

Roche Oy:n kommentti Fimean 10.3.2020 julkaisemaan arviointiraporttiin koskien polatutumabi-vedotiinia yhdessä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa käyttöaiheessa uusiutunutta/refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulyymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoito, kun hematopieettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

1. Bendamustiini-rituksimabi-yhdistelmä (BR-yhdistelmä) vertailuhoitona tutkimuksessa GO29365

FIMEA pitää arviossaan BR-yhdistelmän valintaa tutkimuksen GO29365 verrokkihaaraksi yhtenä tutkimuksen keskeisenä rajoitteena.

Bendamustiini-rituksimabi-yhdistelmä valittiin tutkimuksen GO29365 verrokkihoidoksi ja yhdistettäväksi polatutumabi-vedotiiniin, jotta vältetään platinapohjaisten lääkkeiden aiheuttama perifeerisen neuropatian riskin yhdistyminen mahdolliseen polatutumabi-vedotiinin aiheuttamaan perifeerisen neuropatian riskiin. Polatutumabi-vedotiiniin yhdistettävän hoidon ja verrokkihoidon valinta on perusteltu EuNetHTA submissiodokumentissa: *“As one of the first chemotherapy combinations explored in the clinical development plan, BR was selected to partner with polatuzumab vedotin to avoid potential overlapping peripheral neuropathy that may be seen with platinum-based therapies.”* (EuNetHTA submission -dokumentti s.73)

BR-yhdistelmä on yhdysvaltalaisen National Comprehensive Cancer Networkin NCCN:n suosittelema hoito uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa, kun potilas ei sovellu kantasolusiirtoon, ja suositeltu lääkeyhdistelmä myös Ruotsissa (NCCN guideline v1 2020, Aggressiva B-cellslymphoma - Nationellt vårdprogram). BR-yhdistelmähoitoa käytetään jossain määrin myös Suomessa. BR-hoidon hoitotuloksista uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa on julkaistu tuloksia sekä prospektiivisistä kliinisistä tutkimuksista että retrospektiivisistä aineistoanalyyseistä (mm. Ohmachi ym. 2013, Hong ym. 2018, Dang et al 2018).

Uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa käytettyjen lääkeyhdistelmien käyttö ei perustu satunnaistettuun kontrolloituun tutkimusnäyttöön eikä, kuten raportissakin todetaan, käytetyillä lääkeaineilla tai niiden lääkeyhdistelmillä ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa. Kantasolusiirtoon soveltumattomille uusiutunutta tai refraktorista DLBCL:ää sairastavien potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa.

Arviointiraportissa mainitaan tutkimuksen GO29365 verrokkihaaran BR rajoitukseksi se, ettei HTA-arvioinnissa tunnistettu kliinisiä tutkimuksia, joissa BR-hoitoa olisi verrattu immunokemoterapioihin uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa. Kun huomioidaan, että käytössä olevat lääkehoidot ja niiden yhdistelmät eivät perustu satunnaistettuun ja kontrolloituun tutkimusnäyttöön ja että verrokkihaaran valinta tutkimuksessa GO29365 perustui arvioon lääkeaineyhdistelmän turvallisuusprofiilista, on epäselvää miksi vertailevan kliinisen tutkimusnäytön puuttuminen BR-hoidon osalta arvioidaan tutkimuksen rajoitukseksi. Tutkimus GO29365 on yksi harvoja satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa.

Niinikään on epäselvää miksi arviointiraportissa tutkimuksen GO29365 ja siinä käytetyn verrokkihaaran BR rajoitukseksi esitetään, että BR-yhdistelmästä on olemassa vain vähäistä tutkimusnäyttöä DLBCL:n ensilinjan hoitona. DLBCL:n ensilinjan vakiintunut hoito on rituksimabi yhdistettynä CHOP-hoitona. DLBCL:n ensilinjan hoito ei ole arvioitavan lääkehoidon kohteena.

2. Polatutsumabi-vedotiinin ja rituksimabi-bendamustiiniyhdistelmän suhteellinen tehoero BR-yhdistelmään verrattuna

Tutkimukseen GO29365 satunnaistetut potilaat ositettiin edelliselle hoidolle saavutetun vasteen pituuden mukaan (≤ 12 kuukautta tai >12 kuukautta). Polatutsumabi-vedotiini+BR-yhdistelmä vähensi kuoleman riskiä 58 % (HR 0,42 95%CI 0,24 – 0,75, $p=0,002$). Kun huomioidaan lähtötilanteen ennusteeseen vaikuttavat tekijät, polatutsumabi-vedotiini-BR-yhdistelmä osoitti edelleen tehoeron BR-hoitoon verrattuna:

“Multiple Cox regression analyses showed that after adjusting for potential prognostic factors and baseline characteristics, the treatment effects on survival of pola-BR remained consistent with the primary analysis. For investigator-assessed PFS, the adjusted HR was between 0.34 (95% CI, 0.20 to 0.58; P, .001) and 0.38 (95% CI, 0.22 to 0.64; P, .001), whereas for IRC-assessed PFS, the adjusted HR was between 0.37 (95% CI, 0.21 to 0.66; P, .001) and 0.40 (95% CI, 0.23 to 0.70; P = .001). For OS, the adjusted HR was between 0.43 (95% CI, 0.24 to 0.78; P = .005) and 0.46 (95% CI, 0.26 to 0.82; P = .008).” (Sehn ym. 2019)

Euroopan lääkearviointiviranomaisen CHMP:n arvio vahvistaa tämän näkemyksen ja heidän johtopäätöksensä on seuraava: “A limited impact of these imbalances observed in terms of IPI and bulky disease was demonstrated via a multiple Cox Regression analysis.” (EPAR s.122)

Verrokkihaaran (BR) tutkimustulos on myös yhdenmukainen ja odotettu julkaistun BR-yhdistelmähoidon tutkimusnäytön kanssa (EPAR s.123)

Tutkimusaineiston analyysit osoittavat, että polatutsumabi-vedotiini yhdistettynä BR-hoitoon on pelkkää BR-hoitoa tehokkaampi uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa.

3. Yhteenveto

Polatutsumabi-vedotiinia sisältävälle Polivy-valmisteelle on hyväksytty ehdollinen myyntilupa, joka voidaan myöntää valmisteella, joka on tarkoitettu sellaisen vakavan tai hengenvaarallisen sairauden hoitoon, johon ei ole käytössä hyviä hoitovaihtoehtoja. Ehdollisen myyntiluvan on siten tarkoitus mahdollistaa potilaan hoito tilanteessa, jossa hyviä hoitovaihtoehtoja ei ole. Uusiutunutta tai refraktorista DLBCL:aa sairastaville potilaalle, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon, ei ole olemassa standardihoitoa. Käytetyt lääkevaihtoehdot ja niiden yhdistelmät eivät perustu satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimusnäyttöön.

Polatutsumabi-vedotiini+RB-yhdistelmä on yksi harvoista lääkeyhdistelmistä, joita on tutkittu satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimusasetelmassa osoittaen hoidon elinaikahyöty ja hyväksyttävä turvallisuusprofiili. Tutkimus osoitti, että osa potilaista sai polatutsumabi-vedotiini-BR-yhdistelmähoidolla huomattavan pitkäkestoisen vasteen (18 %:lla, 7/39, pola+BR-hoitohaaran potilaista vasteen kesto oli yli 20 kk, kun vastaava tulos verrokiryhmän potilaista oli 5 %, 2/39, Sehn ym. 2019).

Hoitokustannuksia arvioitaessa tulee myös huomioida, että polatutsumabi-vedotiini-hoito ei ole jatkuvaa, vaan hoidon kesto on rajautuu kuuteen hoitosykliin. Tukkuhinnan käyttäminen taloudellisessa arvioinnissa ei anna todellista kuvaa valmisteen taloudellisesta arvosta, sillä myyntiluvan haltijalla on yleensä valmius antaa luottamuksellisia sairaalakohtaisia alennuksia ja/tai solmia hallitun käyttöönoton sopimuksia. Roche Oy:lla on

valmius neuvotella sairaanhoitopiirien kanssa keinoista saada Polivy-valmiste sitä tarvitsevien potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Roche Oy:n puolesta

Tea Blom, PhD
Country Medical Manager
Roche Oy, Klovinpellontie 3, 02180 Espoo
tea.blom@roche.com

Kaisa Tuppurainen, MSc Pharm
Health Economics and Outcomes Research Manager
Roche Oy, Klovinpellontie 3, 02180 Espoo
kaisa.tuppurainen@roche.com

Viitteet:

Aggressiva B-cellslymphoma - Nationellt vårdprogram

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggressiva-b-cellslymfom/vardprogram/behandling-av-aterfall/>

Dang NH, Ogura M, Castaigne S. 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): 583–586

EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/004870/0000), Polivy - polatuzumab vedotin

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf

Hong JY, Yoon DH, Suh C. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Annals of Hematology 2018; 97:1437–1443

NCCN guideline B-cell lymphomas v.2020 – January 22 2020

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:2103-2109.

Polatuzumab EuNetHta Pharmaceuticals Evidence Submission –dokumentti 2019

<https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Core-Submission-Dossier-by-Roche.pdf>

Sehn LH, Herrera AF, Flower CR ym. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020;10;38(2):155-165.<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.00172> Epub 2019 Nov