluina eriävillä mielipiteillä mainittiin muun muassa:

- on epävarmaa, onko pola-BR-hoidolla yhtä hyvä tai parempi teho kuin käytössä olevilla hoitovaihtoehdoilla.
- GO29365 on pieni, luonteeltaan eksploratiivinen tutkimus.
- GO29365-tutkimuksessa oli mukana myös follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastava satunnaistettu potilaskohortti. FL-kohortissa ei havaittu vastaavaa hyötyä polatutsumabin lisäämisestä BR-hoitoon kuin DLBCL-kohortissa. Syitä tähän epäjohtoonmukaisuuteen täytyisi selvittää.
- ei tiedetä, kuinka paljon satunnaistettujen ryhmien välinen ero sekoittavissa tekijöissä vaikuttaa tutkimuksen tulokseen.
- täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus GO29365-tutkimuksen BR-hoitohaarassa vaikuttaa pienemmältä kuin mitä kirjallisuudessa on BR-hoidon vasteen osalta raportoitu.

GO29365-tutkimuksen rajoituksiin liittyen on kuitenkin hyvä huomioida, että käytössä olevilla ja hoitosuosituksessa mainituilla lääkeaineilla ja niiden yhdistelmillä (R-DHAP, R-ICE tai R-GDP, R-GemOx, R-GDP tai R-MINE) ei ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta uusiutuneen ja refraktorisen DLBCL:n hoidossa. Myyntiluvan mukaan rituksimabi on tarkoitettu DLBCL:n hoitoon yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa.

Pola-BR-hoito on huomattavasti kalliimpaa kuin lymfoomaryhmän hoitosuositusten mukaiset immunokemoteriat. Immunokemoterapioihin verrattuna Pola-BR-hoidosta aiheutuu noin 40 000–55 000 € lisäkustannus potilasta kohden, jos hoidon kesto on 4,4–6 hoitosykliä. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan polatutumabin hinnasta. Lääkekustannusten arvioinnissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia. Myyntiluvan haltijan arvioin mukaan Suomessa voisi olla ensimmäisenä vuonna noin 10 ja hoidon vakiinnuttua noin 20–30 pola-BR-hoitoa saavaa R/R-DLBCL-potilasta vuodessa.

Johtopäätöksenä Fimean arviointiryhmä toteaa:

- Uusiutunut tai refraktorinen DLBCL on vakava sairaus. Kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa ja käytössä on laaja kirjo eri solunsalpaajayhdistelmiä. Tutkimusnäyttö hoitosuositusten mukaisten immunokemoterapioiden hyödyistä kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoidossa on hyvin rajallista.
- GO39942- tutkimukseen liittyy merkittäviä rajoituksia, joista keskeisimpiä ovat epätarkoituksenmukainen vertailuhoito ja satunnaistettujen potilasryhmien väliset erot taudin ennustekijöissä. Pola-BR-hoidon epäsuora vertailu hoitosuositusten mukaisiin immunokemoterapioihin ei ole mahdollista, johtuen kliiniseen tietopohjaan liittyvistä rajoituksista.
- Pola-BR-hoitoa voisi Suomessa saada noin 20–30 potilasta vuodessa. Vaikka potilasryhmä on pieni, pola-BR-hoidon käyttöönotosta voi seurata 0,8–1,6 miljoonan euron lisäkustannus yhteiskunnalle. Lisäkustannuksen suuruus on todennäköisesti hieman pienempi ja riippuu mahdollisten alennusten suuruudesta.
- Huomioiden pola-BR-hoidon kliiniseen näyttöön liittyvät rajoitukset ja EMA:n myyntiluvan haltijalle asettamat lisänäytön toimittamisvelvoitteet, pola-BR-hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset eivät vaikuta tässä hoidon elinkaaren vaiheessa perustelluilta.
- Hoidollisen tarpeen näkökulmasta pola-BR-hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua, jos myyntiluvan haltija tarjoaa sitä sairaaloille huomattavan suurella alennuksella. Vaihtoehtoisesti voisi olla tarkoituksenmukaista odottaa GO39942-tutkimuksen tulosten raportointia ennen pola-BR-hoidon käyttöönottoa. GO39942 todennäköisesti täydentää ymmärrystä polatutumabi-vedotiinia sisältävän hoidon hyödyistä DLBCL:n hoidossa. Odottaminen on perusteltua myös siinä tapauksessa, että sairaalat arvioivat tarjotun alennuksen suuruuden riittämättömäksi.

Lähteet

1. Suomen Syöpärekisteri, <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat>, datan päiväys 08.10.2019, sovelluksen versio 2019-10-22-004.
2. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v116-v25.
3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, ym. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
4. Leppä S, Meriranta L, Pasanen A, Jyrkkiö S. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. *Duodecim*. 2019;135(12):8.
5. EUnetHTA PTJA06. IQWiG, HAS. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; [cited 18.3.2020]. Report No.: PTJA06. <https://eunetha.eu/ptja06/>
6. Valmisteyhteenveto, polasitsumabi-vedotiini (Polivy®) [julkaistu 27.01.2020]. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf.
7. European Medicines Agency. Polivy (polatuzumab vedotin) www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy.
8. EPAR-arviointiraportti (EMEA/H/C/004870/0000), polatutsumab vedotin (Polivy®) [julkaistu 27.01.2020]. www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Leppä S, Aromaa-Häyhä, Hernberg M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2019 [päivitetty 4.3.2020]. www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/
10. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, ym. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology*. 2018;29(3):544-62.
11. Valmisteyhteenveto, bendamustiini (Levact®) [siteerattu 27.2.2020]. <http://spc.nam.fi/indox/english/html/nam/humspc/1/12026551.pdf>.
12. Valmisteyhteenveto, piksantroni (Pixuvri®) [päivitetty 30.10.2019]. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information_fi.pdf
13. Valmisteyhteenveto, tisagenlekleuseeli (Kymriah®) [päivitetty 19.9.2018]. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fi.pdf.
14. Valmisteyhteenveto, aksikabtagenisiloleuseeli (Yescarta®) [päivitetty 03.02.2020]. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fi.pdf.
15. EUnetHTA PTJA06 - MAH Core Submission Dossier [siteerattu 27.2.2020]. <https://eunetha.eu/ptja06/>
16. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, ym. Polatuzumab Vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-65.
17. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, ym. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1363-8.
18. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, ym. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):127-32.
19. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O, ym. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98(11):1726-31.
20. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, ym. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2103-9.

21. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(3):403-9.
22. Dang NH, Ogura M, Castaigne S, Fayad LE, Jerkeman M, Radford J, ym. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182(4):583-6.
23. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, ym. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):696-706.
24. Sehn LH, Flowers C, McMillan A, Morschhauser F, Salles G, Felizzi F, ym. Estimation of long-term survival with Polatuzumab vedotin plus Bendamustine and Rituximab for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *Hematological Oncology.* 2019;37(S2):257-8.
25. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveyden- ja hyvinvoinnin laitos; 2014.
26. Park SI, Grover NS, Olajide O, Asch AS, Wall JG, Richards KL, ym. A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of haematology.* 2016;175(2):281-9.
27. Storti S, Spina M, Pesce EA, Salvi F, Merli M, Ruffini A, ym. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* 2018;103(8):1345-50.
28. Weidmann E, Neumann A, Fauth F, Atmaca A, Al-Batran SE, Pauligk C, ym. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Annals of Oncology.* 2011;22(8):1839-44.
29. Zeremski V, Jentsch-Ullrich K, Kahl C, Mohren M, Eberhardt J, Fischer T, ym. Is bendamustine-rituximab a reasonable treatment in selected older patients with diffuse large B cell lymphoma? Results from a multicentre, retrospective study. *Annals of Hematology.* 2019;98(12):2729-37.

Liitteet

Liite 1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt lääkkeiden annostukset ja lääkkeiden hinnat.

Liitetaulukko 1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt lääkkeiden annosteluohjeet.

Lääkeaine	Annos ^a	Annostelu	Esimerkkipotilaan annos / sykli ^b (mg)
Polatutsumabi-vedotiini			
Polatutsumabi-vedotiini	1,8 mg/m ²	1. päivänä	140
Bendamustiini	90 mg/m ²	1. ja 2. päivänä	324
Rituksimabi	375 mg/m ²	1. päivänä	675
R+ICE			
Rituksimabi	375 mg/m ²	1. päivänä	675
Ifosfamidi	5000 mg/m ²	1. päivänä (24h infuusio)	9000
Karboplatiini	400mg/m ²	1. päivänä	720
Etoposidi	100 mg/m ²	3-5 vrk	720
R+MINE			
Rituksimabi	375 mg/m ²	1. päivänä	675
Ifosfamidi	5000 mg/m ²	1. päivänä (24h infuusio)	9000
Etoposidi	100 mg/m ²	3-5 vrk	720
Mesna	1000 mg/m ²	1. päivänä (0h, 4h, 8h)	5400
Mitoksantroni	12 mg/m ²	1. päivänä	22
R+ DHAP			
Rituksimabi	375 mg/m ²	1. päivänä	675
Deksametasoni	8-20 mg p.o tai infuusiona	1. päivänä	20
Sytarabiini	200mg /m ²	7 vrk	2520
Sisplatiini	100mg/m ²	1. päivänä	180
R+GDP			
Rituksimabi	375 mg/m ²	1. päivänä	675
Gemsitabiini	1000 mg/m ²	1. ja 8. päivänä	3600
Deksametasoni	8-20mg p.o tai infuusiona	1. päivänä	20
Sisplatiini	100mg/m ²	1. päivänä	180
R+GEMOX			
Rituksimabi	375 mg/m ²	1. päivänä	675
Gemsitabiini	1000 mg/m ²	1. ja 8. päivänä	3600
Oksaliplatiini	100 mg/m ²	1. päivänä	180

^a Annosohjeet: Syöpälääkkeet-opas, Duodecim.

^b 1 sykli on 21 vuorokautta. Annos laskettu potilaalle, jonka paino 78 kg ja ihon pinta-ala 1,8 m².

Lähde: Elonen E, Tolonen H: Syöpälääkkeet-opas. Kustannus Oy Duodecim, 2019 [päivitetty 31.10.2019].

www.terveysportti.fi/apps/laake/

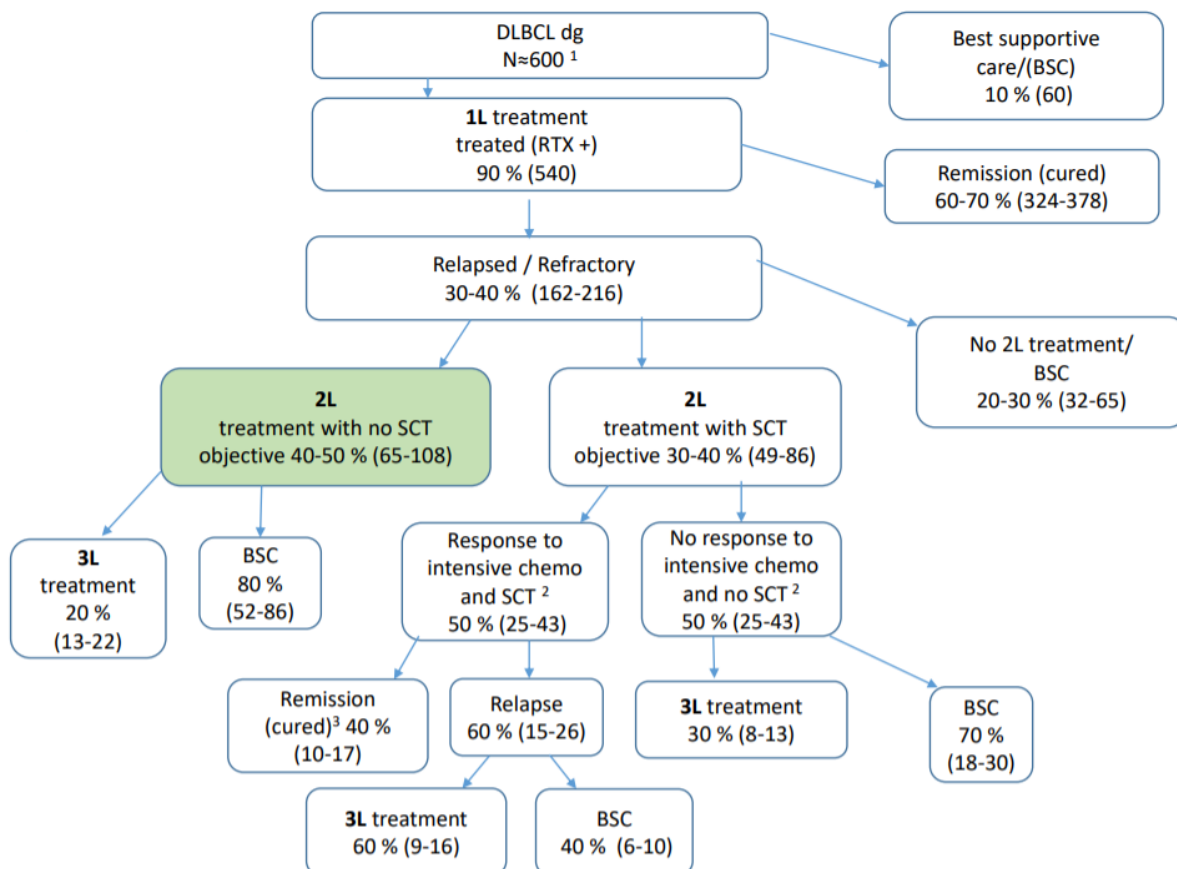
Liitetaulukko 2. Kustannusten arvioinnissa käytetyt lääkkeiden hinnat.

Lääkeaine	Valmiste	Pakkauskoko	Hinta / pakkaus (€) ^a
Pola+BR			
Polatutsumabi-vedotiini	Polivy	140 mg	9400
Bendamustiini	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml	5x100mg 5x25mg	1200 299,38
Rituksimabi	Ritemvia 10 mg/ml	500 mg (50ml) 2x100 mg (2x10ml)	986,87 394,13
R+ICE			
Ifosfamidi	Holoxan 1mg/ml	1000 mg 2000 mg	69,39 139,38
Karboplatiini	Carboplatin Accord 10 mg/ml	15 ml 60 ml	33,59 44,85
Etoposidi	Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml	5 ml	14,85
R+MINE			
Ifosfamidi	Holoxan 1mg/ml	1000 mg 2000 mg	69,39 139,38
Etoposidi	Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml	5 ml	14,85
Mesna	Uromitexan 100 mg/ml	15x4ml	219,38
Mitoksantroni	Mitoxantron Accord 2 mg/ml	10 ml	349,03
R+ DHAP			
Deksametasoni	Oradexon 5 mg/ml	10 ml	39,82
Sytarabiini	Cytarabine Stada 100 mg/ml	10 ml	12,35
Sisplatiini	Cisplatin Accord 1 mg/ml	100 ml	41,22
R+GDP			
Gemsitabiini	Gemcitabine Accord 100 mg/ml	2 ml 15 ml 20 ml	9,75 24,84 33,18
Deksametasoni	Oradexon 5 mg/ml	10 ml	39,82
Sisplatiini	Cisplatin Accord 1 mg/ml	100 ml	41,22
R+GEMOX			
Gemsitabiini	Gemcitabine Accord 100 mg/ml	2 ml 15 ml 20 ml	9,75 24,84 33,18
Oksaliplatiini	Oxaliplatin Accord 5 mg/ml	40 ml	63,90

^a Valmisteiden hinnat haettu Lääkkeet ja hinnat - tietokannasta 20.2.2020. Hinnat on ilmoitettu verottomina tukkumyyntihintoina.

Liite 2. Myyntiluvan haltijan arvio polatutsumabi-vedotiini-hoidolle soveltuvien potilaiden määrästä.

Myyntiluvan haltijan arvio potilaiden määrästä on kuvattu alla olevassa kaaviossa. Polatutsumabi-vedotiini-hoito voisi olla 2. linjan hoitovaihtoehto potilaille, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon (kuvassa vihreällä). Lisäksi polatutsumabi-vedotiini-hoitoa voitaisiin arvioida hoitovaihtoehdoksi yksittäisille potilaille 3. linjan hoitona.



Liitekuvio 1. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa DLBCL-potilaiden hoitolinjoista. **DLBCL** = diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. **BSC** = palliatiivinen hoito (*best supportive care*). **SCT** = kantasolusiirto (*stem cell transplantation*). Lähteet: ¹ Syöpärekisteri 2017 (haettu 15.2.2020). ² Van den Neste ym. 2017. ³ Friedberg ym. 2011.

Lähteet:

Van Den Neste E, Mounier N, ym.: Outcomes of diffuse large B-cell Lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017. doi: 10.1038/bmt.2016.213.

Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, ym.: The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2011. doi: 10.1182/blood-2010-11-314708.