

Hyväksytty Palkon kokouksessa 11.6.2020

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan kliinisen tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, mikä on pola-BR-hoidon hyöty verrattuna yleisemmin Suomessa käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kustannus on liian korkea suhteessa kliiniseen näyttöön liittyvään epävarmuuteen.



Hyväksytty Palkon kokouksessa 11.6.2020

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
3.	Arvioitava menetelmä	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	1
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät.....	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	4
7.	Johtopäätökset	5
8.	Palkon suosituslause.....	5
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	7

Hyväksytty Palkon kokouksessa 11.6.2020

Lyhenteet

BR	Bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito
CHOP	syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni
CR	Täydellinen hoitovaste (Complete response)
DLBCL	Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
DOR	Hoitovasteen kesto (Duration of response)
IPI-luokitus	International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma
OS	Kokonaiselinaika (Overall survival)
PFS	Aika ennen taudin etenemistä (Progress free survival)
Pola-BR	Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito
PR	Osittainen hoitovaste (Partial response)
R/R	Uusiutunut tai refraktorinen eli huonosti hoitoon reagoiva
R+DHAP	Rituksimabi + deksametasoni, sytarabiini, sisplatiini
R+GDP	Rituksimabi + gemitabiini, deksametasoni ja sisplatiini
R+GemOx	Rituksimabi + gemitabiini, oksaliplatiini
R+ICE	Rituksimabi + ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi
R+MINE	Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni + etoposidi

STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean maaliskuussa 2020 julkaisemaan EUnetHTA-raportin¹ yhteenvedoon ja budjettivaikutusten arviointiin². Muun taustamateriaalin viitteet ja suosituksen valmisteluvaiheet ovat kuvattu suosituksen liitteessä.

2. Suosituksen kohderyhmä

Euroopan komissio on myöntänyt polatutsumabi-vedotiini -valmisteelle ehdollisen myyntiluvan tammikuussa 2020. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin -yhdistelmälle (pola-BR) on uusiutunutta tai refraktorista (hoitoon huonosti reagoiva) diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoito, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

DLBCL on nopeakasvuinen imusolujen syöpä ja non-Hodgkinin lymfoomien yleisin alatyyppe. Suomessa todetaan vuosittain noin 600 uutta DLBCL-tapausta. Ensilinjan hoidolla DLBCL:aan sairastuneista potilaista paranee noin 60–70 %. Arviolta 10–15 % potilaista ei saa vastetta ensilinjan hoitoon ja 20–30 %:lla tauti uusiutuu. 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. Arvioitava menetelmä

Polatutsumabi-vedotiini sisältää humanisoitua monoklonaalista immunoglobuliini G1 -vasta-ainetta ja solujen jakautumista estävää lääkeainetta (monometyylliauristatiini E eli MMAE). Monoklonaalinen vasta-aine sitoutuu B-solujen pinnalla ilmenevään CD79b-proteiiniin. Sitoutumisen seurauksena polatutsumabi-vedotiini siirtyy solujen sisään ja yhdistelmästä vapautuva MMAE tappaa soluja estämällä niiden jakautumista ja käynnistämällä ohjelmoidun solukuoleman.

Polatutsumabi-vedotiini annetaan 90 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona. Suositeltu annos 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.

4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

¹ <https://eunetha.eu/ptja06/>

² https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212

STM038:00/2017

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfomien hoidosta maaliskuussa 2020. Suosituksen mukaan ensilinjan hoidolle huonosti reagoivassa tilanteessa suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa (esim. R-ICE, R-DHAP tai R-GDP), ja jos saadaan täydellinen tai osittainen hoitovaste, siirtokuntoisille potilaille (<65-70 vuotiaille) suositellaan autologisella kantasolusiirteellä tuettua intensiivihoidoa. Myös taudin uusiutuessa ensisijainen lääkehoitosuositus on platinapohjainen immunokemoterapia. Nuoremmille (< 65 v) suositellaan R-DHAP, R-ICE tai R-GDP-hoitoa, ja iäkkäämmillä esim. R-GemOx, R-GDP tai R-MINE. Jos kantasolusiirron mahdollisuutta ei ole tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan hoidoksi 6 sykliä R-bendamustiinia yhdistettynä polatutumabi-vedotiiniin. Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneen tai solunsalpaajahoidoille vastaamattoman taudin hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille (WHO 0 - 1) on CAR-T -soluterapia. Jos soluterapian mahdollisuutta ei ole, niin suosituksena on antaa (immuno)kemoterapiaa ja paikallisissa taudeissa sädehoitoa.

Suomen lymfoomaryhmä suosittelee uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidoksi platinapohjaista immunokemoterapiaa. Suosituksessa ei ole mainittu pelkän bendamustiinin ja rituksimabin (BR) – yhdistelmähoitoa hoitovaihtoehdoksi näissä tilanteissa. Valmisteyhteenvedon mukaan bendamustiinilla on käyttöaihe kroonisen lymfaattisen leukemian, hidaskasvuisten non-Hodgkinin lymfomien ja multippelin myelooman hoidossa. Rituksimabilla on useita eri käyttöaiheita ja DLBCL:n hoitoon se on tarkoitettu yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa.

Näyttö pola-BR-hoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu yhteen faasin Ib/II monikeskustutkimukseen (GO29365), jonka tavoite oli arvioida polatutumabi-vedotiinia, bendamustiinia ja rituksimabia (pola-BR) tai obinututumabia (pola-BG) sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa (R/R) follikulaarista lymfoomaa tai DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksen satunnaistetuissa osissa vertailuhaaran hoitona on käytetty bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää.

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

GO29365-tutkimus on kuvattu yksityiskohtaisesti EUnetHTA:n raportissa (PTJA06), myyntiluvan haltijan EUnetHTA:lle toimittamassa dokumentaatioissa, Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointilausunnossa EPAR:ssa ja vertaisarvioituna julkaisuna Journal of Clinical Oncology -lehdessä (Sehn LH ym. 2020). EUnetHTA-raportissa ja sen yhteenvedossa on huomioitu myyntiluvan käyttöaiheen mukaisesti tulokset vain uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa (R/R) DLBCL:tä sairastavista potilaista, joita hoidettiin pola-BR-yhdistelmällä.

GO29365-tutkimus koostuu kahdesta vaiheesta (faasi Ib ja II) sekä useasta eri kohortista ja hoitohaarasta. Palkon suosituksessa on huomioitu GO29365-tutkimuksen tulokset siltä osin, kun ne koskevat polatutumabi-vedotiini- valmisteen myyntiluvan mukaista käyttöaihetta. Tutkimuksen ensimmäisen vaiheen (faasi Ib) osalta se tarkoittaa kuutta potilasta. Tutkimuksen toinen vaihe (faasi II) sisältää satunnaistetun osion, jossa on mukana 80 DLBCL-potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1, 40 potilasta kumpaankin hoitohaaraan) saamaan joko pola-BR tai BR-hoitoa. Lisäksi GO29365-tutkimukseen lisättiin

STM038:00/2017

myöhemmässä vaiheessa uusi hoitohaara (hoitohaara G), johon otettiin mukaan 42 DLBCL-potilasta. Tutkimukseen on lisätty myös hoitohaara H, jonka tuloksia ei ole vielä raportoitu. GO29365-tutkimuksesta siis on raportoitu tuloksia yhteensä 88 DLBCL-potilaasta (faasin Ib potilaat, faasin II satunnaistettu kohortti ja hoitohaaran G potilaat), joita on hoidettu pola-BR-yhdistelmällä. Palkon suosituksen näkökulmasta keskeisiä ovat satunnaistetun osion tulokset. Tutkimuksen ensimmäisen vaiheen ja satunnaistetun osion potilaat saivat polatutsumabi-vedotiinin alkuperäistä nestemäistä formulaatiota. Hoitohaaran G ja H potilaat saivat kylmäkuivattua (lyofilisoitua) polatutsumabi-vedotiinia. Kylmäkuivattu lääkemuoto vastaa kaupallista valmistetta. Tarkempi kuvaus GO29365-tutkimuksesta on Fimean raportissa sivulla 7 ja kuviossa 1 sivulla 8.

GO29365-tutkimuksen keskeiset hoitotulokset on esitetty Fimean polatutsumabi-vedotiinista julkaiseman yhteenvedon ja arvioinnin Taulukossa 3 (s. 10). GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %). Hoitohaarassa G täydellisen hoitovasteen pola-BR-hoidolle sai tasan kolmannes potilaista (33,3 %). Osa Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä kiinnitti huomioita siihen, että satunnaistetun kohortin BR-hoitohaaran täydellisen hoitovasteiden määrä vaikuttaa pienemmältä kuin mitä BR-hoidon osalta on raportoitu kirjallisuudessa aiemmin.

Osalla potilaista täydellinen hoitovaste saattaa johtaa pidentyneeseen elinaikaan tai jopa taudin paranemiseen. Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa hoitovasteen kesto (DOR) vaikutti pola-BR-hoitoa saaneilla vertailuryhmää pidemmältä (DOR 12,6 kk vs. 7,7 kk), mutta ero vasteiden kestossa ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana. Seitsemällä (18 %) pola-BR-hoitoa saaneista hoitovasteen kesto oli vähintään 20 kk, kun vertailuryhmän potilaista vain kahdella (5 %) tauti ei ollut edennyt seuranta-aikana.

Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa 22,3 kuukauden mediaaniseuranta-aikana pola-BR-hoitoa saaneiden potilaiden mediaanielinaika ennen taudin etenemistä (PFS 9,5 kk vs. 3,7 kk) ja myös mediaani kokonaiselinaika (OS 12,4 kk vs. 4,7 kk) olivat tilastollisesti merkitsevästi pidemmät kuin BR-hoitoa saaneilla. Hoitohaarassa G toistaiseksi raportoitu kokonaiselinaikan mediaani on yli 3 kuukautta lyhyempi (OS 9,1 kk) kuin satunnaistetussa kohortissa pola-BR-hoitoa saaneilla. Kokonaisuudessaan tutkimus on vielä keskeneräinen. Hoitohaaran G seuranta-aika on lyhyt (8,4 kk) ja hoitohaaran H osalta tuloksia ei ole vielä raportoitu.

Satunnaistetun potilaskohortin potilasryhmien välillä on havaittavissa eroja taudin ennustekijöissä (Fimean yhteenvedon ja arvioinnin Taulukko 2, s. 9). Lymfoomien ennustetta määrittävä IPI-riskiluokka oli korkea (IPI 4 - 5) suuremmalla osalla BR- kuin pola-BR-hoitoa saaneista potilaista (42,5 % vs. 22,5 %). Lisäksi suurempi osa pola-BR-hoitoa saaneista kuului pienen riskiluokan (IPI 0 - 1) potilaisiin (22,5 % vs. 7,5 %). Toisaalta suurempi osa pola-BR-hoitoa saaneista oli edennyt aiemman korkea-annoshoidon jälkeen (25,0 % vs. 15,0 %) tai vaste aiemmalle hoidolle oli muutoin arvioitu riittämättömäksi (30,0 vs. 22,5 %).

Satunnaistetussa kohortissa suurempi osa 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-

STM038:00/2017

ryhmässä ja 1,4 kuukautta (3 hoitosykliä) BR-ryhmässä. Satunnaistetun potilaskohortin osalta potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 22,3 kuukautta (data cut-off date 30.4.2018).

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

GO29365-tutkimuksessa yleisimmät pola-BR-hoitoon liittyvät haittatapahtumat (> 30 % hoitoa saaneista) olivat anemia, trombosytopenia, neutropenia, väsymys, ripuli, pahoinvointi ja kuume. Yleisimmät pola-BR-hoidon 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 %).

Satunnaistetussa potilaskohortissa pola-BR-ryhmän potilailla raportoitiin vertailuryhmää enemmän vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) haittatapahtumia (84,6 % vs. 71,8 %; Fimean yhteenvedon ja arvioinnin Taulukko 7, s. 14). Ero raportoiduissa haittatapahtumissa aiheutui lähinnä sytopenioista eli verisolujen alenemasta. Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli pola-BR ja BR-ryhmissä samaa suuruusluokkaa (64,1 % vs. 61,5 %). Hoitohaarassa G vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3-4) haittatapahtumia raportoitiin 78,6 %:lla potilaista ja vakavia haittatapahtumia 61,9 %:lla. Satunnaistetun kohortin molemmissa ryhmissä ja myös hoitohaarassa G oli kuolemaan johtaneita haittatapahtumia.

GO29365-tutkimuksessa ei kerätty tietoja potilaiden terveyteen liittyvästä elämänlaadusta. Tutkimuksessa oli tarkoitus kerätä potilaiden raportoimia tuloksia TINAS-mittarilla (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, v1.0). Näitä TINAS-tuloksia ei kuitenkaan pidetty EUnetHTA-arvioinnissa luotettavina johtuen muun muassa puuttuvan tiedon määrästä.

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA:n arviointia varten kirjallisuuskatsauksen. Kirjallisuushaussa tunnistettiin yhteensä 19 tutkimusta, joissa oli mukana uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa sairastavia DLBCL-potilaita, joille hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu. Suuri osa tutkimuksista on yksihaaraisia ja tutkituista interventiosta ainoastaan R-GemOx on yksi Fimean arvioinnin vertailuhoidoista.

6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Pola-BR-hoidon kustannuksia verrattiin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaisiin uusiutuneen tai hoidolle huonosti reagoivan DLBCL:n hoitovaihtoehtojen (R+DHAP, R+ICE, R+GDP, R+MINE, R+GemOx) kustannuksiin. Fimean raportin ja arvioinnin mukaan kuuden hoitosyklin pola-BR-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat julkisella tukkumyyntihinnalla laskettuna noin 73 300 € ja sen hoitovaihtoehtojen kustannukset ovat 11 100–25 400 €. Edellä olevasta laskettuna yhden potilaan pola-BR-hoitokokonaisuuden lisäkustannus sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna on keskimäärin 54 500 €.

STM038:00/2017

Fimean arvioinnissa lääke- ja annostelukustannukset on laskettu kuudelle hoitosyklille, mikä on polatutumabi-vedotiinin valmisteyhteenvedon mukainen hoidon enimmäiskesto ja myös Suomen lymfoomaryhmän suositteleman hoidon kesto. GO29365-tutkimuksessa toteutuneiden hoitosyklien mediaani oli 5 ja keskiarvo 4,4. Mikäli kustannukset kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta lasketaan 4,4 hoitosyklin mukaan, niin pola-BR-hoidon kustannukset yhtä potilasta kohden olisivat 53 700 €, ja lisäkustannukset hoitovaihtoehtoihin verrattuna olisivat keskimäärin 40 000 €. Arvioinnissa on käytetty lääkkeiden verotonta tukkumyyntihintaa ja kustannukset on laskettu 78 kg painavalle esimerkipotilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,8 m².

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan pola-BR yhdistelmää saisi ensimmäisen vuoden aikana noin 10 potilasta ja toisen vuoden aikana noin 20 potilasta, jonka jälkeen vuosittain hoidettavien potilaiden lukumäärä vakiintuisi noin 20 - 30 potilaaseen. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan, myyntiluvan haltijan arvio pola-BR-hoidon kohderyhmän koosta ja varsinaisesti pola-BR-hoitoa saavien potilaiden määrästä (10–30 potilasta vuosittain) on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, vaikka arvioon liittyykin huomattavaa epävarmuutta. Vuosittain pola-BR yhdistelmällä hoidettavien 20 - 30 potilaan kuuden hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä noin 1,5 – 2,2 miljoonaa euroa (73 300 €/potilas). Vaihtoehtoisesti vastaavan potilasmäärän vuosittaisen 4,4 hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä 1,1 – 1,6 miljoonaa euroa (53 700 €/potilas).

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan pola-BR-hoidon käytöstä aiheutuva lisäkustannus keskimääräisen standardihoidon kustannuksiin verrattuna on arviolta 0,8 - 1,6 miljoonaa euroa vuosittain. Vaihtelu arviossa johtuu epävarmuuksista hoidettujen potilaiden määrässä (20 - 30 potilasta/vuosi) ja hoidon kestossa (4,4 - 6 sykliä/per potilas).

Myyntiluvan haltija ei toimittanut pola-BR-hoidosta kustannusvaikuttavuusanalyysiä Fimean arvioitavaksi. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan tämä oli perusteltua huomioiden myyntiluvan haltijan toteuttamaan epäsuoraan vertailuun liittyvät ongelmat. Fimean arviointiraportin mukaan Pola-BR-hoidon epäsuora vertailu hoitosuosituksen mukaisiin immunokemoterapioihin ei ole mahdollista johtuen kliiniseen tietopohjaan liittyvistä rajoituksista, kuten tutkimusten yksihaaraisuudesta.

7. Johtopäätökset

Uusiutunut tai hoitoon huonosti vastaava DLBCL on vakava sairaus. Kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa ja käytössä on laaja kirjo eri solunsalpaajayhdistelmiä. Tutkimusnäyttö hoitosuosituksen mukaisten immunokemoterapioiden hyödyistä kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoidossa on hyvin rajallista.

Pola-BR-hoidon hyöty BR-hoitoon verrattuna on osoitettu yhdessä faasin Ib/II-tutkimuksessa (GO29365). Se on avoin ja osin satunnaistettu tutkimus, joka on keskeneräinen ja luonteeltaan alustava. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia polatutumabi-vedotiinia sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa. Tutkimuksessa on mukana vain rajallinen määrä potilaita.

STM038:00/2017

GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %), mikä osalla potilaista vaikuttaa johtavan pidentyneeseen elinaikaan tai jopa taudin paranemiseen. Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa 22,3 kuukauden mediaaniseuranta-aikana pola-BR-hoitoa saaneiden potilaiden mediaanielinaika ennen taudin etenemistä (PFS 9,5 kk vs. 3,7 kk) ja myös mediaanikokonaiselinaika (OS 12,4 kk vs. 4,7) olivat pidemmät kuin BR-hoitoa saaneilla.

GO39942- tutkimukseen liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia, joista keskeisimpiä ovat epätarkoituksenmukainen vertailuhoito ja satunnaistettujen potilasryhmien väliset erot taudin ennustekijöissä. Pola-BR-hoidon epäsuora vertailu hoitosuosituksen mukaisiin immunokemoterapioihin ei ole mahdollista johtuen kliiniseen tietopohjaan liittyvistä rajoituksista. BR-hoito, johon pola-BR hoitoa tutkimuksessa verrattiin, ei ole valmisteiden käyttöaiheen mukaista eikä yleisesti käytössä DLBCL:n hoidossa Suomessa. On kuitenkin hyvä huomioida, että kliinisessä käytössä olevilla ja Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa mainituilla lääkeaineilla ja niiden yhdistelmillä (R-DHAP, R-ICE tai R-GDP, R-GemOx, R-GDP tai R-MINE) ei myöskään ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta uusiutuneen ja refraktorisen DLBCL:n hoidossa.

GO29365-tutkimuksen satunnaistettujen potilasryhmien välillä vaikuttaa myös olevan eroja taudin ennustekijöissä pola-BR-hoitohaaran hyväksi. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat ovat saaneet 1–7 aiempaa hoitolinjaa ja tutkimuspotilaat ovat taudin ennusteen näkökulmasta hyvin heterogeeninen joukko. Se tarkoittaa, että tutkimukseen perustuva arvio vaikutuksen suuruudesta voi olla satunnaistamisesta ja sen jälkikäteisestä matemaattisesta mallintamisesta huolimatta harhainen. Onkin epävarmaa, onko pola-BR-hoidon teho yhtä hyvä vai parempi kuin muilla mahdollisilla hoitovaihtoehdoilla. Koska GO29365 on potilasmäärältään pieni tutkimus, ei sen perusteella ole mahdollista tunnistaa potilasryhmiä, jotka mahdollisesti hyötyisivät hoidosta eniten.

Pola-BR-hoitoon liittyy yleisenä haittana verisoluarvojen mataluutta ja vakavia haittoina lisäksi kuumetta sekä infektioita. Noin neljällä potilaalla viidestä pola-BR-hoitoon liittyy vaikea tai henkeä uhkaava haitta-tapahtuma. Tutkimuksen satunnaistetun kohortin mukaan muut kuin kuolemaan johtaneet vaikeat tai henkeä uhkaavat haitat olivat yleisempiä pola-BR-hoidossa kuin BR-hoidossa. Hoitoon liittyi myös kuolemaan johtaneita haitta-tapahtumia, mutta myyntilupa-arvioinnissa pola-BR-hoidon haittaprofiilin on todettu olevan hyväksyttävä tässä potilasryhmässä huomioiden hoidon odotetut hyödyt potilaille.

Pola-BR-hoito on huomattavasti kalliimpaa kuin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaiset immunokemoterapiahoitot. Niihin 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 polatutumabi-vedotiinin hinnasta.

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 julkisella tukkumyyntihinnalla laskien.

STM038:00/2017

Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon tuloksia on mahdollista verrata vain BR-hoitoon, eikä myyntiluvan haltijan toteuttama epäsuora vertailu tuota luotettavaa tietoa hoidon suhteesta muihin immunokemoterapioihin. Koska pola-BR-hoidon vaikutuksen suuruutta ja hoidollista arviota hoitosuosituksen mukaisesti immunokemoterapioihin verrattuna ei voida luotettavasti arvioida, olisi kustannusvaikuttavuusanalyysin merkitys hoidolliseen arvoon suhteutetun kohtuullisen hinnan arvioimisessa ollut hyvin epävarma ja rajallinen.

Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kliiniseen näyttöön liittyy merkittäviä rajoituksia ja epävarmuutta. Kliininen näyttö ja Euroopan lääkeviraston EMA:n myyntiluvan haltijalle asettamat lisänäytön toimittamisvelvoitteet (ehdollinen myyntilupa) huomioiden pola-BR-hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset eivät ole perusteltuja. Palkon näkemyksen mukaan on tarkoituksenmukaista odottaa mm. GO39942-tutkimuksen tulosten raportointia ennen pola-BR-hoidon käyttöönoton uutta arviointia.

8. Palkon suosituslause

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan kliinisen tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, mikä on pola-BR-hoidon hyöty verrattuna yleisemmin Suomessa käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kustannus on liian korkea suhteessa kliiniseen näyttöön liittyvään epävarmuuteen.

9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Pola-BR-hoidolle on myönnetty ehdollinen myyntilupa. Jatkossa myyntiluvan haltijan tulee toimittaa EMA:an GO29365-tutkimuksen päivitetty tulokset ja tulokset satunnaistetusta GO39942- tutkimuksesta, jossa 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. Tämän tutkimuksen odotetaan valmistuvan loppuvuodesta 2023. Suosituksen päivittämisen tarve voidaan ottaa arvioitavaksi, kun tutkimusten tulokset on julkaistu.

STM038:00/2017

Suosituksen valmistelu

Suositukset on valmisteltu Palkon lääkejaostossa (toimikausi 24.8.2017–30.6.2020), johon kuuluvat:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Maaliskuu 2020	EUnetHTA-raportin yhteenvedon ja budjettivaikutusten arvioinnin julkaisu
20.4.2020	Lääkejaoston kokous
23.4.2020	Palkon kokous: Suositusluonnoksen hyväksyminen julkaistavaksi otakantaa.fi – palvelussa
27.4.-17.5.2020	Kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa
18.5.2020	Lääkejaoston kokous: kommenttien käsittely, suositusluonnoksen viimeistely
11.6.2020	Palkon kokous: suosituksen lopullinen hyväksyminen

Lähteet

EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/004870/0000), polatutumab vedotin (Polivy®) [julkaistu 27.01.2020]. www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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/>

Leppä S, Aromaa-Häyhä, Hernberg M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2019 [päivitetty 4.3.2020]. www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/



STM038:00/2017

Rannanheimo P, Oravilahti T, Wikman E. Polatutsumabi-vedotiini. EUnetHTA-raportin yhteenveto ja budjettivaikutusten arviointi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2020. https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini_yhteenveto.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212

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.