

Roche Oy:n kommentti Fimean 31.7.2023 julkaisemaan arviointiraporttiin koskien mosunetutsumabi-monoterapian hoidollista ja taloudellista arviointia

Roche Oy kiittää Fimeaa mosunetutsumabi-monoterapian arvioinnista hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa. Haluamme toimia yhteistyössä Suomen lääkealan toimijoiden ja lääkearvioinnista vastaavien tahojen kanssa, jotta uudet innovatiiviset ja potilaan hoitoa merkittävästi parantavat lääkkeet saadaan niitä tarvitsevien potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla ilman viiveitä.

Tarve tehokkaammille hoidoille uusiutuneessa tai hoidolle vastaamattomassa follikulaarisessa lymfoomassa (FL)

Uusiutuneen tai hoidolle vastaamattoman follikulaarisen lymfooman hoitotulokset ja hoitojen siedettävyys heikkenevät jokaisen uuden hoitolinjan myötä, ja erityisesti myöhempien hoitolinjojen potilailla on suuri tehokkaampien hoitojen tarve (Link et al. 2019; Rivas-Delgado et al. 2019). Mosunetutsumabin käyttöaiheen mukaisille potilaille ei ole olemassa montaa hoitovaihtoehtoa eikä standardihoitoa ole.

Kemoterapiavapaa hoito on ESMO:n hoitosuosituksen mukaisesti ensisijainen hoitovaihtoehto potilaille, joiden tauti on uusiutunut kahden aiemman hoitolinjan jälkeen (Dreyling et al. 2021). Mosunetutsumabi tarjoaa kemoterapiavapaan hoitovaihtoehdon, joka on määräkestoinen, ja jolla saavutetaan nopeita ja kestäviä vasteita turvallisuusprofiilin säilyessä hyväksyttävänä. Mosunetutsumabi on sisällytetty follikulaarisen lymfooman suomalaiseen hoitosuositukseen (Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023), mikä kertoo hoidon kliinisestä tarpeesta.

Mosunetutsumabin tehoon liittyvät päätemuuttujat ja niiden merkitys follikulaarisessa lymfoomassa

Täydellisen vasteen saavuttaminen on merkityksellinen päätemuuttuja kuvaamaan lääkkeen kliinistä hyötyä uusiutuneen tai hoidolle vastaamattoman follikulaarisen lymfooman tutkimuksissa. Kanadalaisen retrospektiivisen analyysin mukaan toisessa hoitolinjassa immunokemoterapiaa saaneilla potilailla täydellisen vasteen saavuttaminen oli yhteydessä pidempään taudin etenemättömyysaikaan (Liu et al. 2020). Kahdessa suuressa meta-analyysissä täydellisen vasteen ja taudin etenemättömyysajan välillä osoitettiin olevan yhteys follikulaarisessa lymfoomassa (Mangal et al. 2018; Zhu et al. 2017), minkä perusteella täydellinen vaste voisi olla surrogaatti taudin etenemättömyysajalle. Mosunetutsumabin myyntilupatutkimuksessa 60 % potilaista saavutti täydellisen vasteen, suurin osa täydellisistä vasteista saavutettiin 8 hoitosyklin aikana, ja päivitettyssä analyysissä taudin etenemättömyysajan mediaani oli 24 kuukautta (Sehn et al. 2023).

Fimea toteaa arviointiraportissaan, että mosunetutsumabin myyntilupatutkimuksessa ei ole vielä saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania. Ottaen huomioon tutkimuksen refraktaarisen ja useampia aiempia hoitolinjoja saaneen huonoennusteisen potilasjoukon, se ettei kokonaiselossaoloajan mediaania ole saavutettu, osoittaa mosunetutsumabi-monoterapian olevan kliinisesti tehokas hoito tässä potilasryhmässä. Mosunetutsumabi-monoterapian viimeisimmässä

tutkimuspäivityksessä (seuranta-ajan mediaani 28,3 kuukautta) täydellisen vasteen saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaste 24 kuukauden aikapisteessä oli 100 % (Sehn et al. 2023).

Alaryhmäanalyysit

On syytä huomioida, että erityisen huonon ennusteen potilasryhmissä (mukaan lukien potilaat, joiden tauti uusiutui 24 kuukauden sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta, sekä kaksoisrefraktoriset potilaat) vasteosuudet ja vasteen kesto olivat samankaltaiset kuin koko follikulaarista lymfoomaa sairastavien kohortissa. Tämä osoittaa, että myös nämä huonon ennusteen potilaat hyötyivät mosunetutsumabi-monoterapiasta.

Mosunetutsumabin haittavaikutusprofiili

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan mosunetutsumabin haitat ovat tyypillisiä bispesifisille vasta-ainehoidoille ja näihin haittoihin osataan hoitoa toteuttavissa sairaaloissa jo varautua. Mosunetutsumabi-hoidon kliininen tutkimustieto tukee tätä näkemystä; hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni tutkimuksessa neljällä potilaalla (4 %:lla). Haitat ovat yleisesti ottaen hyvin hallittavissa potilaan ollessa hoidon aikana hoitoyksikön aktiivisessa seurannassa. Yleisimmän mosunetutsumabiin liittyvän haittatapahtuman, sytokiinioreyhtymän, mediaanikesto oli tutkimuksessa 3 päivää (vaihteluväli 1-29), ja se saatiin hoidettua kaikilta potilailta (Bartlett et al. 2022).

Mosunetutsumabin ja idelalisibin vertailu

PI3K-inhibiittori idelalisibi valikoitui mosunetutsumabin vertailuhoidoksi yhteisymmärryksessä Fimean kanssa. Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaan vähintään kahden hoitolinjan jälkeen uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitokäytäntöön sisältyy myös muita hoitovaihtoehtoja (Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023).

Rochen näkemyksen mukaan idelalisibin käytön haasteina ovat vasteen saavuttamisen hitaus, resistenssin kehittyminen, siedettävyys (neutropenia, maksatoksisuus) sekä lääkeaineinteraktiot. Hoitojen siedettävyttä verratessa on syytä huomioida, että mosunetutsumabi on määräkestoinen hoito (sykliä mediaanimäärä 8; 59 % potilaista sai 8 sykliä), kun taas idelalisibi-hoitoa jatketaan sietämättömiin haittoihin tai taudin etenemiseen asti. Mosunetutsumabi-monoterapiassa yleisimmät haitat ovat lyhytaikaisia, kun taas idelalisibin haitat kestävät koko hoidon keston ajan. Jatkuva-kestoisen hoidon haittojen vuoksi annoksia voidaan joutua muokkaamaan, mikä voi johtaa hoidon tehon heikkenemiseen.

Tutkimustuloksia verrataan usein toisiinsa kliinisestä näkökulmasta naiivisti ilman potilasryhmien kaltaistusta. Idelalisibin rekisteröintitutkimuksessa (DELTA) kokonaisvasteisuus oli follikulaarisen lymfooman kohortissa 56 %, ja näistä täydellisiä vasteita oli 17 % (Wagner-Johnston et al. 2021), kun taas mosunetutsumabin tutkimuksessa kokonaisvasteisuus oli 80 %, ja täydellisen vasteen saavutti 60 % potilaista. Idelalisibilla saavutettu vasteen keston mediaani oli 12,5 kuukautta ja elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli 11,0 kuukautta, kun taas mosunetutsumabilla saavutettu vasteen keston mediaani oli 22,8 kuukautta ja elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 17,9 kuukautta (päivitetystä analyysissä 24 kuukautta). Vertailun perusteella mosunetutsumabi

näyttäytyy idelalisibia tehokkaampana hoitona. Erot potilasryhmissä tulee kuitenkin huomioida tuloksia tulkittaessa.

Epäsuorassa ankkuroimattomassa vertailussa (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC), jossa mosunetutsumabin potilasjoukko kaltaistettiin mahdollisimman hyvin vastaamaan idelalisibin potilasjoukkoa, mosunetutsumabi ei ollut merkittävästi parempi kuin idelalisibi muuten kuin täydellisen vasteen osalta. Epäsuora vertailu toteutettiin saatavissa olevan tutkimustiedon puitteissa. Yleisesti tällaisen epäsuoran vertailun tarkoituksena on tuottaa vertailevaa tutkimustietoa terveystaloudellista analyysia varten ja vertailun informatiivisuus kliinisestä näkökulmasta voi olla rajallinen. Epäsuoran vertailun todettiin sisältävän sekä Fimean että Rochen näkemyksen mukaan epävarmuutta.

Mosunetutsumabin taloudellisuus

Taloudellista arviointia varten teimme oletuksen, että mosunetutsumabin ja idelalisibin tehossa ei olisi eroa, ja tarkastelimme taloudellisuutta kustannusten minimointianalyysilla. Mosunetutsumabin tulokset täydellisen vasteen osalta olivat sekä epäsuoran vertailun että kliinisten tutkimustulosten naiivin vertailun perusteella idelalisibia parempia, joten tehty oletus tehon samankaltaisuudesta oli epäsuoraan vertailuun liittyvistä epävarmuustekijöistä huolimatta hyvin konservatiivinen.

Mosunetutsumabin hoidon kesto on rajattu ja riippumaton vasteen kestosta, siksi sen kustannukset ovat hyvin ennakoitavissa. Arvioitaessa idelalisibin kustannuksia tulee huomioida, että hoidon kesto riippuu hoitovasteen kestosta ja hoidon siedettävyydestä. Idelalisibin valmisteyhteenvedon mukaisesti hoitoa jatketaan taudin etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti. Idelalisibin hoitokustannus on siten sitä alempi, mitä lyhyempi on potilaan saaman vasteen kesto. Tällöin arvioidaan samalla myös lääkkeellä saavutettavat terveyshyödyt keskiarvoa vähäisemmiksi. Koska idelalisibin käyttöön voi liittyä edellä kuvattuja haasteita, on oletettavaa, että hoidon kesto saattaa kliinisessä käytössä jäädä tutkimuksia lyhyemmäksi. Sikäli Fimean tekemät taloudellisten laskelmien herkkyyksianalyysit idelalisibi-hoidon kestosta ovat asianmukaisia.

Fimean arviointiraportin taloudellinen arviointi perustuu mosunetutsumabin julkiseen listahintaan, joten raportin päätelmät eivät anna vielä todellisuutta vastaavaa kuvaa mosunetutsumabin taloudellisuudesta idelalisibiin verrattuna. Julkisten hintojen perusteella voidaan kuitenkin jo todeta, että mosunetutsumabin hoitokustannus on idelalisibiin verrattuna hyvin kohtuullinen. Mikäli mosunetutsumabi vähitellen korvaisi idelalisibin käytön kolmannen linjan follikulaarisen lymfooman hoitona, budjettivaikutus olisi maltillinen ja hoidon määräkestoisuuden johdosta hyvin ennakoitavissa hoidon kohdentuessa vain pienelle määrälle potilaita (Fimean arvio noin 10 potilasta vuosittain).

Follikulaarisen lymfooman neljännen linjan hoitovaihtoehtona suositellaan CAR-T -soluterapiaa (Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023), mikä on syytä huomioida arvioidessa mosunetutsumabin hoitokustannuksen ja budjettivaikutuksen kohtuullisuutta. Mosunetutsumabia käyttämällä voidaan mahdollisesti välttyä näiltä intensiivisiltä ja kustannuksiltaan korkeilta neljännen linjan hoidoilta. CAR-T -hoito (tisagenlekleuseeli) on hyväksytty Suomen hoitovalikoimaan ja follikulaarisen lymfooman hoitoon arviointiylikääkäriverkoston toteuttaman miniHTA:n kautta marraskuussa 2022 (FinCCHTA 2022).

Yhteistyöterveisin,

Lotta Koski

Health Economics and Outcome
Research (HEOR) Manager
Roche Oy

Tea Blom

Medical Manager
Roche Oy

Lähteet

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):298–308.

FinCCHTA. Julkaisut, 11/2022 Tisagenlekleuseeli (Kymriah) follikulaarisen lymfooman hoidossa. <https://oys.fi/fincchta/katsauksia-ja-suosituksia/> (viitattu 5.9.2023)

Link BK, Day BM, Zhou X et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol* 2019;184(4):660–663.

Liu J, Stewart D, Fontaine A et al. Characteristics and outcomes of patients with relapsed follicular lymphoma following retreatment with second-line rituximab-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2020;61(10):2492–2496.

Mangal N, Salem AH, Li M et al. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematol Oncol* 2018;36(1):37–43.

Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velazquez M et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2019;184(5):753–759.

Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥ 2 prior therapies: updated analysis of a pivotal Phase II study. ICML 2023 abstract #83. https://doi.org/10.1002/hon.3163_83

Suomen lymfoomaryhmän hoitosuositus 2023. Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus. Saatavissa: https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/587/2082a0c/lymfoo_ff4bf92_Follikulaarisen_lymfooman_hoitosuositus_2023.pdf (viitattu 5.9.2023)

Zhu R, Lu D, Chu YW et al. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J* 2017;19(3):669–681.

Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, deVos S, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leuk Lymphoma*. April 16, 2021;62(5):1077–87. DOI:10.1080/10428194.2020.1855344