



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 11/2018

OBINUTUTSUMABI FOLLIKU-
LAARISEN LYMFooman ENSI-
LINJAN HOIDOSSA

Arviointikooste

fimea

OBINUTUTSUMABI FOLLIKULAARISEN LYMFoomAN ENSILINJAN HOIDOSSA.

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2018

Julkaisuajankohta heinäkuu 2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA

Puh. vaihde: 029 522 3341

www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-978-952-5624-91-5

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Jari Heiskanen

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

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, prov., ON, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijankommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	5
RESUMÉ	6
ABSTRACT	7
LYHENTEET	8
1 JOHDANTO	9
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	10
2.1 Obinututsumabi ja sen käyttöaiheet	10
2.2 Folikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitovaihtoehdot	11
2.3 Rituksimabi vertailuhoitona	12
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	13
3.1 Obinututsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	13
3.2 Meneillään olevat tutkimukset	14
3.3 Obinututsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	16
3.4 Alaryhmäanalyysit	19
3.5 Obinututsumabi-hoidon turvallisuus	20
3.6 Pohdinta	22
4 KUSTANNUKSET	24
4.1 Ensilinjan kustannusten laskennassa käytetyt lähtötiedot ja oletukset	24
4.2 Toisen linjan kustannusten laskennassa käytetyt lähtötiedot ja oletukset	26
4.3 Potilaskohtaiset obinututsumabi- ja rituksimabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset	27
4.4 Obinututsumabi-hoidon budjettivaikutus	27
4.5 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät	29
4.6 Pohdinta	29
5 MUIDEN MAIDEN OBINUTUTSUMABI- ARVIOINNIT JA KANNANOTOT	30
5.1 Norja (NoMA)	30
5.2 Englanti ja Wales (NICE)	30
5.3 Skotlanti (SMC)	30
5.4 Tanska (Medicinerådet)	31
5.5 Saksa (IQWiG)	31
5.6 Ruotsi (TLV)	31
5.7 Pohdinta	31
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	32
LÄHTEET	33
LIITE 1. LÄÄKEYHDISTELMÄT JA LÄÄKKEIDEN ANNOSTELU GALLIUM-TUTKIMUKSESSA.	35

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Heiskanen J, Hyvärinen A, Oravilahti T. Obinututsumabi follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2018. 37 s. ISBN 978-952-5624-978-952-5624-91-5

Follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä imusolmukeesyöpä; potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on 15–20 vuotta. Obinututsumabi on toisen sukupolven (tyypin II) CD20-vasta-aine, jota voidaan käyttää muun muassa aiemmin hoitamattoman edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoon. Induktiohoito annetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP tai CVP). Enintään 2 vuotta kestävä ylläpitohoito obinututsumabi-monoterapiana voidaan antaa potilaille, jotka saavat induktiohoidossa täydellisen tai osittaisen hoitovasteen.

Obinututsumabi-hoitoa on verrattu faasin III GALLIUM-tutkimuksessa rituksimabiin, joka on ensimmäisen sukupolven (tyypin I) CD20-vasta-aine. Myös rituksimabi-hoito toteutetaan induktio- ja ylläpitohoitona samaan tapaan kuin obinututsumabi-hoito.

Obinututsumabi-ryhmän potilaista arviolta 80 % (3 vuoden arvioitu PFS-osuus) ja rituksimabi-ryhmän potilaista 73 % oli kolmen vuoden kohdalla elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt tai uusiutunut (hasardisuhde 0,66; 95 %:n LV 0,51–0,85). Elosaoloajassa tai elämänlaadussa ei ollut eroa ryhmien välillä. Induktiovaiheen lopussa hoitovasteen saavuttaneita potilaita oli yhtä paljon obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmissä. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni enemmän obinututsumabi-ryhmän potilailla tutkimuksen kaikissa vaiheissa (induktio, ylläpito, seuranta).

Alaryhmäanalyysien perusteella potilaat, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskip korkea tai korkea, hyötyvät obinututsumabi-hoidosta mahdollisesti enemmän kuin matalan riskin potilaat. Tutkimusnäyttö rajautuu hyväkuntoisiin potilaisiin (ECOG 0–1).

Ensilinjan obinututsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 73 000 euroa ja rituksimabi-hoidon 40 600 euroa, eli obinututsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat 32 400 euroa.

Fimean arvion mukaan noin 140 potilasta aloittaa Suomessa vuosittain follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidon immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoidolla. Jos 140 potilasta saisi obinututsumabia sisältävän ensilinjan hoidon, vuosittainen budjettivaikutus pelkästään ensilinjan hoidon osalta olisi keskimäärin 4,5 miljoonaa euroa verrattuna tilanteeseen, jossa 140 potilasta saa rituksimabia sisältävän hoidon. Todellisuudessa budjettivaikutus on kuitenkin pienempi riippuen siitä, miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.

Kustannusten arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti toisen ja myöhempien hoitolinjojen osalta. Hoitovaihtoehtojen valintaan vaikuttaa esimerkiksi ensilinjassa annettu hoito sekä se, kuinka pian edellisen hoidon päättymisen jälkeen tauti uusiutuu. Myös muiden maiden arvioinneista ja korvattavuuspäätöksistä käy ilmi, että obinututsumabi-hoidon HTA-arviointiin liittyy useita epävarmuustekijöitä. Osa muiden maiden päätöksistä on ollut myönteisiä ja osa kielteisiä. Joissakin maissa ensilinjan obinututsumabi-hoidon edellytyksenä on lääkkeen hinnan alennus tai jokin hoidon kohderyhmää rajaava tekijä.

Johtopäätökset: Obinututsumabia sisältävän hoidon lisäkustannukset ovat melko suuret, ja hoitoon liittyy vakavia haittavaikutuksia enemmän kuin rituksimabia sisältävään hoitoon. Obinututsumabilla näyttäisi olevan suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). Lyhyellä aikavälillä ja pelkästään ensilinjan hoitoa tarkastellessa tämä PFS-hyöty on vaatimaton suhteessa hoidon haittavaikutuksiin ja kustannuksiin. Pitkän aikavälin tarkasteluun liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Härkönen U, Heiskanen J, Hyvärinen A, Oravilahti T. Obinutuzumab i första linjens behandling av follikulärt lymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 11/2018. 37 s. ISBN 978-952-5624-978-952-5624-91-5

Follikulärt lymfom är en långsamt framskridande lymfkörtelcancer; patienternas genomsnittliga överlevnadstid är 15–20 år. Obinutuzumab är en typ II CD20-antikropp, som kan användas för behandlingen av tidigare obehandlat avancerat follikulärt lymfom. Induktionsbehandling ges i kombination med cytostatikabehandling (bendamustin, CHOP eller CVP). Underhållsbehandling (obinutuzumab-monoterapi) i högst två år kan ges patienter med komplett eller partiell respons på induktionsbehandling. Obinutuzumab-behandlingen har i fas III-studien GALLIUM jämförts med rituximab, som är en typ I CD20-antikropp. Även rituximab-behandlingen genomförs i form av induktionsbehandling och underhållsbehandling på samma sätt som med obinutuzumab-behandling.

I obinutuzumab-gruppen var 80 % av patienterna (estimated 3-year PFS rate) och i rituximab-gruppen 73 % av patienterna vid liv efter tre år och deras sjukdom hade varken framskridit eller recidiverat (hazardkvot 0,66; 95 % KI 0,51–0,85). I fråga om överlevnadstiden eller livskvaliteten fanns det inga skillnader mellan grupperna. Antalet patienter som fått respons i slutet av induktionsskedet var lika många i både obinutuzumab- och i rituximab-gruppen. Hos de patienter som hade fått obinutuzumab förekom mer svåra biverkningar i alla skeden (induktion, underhållsbehandling, uppföljning).

Enligt subgruppsanalyserna har de patienter vilkas FLIPI-riskklassificering var medelhög eller hög (≥ 2 poäng) eventuellt mer nytta av obinutuzumab-behandlingen än patienter med låg risk (≤ 1 poäng). Forskningsbevisen begränsar sig till patienter i gott skick (ECOG 0–1).

Läkemedels- och doseringskostnaderna per patient vid första linjens behandling med obinutuzumab är i genomsnitt 73 000 euro och med rituximab 40 600 euro, dvs. obinutuzumab-behandlingen medför extra kostnader för 32 400 euro.

Enligt Fimeas uppskattning inleds första linjens behandling av follikulärt lymfom hos cirka 140 patienter i Finland varje år i form av en kombination av immunoterapi och cytostatika. Om 140 patienter skulle få första linjens behandling med obinutuzumab, är budgetpåverkan i genomsnitt 4,5 miljoner euro jämfört med en situation, där 140 patienter skulle få behandling med rituximab. I verkligheten är budgetpåverkan emellertid mindre beroende på hur patienterna är fördelade mellan de olika behandlingsalternativen.

Uppskattningen av kostnaderna är förknippad med betydande osäkerhet, särskilt avseende den andra och senare behandlingslinjer. Valet av behandlingsalternativ är t.ex. beroende av första linjens behandling och hur snabbt sjukdomen recidiverar efter att den föregående behandlingen avslutats. Det framgår även av bedömningar och rekommendationer från andra länder att bedömningen av obinutuzumab-behandlingens terapeutiska och ekonomiska värde (HTA) är förknippad med flera osäkerhetsfaktorer. En del av rekommendationerna i andra länder har varit positiva och en del negativa. I vissa länder förutsätter första linjens behandling med obinutuzumab att läkemedlets pris sjunker eller att behandlingen begränsas till en viss patientgrupp.

Slutsatser: De extra kostnaderna för behandlingen med obinutuzumab är ganska stora och behandlingen medför mer allvarliga biverkningar än vid behandling med rituximab. Obinutuzumab verkar ha en gynnsam effekt på progressionsfri överlevnadstid (PFS). På kort sikt och enbart betraktat som en första linjens behandling är nyttan av den progressionsfria överlevnadstiden anspråklös i förhållande till behandlingens biverkningar och kostnader. På lång sikt är analysen förknippad med betydande osäkerhet.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Härkönen U, Heiskanen J, Hyvärinen A, Oravilahti T. Obinutuzumab in the first-line treatment of follicular lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 11/2018. 37 p. ISBN

Follicular lymphoma is a slow-growing lymphatic cancer; the patients' average survival time is 15 to 20 years. Obinutuzumab is a type II anti-CD20 antibody that can be used for the treatment of previously untreated advanced follicular lymphoma. Induction therapy is administered in combination with chemotherapy (bendamustine, CHOP or CVP). Maintenance therapy (obinutuzumab monotherapy) lasting no more than 2 years may be administered in patients with a complete or partial response to induction therapy. Obinutuzumab therapy has been compared with rituximab, which is a type I anti-CD20 antibody, in a phase III GALLIUM study. Rituximab therapy is administered as induction and maintenance therapy the same way as obinutuzumab therapy.

Approximately 80 % of the patients in the obinutuzumab group (the estimated 3-year PFS rate) and 73 % of the patients in rituximab group were alive at three years, and their disease had not progressed or relapsed (hazard ratio 0.66; 95 % CI 0.51–0.85). There were no differences in overall survival or quality of life between the groups. At the end of the induction phase, the obinutuzumab and rituximab groups had an equal number of patients who achieved a complete or partial response. Severe adverse events (grade 3–5) were more frequent in patients in the obinutuzumab group at all phases (induction, maintenance, follow-up).

Based on subgroup analyses, patients with a high or intermediate FLIPI risk score (≥ 2 points) may potentially benefit more from obinutuzumab therapy than patients with low FLIPI score (≤ 1). The research evidence is limited to patients in good condition (ECOG 0–1).

The medicine and administration costs per patient in the first-line obinutuzumab therapy are EUR 73,000 on average and those of rituximab therapy EUR 40,600, meaning that the additional costs of obinutuzumab treatment are EUR 32,400.

According to Fimea's estimate, some 140 patients per year in Finland start the first-line treatment of follicular lymphoma with a combination of immunotherapy and chemotherapy. If 140 patients were to receive first-line treatment containing obinutuzumab, the average annual budget impact would be EUR 4.5 million compared to a situation where 140 patients receive treatment containing rituximab. However, the actual budget impact will be smaller depending on the distribution of patients between the treatment options.

The assessment of costs involves considerable uncertainties with regard to second and subsequent lines of treatment in particular. The choice between treatment options is affected by factors such as the treatment administered in the first line as well as how soon the disease relapses after the end of the previous treatment. From the assessments and reimbursement decisions made in other countries, it can be established that the HTA of obinutuzumab treatment involves a number of uncertainty factors. Some of the decisions of the other countries were positive, some negative. In some countries, a precondition for first-line obinutuzumab treatment is a significant reduction in the price of the medicine or some factor that limits the treatment target group.

Conclusions: The additional costs of a treatment containing obinutuzumab are relatively high, and the treatment involves more severe adverse events than a treatment containing rituximab. Obinutuzumab appears to have a beneficial effect on the progression-free survival (PFS). In the short term and when assessed solely as a first-line treatment, this PFS benefit is modest in proportion to the adverse events and costs of the treatment. Long-term assessment involves considerable uncertainty.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

LYHENTEET

Ann-Arbor	Lymfoomien levinneisyysluokittelussa käytetään 4-portaista Ann bor -luokitusta. Luokka I tarkoittaa vain yhdellä imusolmukealueella olevaa tautia ja luokka IV tautia, joka on levinnyt epätarkkarajaisesti imusolmukkeiden ulkopuolisiin elimiin (esim. luuytimeen).
B-oire	B-oireita ovat lymfooman aiheuttamat yleisoireet kuten 10 %:n painonlasku puolen vuoden aikana, kuumeilu yli 38 astetta ja yöhikoilu.
CHOP	Syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni
CVP	Syklofosfamidi + vinkristiini + prednisoni
DFS	Tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival). Aika täydellisen hoitovasteen (CR) saavuttamisesta taudin etenemiseen, uusiutumiseen tai potilaan kuolemaan.
ECOG	Suorituskykyä/toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group). 6-portaisella asteikolla 0 tarkoittaa normaalia suorituskykyä / toimintakykyä ja 5 tarkoittaa kuolemaa.
EFS	Tapahtumavapaa elossaoloaika (event-free survival). Aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen, uusiutumiseen, potilaan kuolemaan tai uuden lymfoomahoidon aloittamiseen.
FLIPI	Folikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden ennustetta kuvaava riskiluokitus (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). 0–1 riskitekijää tarkoittaa matalaa riskiä, 2 riskitekijää tarkoittaa keskikorkeaa riskiä ja ≥ 3 riskitekijää tarkoittaa korkeaa riskiä.
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
IRC	Riippumaton arviointitoimikunta (independent review committee). Osa GALLIUM-tutkimuksen tulosuuttajista oli sellaisia, että niiden tuloksia tulkitsti sikkouttamattoman tutkijan lisäksi myös riippumaton arviointitoimikunta, joka oli sikkoutettu.
i.v.	Annostelu laskimoon (intravenous)
LV	Luottamusväli
p.o.	Annostelu suun kautta (per os)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival). Aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen, uusiutumiseen tai potilaan kuolemaan.
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)

1 JOHDANTO

Folikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä imusolmukeesyöpä, jonka ennuste on hyvä muihin syöpiin verrattuna. Sairastuneista potilaista kaksi kolmasosaa on vähintään 60-vuotiaita ja kolmannes 70-vuotiaita tai vanhempia. Potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on 15–20 vuotta. Folikulaarinen lymfooma todetaan Suomessa vuosittain noin 240 henkilöllä, ja siihen kuolee noin 50 henkilöä vuosittain¹. (Kuittinen & Karjalainen-Lindsberg 2015, Suomen Syöpärekisteri 2018)

Folikulaarinen lymfooma on imusolmukeesyöpä, jossa tietyntyyppiset valkosolut, B-lymfosyytit, monistuvat liian nopeasti. Luuytimen ja imusolmukkeiden normaalit B-lymfosyytit korvautuvat syöpäsoluilla. Folikulaarinen lymfooma on yleensä vähäoireinen ja usein jo diagnoosivaiheessa laajalle levinnyt. Tauti ilmenee tyypillisimmin imusolmukealueilla, perässä, luuytimessä tai veressä. Tavallisin oire on kivuton kyhmy. (Julkinen EPAR-yhteenveto 2017, Kuittinen & Karjalainen-Lindsberg 2015)

Osa paikallisista folikulaarisista lymfoomista voi parantua pysyvästi, mutta edennyttä tautia ei voida nykyhoidoilla parantaa. Toisaalta edennyttäkin tautia voidaan joissain tilanteissa aluksi vain seurata ilman hoitoa, mikäli tauti on pienimassainen eikä potilaalla ole oireita. Nuoremmilla potilailla sairaus voi lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa, mutta iäkkäillä potilailla tautia voidaan mahdollisesti hallita heidän elinikänsä ajan. Folikulaarinen lymfooma voi reagoida useita kertoja suotuisasti hoidolle. (Kuittinen & Karjalainen-Lindsberg 2015)

Obinututsumabi on biologinen lääke, CD20-vasta-aine, jonka käyttöaihe laajeni folikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitoon vuonna 2017. Obinututsumabia voidaan lisäksi käyttää folikulaarisen lymfooman toisen linjan hoitoon sekä kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon tietyin kriteerein. Tässä arviointikoosteessa tarkastellaan obinututsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia folikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa sekä hoitovasteen saaneilla potilailla myös ylläpito-hoidossa. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Potilaat, jotka sairastavat edennyttä, aiemmin hoitamattomia, folikulaarista lymfoomaa
Arvioitava lääkehoito	Obinututsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa induktiohoitona ja sen jälkeen vasteen saaneille potilaille obinututsumabi-ylläpitohoito monoterapiana. Induktiohoitossa arvioidaan seuraavat yhdistelmät: <ul style="list-style-type: none">– Obinututsumabi + CHOP– Obinututsumabi + CVP– Obinututsumabi + bendamustiini
Vertailuhoito	Rituksimabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa induktiohoitona ja sen jälkeen vasteen saaneille potilaille rituksimabi-ylläpitohoito monoterapiana. Induktiohoitossa arvioidaan seuraavat yhdistelmät: <ul style="list-style-type: none">– Rituksimabi + CHOP– Rituksimabi + CVP– Rituksimabi + bendamustiini
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">– Kokonaiselossaoloaika (OS)– Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)– Hoitovasteen saavuttaminen ja sen kesto– Potilaiden raportoimat lopputulokset (esim. elämänlaatu)– Haittavaikutukset– Kustannukset

CHOP: syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni; **CVP:** syklofosfamidi + vinkristiini + prednisoni

¹ Todettujen syöpien määrä ja kuolleisuustiedot sekä potilaiden ikäjakauma perustuvat vuosien 2011–2015 keskimääräisiin tietoihin, diagnoosikoodilla C82 (Suomen Syöpärekisteri 2018)

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Obinututsumabi ja sen käyttöaiheet

Obinututsumabi sai myyntiluvan Euroopassa vuonna 2014. Kyseessä on ns. toisen sukupolven (tyypin II) CD20-vasta-aine, joka kiinnittyy B-lymfosyyttien pinnalla olevaan CD20-proteiiniin. Follikulaarinen lymfooma on B-soluinen imusolmuke-syöpä, jossa luuytimen ja imusolmukkeiden normaali B-lymfosyytit korvautuvat syöpäsoluilla. Kun obinututsumabi kiinnittyy B-lymfosyyttien CD20-proteiiniin, se käynnistää useita erilaisia mekanismeja, joiden avulla B-lymfosyytit tuhoutuvat. Tyypin II vasta-aineena obinututsumabi aiheuttaa enemmän suoraa solukuolemaa ja vähemmän komplementtivälitteistä sytotoksisuutta kuin tyypin I vasta-aineet (esim. rituksimabi). (Freeman & Sehn 2018, Julkinen EPAR-yhteenveto 2017, Obinututsumabi-valmisteyhteenveto)

Valmisteyhteenvedon mukaan obinututsumabia voidaan käyttää

- Yhdistelmänä klorambusiiniin kanssa aikuisille aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon, kun potilaalla on muita samanaikaisia sairauksia, minkä vuoksi fludarabiini-pohjainen hoito täysinä annoksina ei sovi potilaalle.
- Yhdistelmänä bendamustiiniin kanssa ja sen jälkeen annettava obinututsumabi-ylläpitohoito on tarkoitettu follikulaarisen lymfooman hoitoon, kun potilas ei ole saanut vastetta rituksimabi-hoitoon tai rituksimabia sisältäneeseen yhdistelmähoitoon tai jos potilaan tauti on edennyt tällaisen hoidon aikana tai 6 kuukauden aikana tällaisen hoidon jälkeen.
- Aiemmin hoitamattoman edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoon yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa ja sen jälkeen vasteen saaneille potilaille annettavana ylläpitohoitona.

Obinututsumabi follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa

Aiemmin hoitamattoman follikulaarisen lymfooman *Induktiohoito* voidaan toteuttaa obinututsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitona alla olevien vaihtoehtojen mukaan. Tarkemmat annosteluohjeet löytyvät valmisteyhteenvedosta.

- Obinututsumabi + bendamustiini, yhteensä 6 sykliä. Syklin pituus 28 päivää.
- Obinututsumabi + CHOP (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prenisoloni), yhdistelmähoitona 6 sykliä ja sen jälkeen 2 lisähoitosykliä pelkkää obinututsumabia. Syklin pituus 21 päivää.
- Obinututsumabi + CVP (syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoni / prednisoloni / metyliprednisoloni), yhteensä 8 sykliä. Syklin pituus 21 päivää. (Valmisteyhteenveto, obinututsumabi)

Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoidolle, hoitoa jatketaan *ylläpitohoitona* antamalla pelkästään obinututsumabia 2 kuukauden välein enintään 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee. Hoidon kokonaiskesto on siis enimmillään noin 2,5 vuotta (induktiohoito noin puoli vuotta ja ylläpitohoito enintään 2 vuotta). (Valmisteyhteenveto, obinututsumabi)

Obinututsumabin kerta-annos on sekä induktio- että ylläpito-hoidossa 1 000 mg, ja se annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. Infuusion kesto ensimmäisellä annostelukerralla on vähintään 4 tuntia 15 minuuttia ja seuraavilla annostelukerroilla vähintään 3 tuntia 15 minuuttia. Induktiohoidossa annostelu-aikaan on laskettava lisäksi solunsalpaajainfuusion kesto. Mikäli potilaalla ilmenee infuusioreaktioita, infuusionopeutta hidastetaan valmisteyhteenvedon mukaisesti tai infuusio keskeytetään kokonaan. Infuusioreaktioiden vähentämiseksi potilaille annetaan esilääkitys. Esilääkkeinä käytetään esimerkiksi kortikosteroidia, parasetamolia ja/tai antihistamiinia. Lisäksi käytetään tarpeen mukaan esilääkkeitä myös tuumori-

lyysioireyhtymän estoon. Esilääkityksen ohjeet on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa. (Valmisteyhteenvedo, obinututsumabi)

2.2 Follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitovaihtoehdot

Suomen Lymfoomaryhmän kansallinen hoitosuositus

Suomen Lymfoomaryhmä julkaisi päivitetyn follikulaarisen lymfooman hoitosuosituksen huhtikuussa 2018. Suosituksen mukaan levinneisyysasteen I–II (erilaistumisasteen 1–2) taudissa ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan sädehoitoa. Levinneisyysasteen III–IV taudissa hyväennusteisilla tai oireettomilla potilailla suositellaan seuranta. Hoito käynnistetään, kun tauti aktivoituu ja aiheuttaa oireita.

Huonoennusteisen tai oireisen taudin hoidossa voidaan valita aktiivinen hoito, jonka tavoitteena on mahdollisimman pitkä remissio, tai palliatiivinen hoito, mikäli tavoitteena on oireisen taudin hallinta. Aktiivinen hoito voi olla pelkkää immunoterapiaa tai solunsalpaajan ja immunoterapian yhdistelmähoitoa (kemoimmunoterapiaa). (Suomen Lymfoomaryhmä 2018)

Tässä yhteydessä keskitytään tarkastelemaan vain kemoimmunoterapiaan liittyviä kriteereitä ja hoidon toteutusta, koska kyseinen yhdistelmähoito vastaa parhaiten arvioinnin kohteena olevaa obinututsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Suomen Lymfoomaryhmä suosittelee immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa potilaille, joilla on

- B-oireita eli lymfooman aiheuttamia yleisoreita kuten painonlaskua, kuumeilua tai yöhikoilua
- Suuri tautimassa, > 7 cm
- Kompresio-oire tai nestekertymä keuhkopussissa tai vatsaontelossa
- Oireinen, suurentunut perna
- Luuytimessä ilmenevä tauti, joka merkittävästi häiritsee veren solujen syntyä ja kehitystä
- Nopeasti etenevä tauti
- FLIPI-pisteet ≥ 3 eli korkean riskin tauti

Ensisijaisena hoitovaihtoehtona näille potilaille suositellaan rituksimabia yhdessä bendamustiinin, CHOP:n tai CVP:n kanssa. Ensimmäinen rituksimabi-annos annetaan laskimonsisäisesti (i.v.), ja mikäli annostelussa ei ilmene ongelmia, seuraavat annokset voidaan antaa ihonalaisesti (s.c.). Induktiohoidon kesto kaikissa vaihtoehtoisissa on 6 sykliä. Potilaille, jotka saavat hoitovasteen, voidaan antaa ylläpitohoitona rituksimabi-monoterapiaa 2 kuukauden välein enintään 2 vuoden ajan. Ylläpitohoitoa suositellaan kuitenkin vain rituksimabi-CHOP- tai rituksimabi-CVP-hoidon jälkeen, sillä rituksimabi-bendamustiinin jälkeisestä ylläpitoehdosta seurantaan verrattuna ei ole vielä tutkimusnäyttöä. (Suomen Lymfoomaryhmä 2018)

Suomen Lymfoomaryhmä (2018) toteaa, että obinututsumabia yhdessä CHOP:n tai CVP:n kanssa voidaan pitää yhtenä ensilinjan hoitovaihtoehtona hyväkuntoiselle potilaalle, jolla on keskikorkean tai korkean uusiutumiskorkean tauti. Toksisuuden vuoksi Lymfoomaryhmä ei suosittele obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmähoitoa.

Eurooppalainen hoitosuositus

Eurooppalaisen syöpäjärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositus follikulaarisen lymfooman hoitoon on vuodelta 2016, jolloin obinututsumabilla ei ollut vielä käyttöaihetta ensilinjan hoitoon. Levinneisyysasteen III–IV taudissa, kun tautitaakka on pieni (low tumour burden), suositellaan seurantalinjaa tai harkinnan mukaan rituksimabi-monoterapiaa. Mikäli levinneisyysaste on III–IV ja tautitaakka on suuri (high tumour burden), ensilinjan hoidoksi suositellaan kemoimmunoterapiaa. Tällä tarkoitetaan lähinnä rituksimabia yhdessä bendamustiinin, CHOP:n tai CVP:n kanssa. Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneille potilaille suositellaan ylläpitohoitona rituksimabi-monoterapiaa 2 kuukauden välein 2 vuoden ajan. (Dreyling ym. 2016)

2.3 Rituksimabi vertailuhoitona

Obinututsumabin tärkein vertailuhoito tämän arvioinnin näkökulmasta on rituksimabi. Sitä käytetään samalla tavoin induktiohoitona yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP tai CVP) ja hoitovasteen saavuttaneille potilaille ylläpitohoitona.

Rituksimabin on ns. ensimmäisen sukupolven (tyypin I) CD20-vasta-aine. Se sitoutuu lymfoomasolun pinnalla olevaan CD20-proteiiniin eri tavalla kuin tyypin II vasta-aine obinututsumabi. Siksi rituksimabi aiheuttaa solukuolemaa hieman erilaisella mekanismilla (vähemmän suoraa solukuolemaa ja enemmän komplementtivälitteistä sytotoksisuutta kuin obinututsumabi). (Freeman & Sehn 2018)

Kaksi erilaista annostelumuotoa

Rituksimabia voidaan annostella laskimoon tai ihon alle. Suomalaisen käytännön mukaan ensimmäinen rituksimabi-annos annetaan laskimoon (i.v.), jolloin lääke annostellaan ihon pinta-alan mukaan, 375 mg/m^2 . Mikäli annostelussa ei ilmene ongelmia, seuraavat annokset voidaan antaa ihonalaisesti (s.c.), jolloin kerta-annos aikuispotilaille on $1\ 400 \text{ mg}$ ihon pinta-alasta tai potilaan painosta riippumatta. Infuusion kesto laskimoannostelussa on noin $3,5 \text{ tuntia}^2$, ellei infuusiota ole haittavaikutusten vuoksi tarpeen keskeyttää tai infuusionopeutta hidastaa. Kun lääke annostellaan ihon alle, injektion kesto on noin 5 minuuttia. Rituksimabin annostelumuodosta riippumatta induktiohoidon annosteluajakaan on laskettava lisäksi solunsalpaajainfuusion kesto. (Rituksimabi-valmisteyhteenveto)

² Infuusionopeus on laskettu keskimääräiselle potilaalle, jonka ihon pinta-ala on noin $1,9 \text{ m}^2$ ja infusoitava lääkemäärä 715 mg .

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Obinututsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun tavoitteena oli tunnistaa faasin II ja III satunnaistetut tutkimukset, jotka käsittelevät obinututsumabi-hoitoa follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa, sen käyttöaiheen mukaisesti. Kirjallisuushaku tehtiin 21.5.2018 PubMed³- ja Scopus⁴-tietokantoihin. Molemmista tietokannoista tunnistettiin GALLIUM-tutkimus (Marcus ym. 2017), ja se oli ainoa tutkimus, joka täytti hakukriteerit.

GALLIUM-tutkimus

GALLIUM on satunnaistettu mutta sokkouttamaton faasin III monikeskustutkimus (NCT01332968, Marcus ym. 2017). Potilailla tuli olla aiemmin hoitamaton CD20-positiivinen follikulaarinen lymfooma, erilaistumisaste (grade) 1–3a. Taudin levinneisyysasteen (stage) tuli olla III tai IV – myös levinneisyysaste II hyväksyttiin mikäli tautimassa oli suuri eli potilaalla oli ainakin yksi läpimitaltaan vähintään 7 cm kokoinen kasvain. Potilailta edellytettiin vähintään 18 vuoden ikää ja hyvää tai melko hyvää suorituskykyä (ECOG 0–2). Elinajan odote tuli olla vähintään 12 kuukautta. Keskeisiä poissulkukriteereitä olivat muun muassa keskushermoston lymfooma ja erilaistumisasteen 3b lymfooma. Tutkimuksen muut sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu tarkemmin julkaisun Marcus ym. 2017 liitteessä sekä Euroopan lääkeviraston arviointilausunnossa (EPAR 2017). Potilaiden ominaisuudet tutkimuksen alkutilanteessa on koottu **taulukoon 2**. (EPAR 2017, Marcus ym. 2017)

Yhteensä 1 202 potilasta satunnaistettiin saamaan obinututsumabi-pohjaista hoitoa (n = 601, jatkossa "obinututsumabi-ryhmä") tai rituksimabipohjaista hoitoa (n = 601, jatkossa "rituksimabi-ryhmä"). Obinututsumabia tai rituksimabia annosteltiin induktiohoidossa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (CHOP, CVP tai bendamustiini). Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneille potilaille jatkettiin obinututsumabi- tai rituksimabi-monoterapiaa ylläpitohoitona kahden kuukauden välein taudin etenemiseen saakka tai enintään kahden vuoden ajan.

Ryhmänvaihtoa ei sallittu. GALLIUM-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).

Lääkeyhdistelmien annostelu on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**. Annostelu poikkeaa jonkin verran suomalaisesta hoitokäytännöstä. GALLIUM-tutkimuksessa rituksimabin kaikki annokset annettiin laskimoon, mutta Suomessa käytetään pääasiassa ihonalaisia injektioita toisesta annostelukerrasta eteenpäin (1 400 mg/annostelukerta, ks. rituksimabi-valmisteyhteenveto ja Suomen Lymfoomaryhmä 2018). Lisäksi induktiohoidon syklien määrässä (6–8) voi olla vaihtelua GALLIUM-tutkimuksen ja suomalaisen hoitokäytännön välillä.

Induktioidon sai kokonaisuudessaan 93 % obinututsumabi-ryhmän potilaista (n = 557) ja 92 % rituksimabi-ryhmän potilaista (n = 551). Yleisimmät keskeyttämisen syyt induktiohoidon aikana olivat haittavaikutukset (51 % ja 40 % keskeytyksistä obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmissä) ja taudin eteneminen (14 % ja 30 %). Obinututsumabi-ryhmässä myös potilaan oma päätös oli yhtä yleinen keskeyttämisen syy (14 %) kuin taudin eteneminen.

Tämä arviointi perustuu GALLIUM-tutkimuksen ennalta määritellyn väliallyysin tuloksiin (cutoff date 31.1.2016). Kyseisen analyysin ajankohtana hoito oli vielä kesken 10 %:lla obinututsumabi-ryhmän potilaista (n = 60) ja 9 %:lla rituksimabi-ryhmän potilaista (n = 54). Tavallisimmat keskeyttämisen syyt ylläpitohoidon aikana obinututsumabi-ryhmässä olivat haittavaikutukset (43 % keskeytyksistä) ja taudin eteneminen (31 %). Rituksimabi-ryhmässä yleisimmät keskeyttämisen syyt olivat taudin eteneminen (48 %) ja haittavaikutukset (29 %).

³ Hakulauseke: "obinutuzumab"[All Fields] AND "follicular lymphoma"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]. 8 hakutulosta.

⁴ Haulauseke: (TITLE-ABS-KEY (obinutuzumab) AND TITLE-ABS-KEY ("follicular lymphoma")) AND DOCTYPE (ar). 69 hakutulosta.

Taulukko 2. Potilaiden ominaisuudet ja keskeiset mittaustulokset GALLIUM-tutkimuksen alussa (EPAR 2017, Marcus ym. 2017).

	Obinutsumabi-ryhmä (n = 601)	Rituksimabi-ryhmä (n = 601)
Ikä, vuotta, mediaani (vaihteluväli)	60 (26–88)	58 (23–85)
Ikä ≥ 70 vuotta, n (%)	97 (16)	106 (18)
Miehiä, n (%)	283 (47)	280 (47)
Ann Arbor -levinneysaste diagnoosihetkellä, n (%)		
I*	10 (2)	8 (1)
II	41 (7)	44 (7)
III	208 (35)	209 (35)
IV	339 (56)	336 (56)
tieto puuttuu	3 (<1)	4 (<1)
FLIPI-riskiluokitus		
matala riski	128 (21)	125 (21)
keskisuuri riski	224 (37)	223 (37)
korkea riski	249 (41)	253 (42)
B-oireet, n/N (%)	201/601 (33)	206/600 (34)
Luuytimen tauti (bone marrow involvement), n/N (%)	318/592 (54)	295/598 (49)
Imusolmukkeiden ulkopuolinen tauti** (extranodal involvement), n (%)	392 (65)	396 (66)
Suuri tautimassa (bulk disease), n/N (%)	255/600 (43)	271/600 (45)
Aika diagnoosista satunnaistamiseen, kuukautta, keskiarvo (keskihajonta)	6,3 (13,4)	7,3 (16,5)
ECOG-suorituskyky		
0–1	585 (97)	576 (96)
2	15 (2)	23 (4)
CD20-vasta-aineeseen yhdistetty solunsalpaaja induktio- hoidossa, n (%)		
Bendamustiini	345 (57)	341 (57)
CHOP	195 (32)	203 (34)
CVP	61 (10)	57 (9)

*Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli levinneisyysaste III tai IV – myös levinneisyysaste II hyväksyttiin mikäli tautimassa oli suuri eli potilaalla oli ainakin yksi ≥ 7 cm kasvain. 18 potilaalla levinneisyysasteen II kriteerien katsottiin täyttyvän satunnaistamisvaiheessa, mutta uudelleen arvioinnin yhteydessä luokittelu muuttui levinneisyysasteeksi I. Nämä potilaat luokiteltiin protokollasta poikkeaviksi (protocol violations).

**Myös luuytimen tauti luokiteltiin imusolmukkeiden ulkopuoliseksi taudiksi.

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

3.2.1 Obinutsumabi follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa

Clinical trials -tietokannasta haettiin meneillään olevia tutkimuksia, joiden tuloksia ei ole vielä julkaistu. Haun⁵ tavoitteena oli löytää faasin II–IV satunnaistetut tutkimukset, joissa obinutsumabia käytetään follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitoon aikuispotilailla.

Hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia löytyi kaksi: Faasin III tutkimuksessa (NCT03492775) obinutsumabin ja bendamustiinin yhdistelmää verrataan obinutsumabi-monoterapiaan potilailla, jotka eivät sovellu immunokemoterapiahoitoon. Faasin Ib/II tutkimuksessa (NCT02391545) duvelisibin ja obinutsumabin yhdistelmää verrataan duvelisibin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon. (Taulukko 3)

⁵ Clinical trials -haku 25.4.2018: [Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, Unknown status Studies | Studies Without Results | Interventional Studies | Follicular Lymphoma | Obinutsumab | Phase 2, 3, 4]. Hakutuloksia 18. Näistä 11 karsiutui pois, koska tutkimukset käsittelivät toisen tai myöhemmän linjan hoitoa. Kaksi tutkimusta täytti hakukriteerit, ja viisi tutkimusta ei ollut satunnaistettuja, mutta ne listattiin mukaan taulukon 3. Lisäksi tehtiin täydentävä haku muutoin samanlaisin kriteerein, mutta "without results" korvattiin termillä "with results". Tässä haussa löytyi kaksi tutkimusta (NCT01691898 ja NCT01059630), joista molemmat käsittelivät toisen tai myöhemmän linjan hoitoa eli tutkimukset eivät täyttäneet hakukriteereitä.

Lisäksi Clinical trials -tietokannasta tunnistettiin viisi satunnaistamatonta faasin Ib–II tutkimusta, joissa obinututumabia sisältävää hoitoa tutkitaan follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Näissä tutkimuksissa obinututumabi-hoito on yhdistetty muun muassa lenalidomidiin, venetoklaksiin ja bendamustiiniin, pieniannoksiseen sädehoitoon tai ibrutinibiin. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole mukana vertailuryhmää. (Taulukko 3)

Taulukko 3. Meneillään olevat tutkimukset obinututumabista follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Kaikki tutkimukset koskevat vain aikuispotilaita.

Tutkimus, faasi	Tutkimuspopulaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy*
Satunnaistetut tutkimukset					
NCT03492775 faasi 3	Ensilinjan hoito edennyttä follikulaarista lymfoomaa (Gr 1–3a) sairastaville potilaille, jotka eivät sovellu immunokemoterapiaan. Potilaan suorituskyky ECOG > 2 tai ECOG 0–2 mikäli potilaalla on liitännäissairauksia jotka estävät intensiivihoidon.	<ul style="list-style-type: none"> • Obinututumabi + bendamustiini • Obinututumabi 	470	EFS	12/2018
NCT02391545 (CONTEMPO) faasi 1b / 2	Aiemmin hoitamaton CD20-positiivinen follikulaarinen lymfooma. Levinneisyysaste II (suuri tautimassa) tai III–IV.	<ul style="list-style-type: none"> • Duvelisibi + obinututumabi • Duvelisibi + rituksimabi 	55	<ul style="list-style-type: none"> • DLTs (osa 1) • CRR (osa 2) 	1/2017
Ei-satunnaistetut tutkimukset					
NCT02871219 faasi 2	Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma, Gr 1–3a, levinneisyysaste II–IV.	• Obinututumabi + lenalidomidi	64	PFS-rate	12/2019
NCT03113422 faasi 2	Aiemmin hoitamaton follikulaarinen B-solunon-Hodgkin-lymfooma, Gr 1–3a, levinneisyysaste II–IV. Suuri tautitaakka tai korkea riski (esim. vähintään 1 GELF-kriteeri tai FLIPI 3–5).	• Obinututumabi + venetoklaksi + bendamustiini	56	CR induktion lopussa	12/2021
NCT03341520 (GAZAI) faasi 2	Aiemmin hoitamaton varhaisvaiheen (early stage) CD20-positiivinen nodulaarinen follikulaarinen lymfooma, Gr 1/2	• Pieniannoksinen sädehoito (LDRT, 2 x 2 Gy) + obinututumabi	93	metabolinen hoitovasteisuus**	6/2021
NCT02689869 faasi 2	Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma, Gr 1–3a. Suuri tautitaakka (high tumor burden): Ann Arbor III/IV tai II ja suuri tautimassa tai II ja soveltumattomuus sädehoitoon.	• Obinututumabi + ibrutinibi	98	one-year PFS***	6/2018
NCT01582776 (GALEN) faasi 1b / 2	Faasi 1b on annosmäärittelytutkimus (dose escalation). Faasi 2 muodostuu neljästä kohortista 1: R/R aggressiivinen B-solulymfooma (DLBCL, MCL), 2: R/R follikulaarinen lymfooma, 3-4: aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma	• Obinututumabi + lenalidomidi	317	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomidin annosmäärittely, DLTs (faasi 1) • overall response rate, vk 24 (faasi 2) 	7/2018

*ensisijaisen tulosmuuttujan osalta

**Rate of metabolic complete remission, tätä pidetään ennustetekijänä (prognostic marker) elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS)

***The rate of patients archiving a progression free survival of more than one year after registration

CR: complete response; CRR: complete response rate; DLBCL: diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma; DLTs: dose limiting toxicities; EFS: event free survival; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; GELF: Groupe D'Etude des Lymphomes Folliculaires; MCL: manttelisolulymfooma; R/R: uusiutunut tai hoitoon reagoimaton (relapsed/refractory)

3.2.2 Obinututumabi muiden sairauksien hoidossa

Obinututumabia sisältävää hoitoa voidaan käyttää follikulaarisen lymfooman hoitoon ensimmäisessä, toisessa tai myöhäisemmässä hoitolinjassa. Lisäksi sillä on käyttöaihe kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) ensilinjan hoitoon yhdessä klorambusiilin kanssa potilaille, jotka eivät sovellu saamaan fludarabiini-pohjaista hoitoa täysinä annoksina.

Follikulaarisen lymfooman ja KLL:n lisäksi obinututumabia tutkitaan faasin II tutkimuksissa myös muiden lymfoomien ja leukemioiden hoidossa (esim. manttelisolulymfooma, marginaalivyöhykkeen lymfooma, keskushermoston lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma, diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (myös faasin III tutkimus), karvasoluleukemia). Lisäksi faasin II tutkimuskohteita ovat myös Richterin syndrooma eli aggressiiviseksi ja suurisoluiseksi muuntautunut KLL, Waldenströmin macroglobulinemia, lupus nefriitti sekä kroonisen käänteishyljintäreaktion (graft vs. host disease) ehkäisy allogeenisen kantasolusiirron jälkeen.⁶

⁶ Clinical trials -haku 24.4.2018: [Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, Unknown status Studies | Interventional Studies | obinutuzumab NOT "follicular lymphoma" NOT "lymphocytic leukemia" | Phase 2, 3, 4]. Hakutuloksia 25, joista faasin III tutkimuksia kaksi (toinen näistä oli GALLIUM-tutkimus), faasin IV tutkimuksia ei yhtään.

3.3 Obinututsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

GALLIUM-tutkimuksen keskeiset tulokset on koottu **taulukkoihin 4 ja 5** ja niitä käsitellään tarkemmin alaluvuissa 3.3.1–3.3.6. Ellei toisin mainita, tulokset ovat ennalta määritellystä välianalyysistä (cutoff date 31.1.2016).

Taulukko 4. GALLIUM-tutkimuksen keskeiset tulokset, ennalta määritelty välianalyysi (EPAR 2017, Marcus ym. 2017).

	Obinututsumabi-ryhmä (n = 601)	Rituksimabi-ryhmä (n = 601)	HR (95 %-n LV)
Seuranta-ajan mediaani, kk (vaihteluväli)	34,8 (0–53,8)	34,4 (0–54,5)	-
PFS tutkijan arvon mukaan*			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n (%)	101 (16,8)	144 (24,0)	-
Arvioitu PFS-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	80,0	73,3	HR 0,66 (0,51–0,85)
PFS riippumattoman arvon (IRC) mukaan			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n (%)	93 (15,5)	125 (20,8)	-
Arvioitu PFS-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	81,9	77,9	HR 0,71 (0,54–0,93)
Hoitovaste induktiovaiheen lopussa, tutkijan arvon mukaan			
Täydellinen tai osittainen vaste, n (%)	532 (88,5)	522 (86,9)	-
Täydellinen vaste, n (%)	117 (19,5)	143 (23,8)	-
Hoitovasteen menettäneet potilaat, tutkijan arvio			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n/N (%)	88/571 (15,4)	124/567 (21,9)	HR 0,66 (0,50–0,87)
DFS tutkijan arvon mukaan potilailla, jotka saavuttivat täydellisen vasteen			
Täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n/N (%)	27/298 (9,1)	33/281 (11,7)	HR 0,81 (0,48–1,35)
EFS tutkijan arvon mukaan			
Potilaiden lukumäärä, joiden tauti eteni, uusiutui, jotka kuolivat tai aloitettiin uusi lymfoomahoito, n (%)	112 (18,6)	159 (26,5)	HR 0,65 (0,51–0,83)
Uusi lymfoomahoito			
Potilaiden lukumäärä, jotka aloittivat uuden lymfoomahoidon, n (%)	80 (13,3)	111 (18,5)	HR 0,68 (0,51–0,91)
Kokonaiselossaolo			
Potilaiden lukumäärä, jotka kuolivat, n (%)	35 (5,8)	46 (7,7)	-
Arvioitu elossaolo-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	94,0	92,1	HR 0,75 (0,49–1,17)

*ensisijainen tulosmuuttaja

**tapahtumalla tarkoitetaan tässä yhteydessä taudin etenemistä, uusiutumista tai potilaan kuolemaa

DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); **EFS:** tapahtumavapaa elossaoloaika (event-free survival); **HR:** hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että obinututsumabin vaikutus on rituksimabin vaikutusta suotuisampi); **IRC:** riippumaton arviointitoimikunta (independent review committee); **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)

3.3.1 Kokonaiselossaolo

GALLIUM-tutkimuksen välianalyysin (31.1.2016) tulosten perusteella näyttää siltä, että obinututsumabilla ei ole vaikutusta potilaiden elossaoloaikaan. Tutkimuksen seuranta-aika on mahdollisesti liian lyhyt, ja suurin osa potilaista oli edelleen elossa. Toisaalta, mikäli seuranta-aika olisi merkittävästi pidempi, myös mahdolliset myöhemmän linjan hoidot voivat vaikuttaa elossaoloaikaan. GALLIUM-tutkimuksen seuranta-ajan puitteissa 13 % obinututsumabi-ryhmän ja 18 % rituksimabi-ryhmän potilaista ehti aloittaa uuden (toisen linjan) lymfoomahoidon.

GALLIUM-tutkimuksen välianalyysin (31.1.2016) mennessä 6 % obinututsumabi-ryhmän (n = 35) ja 8 % rituksimabi-ryhmän potilaista (n = 46) oli kuollut. Yleisimmät kuolinsyyt obinututsumabi-ryhmän potilailla olivat haittavaikutus (n = 23) tai taudin eteneminen (n = 12). Rituksimabi-ryhmän potilailla yleisimmät syyt olivat taudin eteneminen (n = 22), haittavaikutus (n = 20) ja muu syy (n = 4). (EPAR 2017)

Arvioitu elossaolo-osuus 3 vuoden kohdalla oli obinututsumabi-ryhmässä 94 % ja rituksimabi-ryhmässä 92 % (hasardisuhde 0,75; 95 %:n LV 0,49–1,17). Päivitetyn analyysin (data cut-off 10.9.2016) tulokset olivat yhdenmukaiset välianalyysin kanssa, eikä ryhmien välillä ollut eroa (EPAR 2017).

3.3.2 Eloaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

GALLIUM-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli tutkijan määrittämä elossaoloaika ennen taudin etenemistä. Sillä tarkoitettiin aikaa satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai uusiutumiseen tai mistä tahansa syystä johtuvaan potilaan kuolemaan. Taudin eteneminen ja uusiutuminen määriteltiin tietyin kriteerein (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma).

Välianalyysiin (31.1.2016) mennessä PFS-mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä, mutta PFS-tapahtumia ilmeni jonkin verran enemmän rituksimabi-ryhmän potilaille sekä tutkijan että riippumattoman arviointitoimikunnan⁷ (IRC) mukaan:

- Tutkijan arvion mukaan obinututsumabi-ryhmän potilaista 17 %:lla ja rituksimabi-ryhmän potilaista 24 %:lla tauti eteni tai uusiutui tai potilas kuoli
- Riippumattoman arvion mukaan obinututsumabi-ryhmän potilaista 15 %:lla ja rituksimabi-ryhmän potilaista 21 %:lla tauti eteni tai uusiutui tai potilas kuoli

Tutkijan arvion mukaan estimoituna, 3 vuoden kohdalla 80 % obinututsumabi-ryhmän ja 73 % rituksimabi-ryhmän potilaista oli elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt tai uusiutunut (hasardisuhde 0,66; 95 %:n LV 0,51–0,85). Vastaavat osuudet riippumattoman arvion mukaan estimoituna (3 vuoden arvioitu PFS-osuus) olivat 82 % ja 78 % (hasardisuhde 0,71; 95 %:n LV 0,54–0,93).

Päivitetystä analyysistä (data cut-off 10.9.2016) tutkijan arvioimat PFS-osuudet olivat edelleen samaa suuruusluokkaa (hasardisuhde 0,68; 95 %:n LV 0,54–0,87) (EPAR 2017).

3.3.3 Hoitovaste

Hoitovasteen saavuttamisessa ei ollut eroja obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien välillä. Tutkijan arvion mukaan *induktiovaiheen* lopussa täydellisen vasteen oli saavuttanut 19 % obinututsumabi-ryhmän ja 24 % rituksimabi-ryhmän potilaista. Vastaavasti niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen vasteen, oli hoitoryhmittäin 89 % ja 87 %.

Täydellisen tai osittaisen vasteen saaneilla taudin eteneminen, uusiutuminen tai potilaan kuolema oli hieman yleisempää rituksimabi-ryhmässä (22 %, n = 124/567) kuin obinututsumabi-ryhmässä (15 %, n = 88/571) (hasardisuhde 0,66; 95 %:n LV 0,50–0,87). Hoitovasteen keston mediaania ei ole saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä.

Niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen missä tahansa GALLIUM-tutkimuksen vaiheessa ennen uuden hoidon aloittamista, ei ollut eroja hoitoryhmien välillä taudin etenemisessä, uusiutumisessa tai potilaan kuolemassa (DFS, disease-free survival): obinututsumabi-ryhmän potilaista 9 %:lla (n = 27/298) ja rituksimabi-ryhmän potilaista 12 %:lla (n = 33/281) tauti eteni, uusiutui tai potilas kuoli (hasardisuhde 0,81; 95 %:n LV 0,48–1,35).

GALLIUM-tutkimuksessa tutkijat arvioivat hoitovastetta Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma -kriteerien avulla.

Taulukkoon 5 on koottu hoitovastetulokset GALLIUM-tutkimuksen *ylläpitovaiheen* lopussa. Kyseessä on välianalyysin (31.1.2016) tulokset, jolloin hoito jatkui edelleen 9 %:lla potilaista. Kun tarkastellaan erikseen täydellisen vasteen saavuttaneita potilaita ja osittaisen vasteen saavuttaneita potilaita, hoitoryhmien välillä ei ollut eroa. Tarkasteltaessa yhdistelmämuuttujaa ”täydellinen tai osittainen vaste”, obinututsumabin vaikutus on tilastollisen merkitsevyyden näkökulmasta parempi kuin rituksimabin (OR 1,36; 95 %:n LV 1,05–1,76). Taudin eteneminen oli kuitenkin selvästi harvinaisempaa obinututsumabi- kuin rituksimabi-ryhmän potilailla (OR 0,55; 95 %:n LV 0,37–0,83).

⁷ GALLIUM-tutkimus oli sokkouttamaton, mutta riippumaton arviointitoimikunta (IRC) oli kuitenkin sokkoutettu (EPAR 2017, s.37)

Taulukko 5. Hoitovaste GALLIUM-tutkimuksen ylläpitovaiheen lopussa, tutkijan arvion mukaan* (EPAR 2017).

	Obinututsumabi-ryhmä (n = 601)	Rituksimabi-ryhmä (n = 601)	Odds ratio (95 %-n LV)
n	525	533	-
Täydellinen tai osittainen vaste, n (%)	371 (71)	341 (64)	1,36 (1,05–1,76)
Täydellinen vaste, n (%)	205 (39)	195 (37)	1,12 (0,87–1,44)
Osittainen vaste, n (%)	166 (32)	146 (27)	1,22 (0,94–1,59)
Stabiili tauti, n (%)	0 (0)	1 (0,2)	< 0,01 (0,00–NE)
Edennyttä tauti, n (%)	41 (8)	70 (13)	0,55 (0,37–0,83)
Ei arvioitavissa, n (%)	21 (4)	26 (5)	0,83 (0,46–1,49)
Puuttava tieto, n (%)	92 (18)	95 (18)	0,98 (0,71–1,35)

*tulokset ilman PET-tutkimusta (positron emission tomography)

GALLIUM-tutkimuksessa eksploratiivisena tulomuuttujana oli myös jäännöstauti (minimal residual disease). Tulokset tästä muuttujasta on raportoitu erillisenä abstraktina (Pott ym. 2016)

3.3.4 Taudin eteneminen ja transformaatio aggressiiviseksi taudiksi

GALLIUM-tutkimuksessa taudin eteneminen oli hieman yleisempää rituksimabi-ryhmän potilailla. Välianalyysiin mennessä tauti eteni 13 %:lla obinututsumabi-ryhmän potilaista (n = 80/601) ja 22 %:lla rituksimabi-ryhmän potilaista (n = 130/601). Näistä potilaista noin viidenneksellä (obinututsumabi-ryhmässä n = 18/80 ja rituksimabi-ryhmässä n = 29/130) etenemisen syytä oli taudin muuttuminen aggressiivisempaan muotoon. Aggressiivisella taudilla tarkoitettiin huonomman erilaistumisasteen maligniteettia (high grade malignancy) tai suurisoluisia lymfoomia (DLBCL). (EPAR 2017)

Tarkasteltaessa koko tutkimuspopulaatiota (ITT-populaatio), tauti muuttui aggressiiviseen muotoon 3,0 %:lla obinututsumabi-ryhmän ja 4,8 %:lla rituksimabi-ryhmän potilaista, kun seuranta-ajan mediaani oli noin 34–35 kuukautta (EPAR 2017). Kirjallisuustietojen mukaan transformaation riski follikulaarisessa lymfoomassa on noin 3 % vuosittain. Transformoituneen taudin ennuste on huonompi, potilaiden jäljellä oleva elinaika on keskimäärin 6–12 kuukautta. (Kuittinen & Karjalainen-Lindsberg 2015)

3.3.5 Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS) ja uuden lymfoomahoidon aloittaminen

GALLIUM-tutkimuksessa uuden lymfoomahoidon eli toisen linjan hoidon aloittaminen oli hieman yleisempää rituksimabi-ryhmän potilailla. Välianalyysiin mennessä (31.1.2016) 13 % obinututsumabi-ryhmän ja 18 % rituksimabi-ryhmän potilaista oli aloittanut uuden lymfoomahoidon (hasardisuhde 0,68; 95 %-n LV 0,51–0,91).

Myös tapahtumavapaaseen elossaoloaikaan (EFS, event-free survival) liittyvät tulokset olivat obinututsumabi-ryhmän potilailla hieman suotuisimmat: Obinututsumabi-ryhmän potilaista 19 %:lla ja rituksimabi-ryhmän potilaista 26 %:lla tauti eteni tai uusiutui tai potilas aloitti uuden lymfoomahoidon tai kuoli (hasardisuhde 0,65; 95 %-n LV 0,51–0,83).

3.3.6 Potilaiden raportoimat lopputulokset

GALLIUM-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin kahdella erillisellä mittarilla: FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) ja EuroQol EQ-5D-3L. Euroopan lääkeviraston arviointilausunnossa (EPAR 2017) ja valmisteyhteenvedossa raportoitujen tietojen perusteella tuloksissa ei ollut eroa obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien välillä. Koska tutkimusasetelma oli sokkouttamaton, tuloksia tulee tulkita varoen.

3.4 Alaryhmäanalyysit

GALLIUM-tutkimuksen keskeisten alaryhmäanalyysien tulokset on esitetty **taulukossa 6**. Tulokset koskevat PFS-muuttujaa eli aikaa satunnaistamisesta taudin etenemiseen, uusiutumiseen tai potilaan kuolemaan. Tulosten tulkintaa rajoittaa jonkin verran se, että välianalyysiin mennessä vain 20 %:lla potilaista oli ollut jokin PFS-tapahtuma (taudin eteneminen, uusiutuminen tai kuolema).

Taulukko 6. PFS tutkijan arvion mukaan, GALLIUM-tutkimuksen alaryhmäanalyysien stratifioimattomat tulokset (Marcus ym. 2017).

	Tapahtumia / potilaita		
	Obinutsumabi-ryhmä (n = 601)	Rituksimabi-ryhmä (n = 601)	HR (95 %:n LV)
ITT-populaatio	101/601	144/601	0,66 (0,51–0,85)
Tulokset stratifioivien tekijöiden mukaan¹ (Randomization stratification factors)			
FLIPI-riskiluokitus			
Matala	22/128	18/125	1,17 (0,63–2,19)
Keskikorkea	31/224	49/223	0,59 (0,37–0,92)
Korkea	48/249	77/253	0,58 (0,41–0,84)
Kemoterapia			
CHOP	35/195	46/203	0,77 (0,50–1,20)
CVP	16/61	20/57	0,63 (0,32–1,21)
Bendamustiini	50/345	78/341	0,61 (0,43–0,86)
Tulokset potilaiden ominaisuuksien mukaan² (Baseline characteristics)			
Sukupuoli			
Mies	64/283	73/280	0,82 (0,59–1,15)
Nainen	37/318	71/321	0,49 (0,33–0,74)
Suuri tautimassa			
≥ 7 cm	46/255	72/271	0,65 (0,45–0,94)
< 7 cm	55/345	71/329	0,69 (0,49–0,98)
Vähintään 1 B-oire³ alussa			
Kyllä	42/201	49/206	0,86 (0,57–1,31)
Ei	59/400	95/394	0,57 (0,41–0,78)
Ann Arbor -levinneisyysaste			
I	2/10	2/8	0,76 (0,11–5,45)
II	7/41	6/44	1,16 (0,39–3,46)
III	31/208	43/209	0,7 (0,44–1,11)
IV	60/339	93/336	0,59 (0,43–0,82)
ECOG-suorituskyky			
0–1	96/585	133/576	0,67 (0,52–0,87)
2	5/15	10/23	0,85 (0,29–2,49)

¹ Stratifioivana tekijänä oli tässä esitettyjen lisäksi myös maantieteellinen alue.

² Tässä esitettyjen lisäksi alaryhmäanalyysien tulokset on raportoitu myös seuraavien muuttujien mukaan: potilaan etninen tausta (race), päivittäinen toimintakyky (activities of daily living, ADL) ja välinetoimintoihin liittyvä päivittäinen toimintakyky (instrumental activities of daily living, IADL).

³ B-oireita ovat lymfooman aiheuttamat yleisoireet kuten 10 %:n painonlasku puolen vuoden aikana, kuumeilu yli 38 astetta ja yöhikoilu (Jyrkkiö 2015).

Alaryhmäanalyysien perusteella näyttää siltä, että potilaat, joiden FLIPI-riskiluokitus⁸ on keskikorkea tai korkea, hyötyvät obinutsumabi-hoidosta mahdollisesti enemmän kuin ma-

⁸ FLIPI: Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden ennustetta kuvaava riskiluokitus (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Arvioitavia riskitekijöitä ovat vähintään 60 vuoden ikä, Ann Arbor -levinneisyysaste yli II, hemoglobiini alle 120, koholla oleva laktatidehydrogenaasi (LD) ja affisioituneiden imusolmukealueiden määrä yli 4. 0–1 riskitekijää tarkoittaa matalaa riskiä, 2 riskitekijää tarkoittaa keskikorkeaa riskiä ja ≥ 3 riskitekijää tarkoittaa korkeaa riskiä. (Suomen Lymfoomaryhmä 2018)

talain riskin potilaat. Lisäksi naiset näyttävät hyötyvä hoidosta hieman miehiä enemmän. Mahdollisesti myös potilaat, joilla ei ole hoidon alussa B-oireita, saavat obinututsumabi-hoidosta hieman suuremman PFS-hyödyn. B-oireilla tarkoitetaan yleisoreita kuten painonlaskua, kuumeilua tai yöhikoilua.

Suurella (≥ 7 cm) tautimassalla tai samaan aikaan annetulla kemoterapialla (CHOP / CVP / bendamustiini) ei näyttäisi olevan vaikutusta obinututsumabi-hoidon tehoon. Hoidon tehon arvioiminen potilaan suorituskyvyn mukaisissa alaryhmissä ei ole mahdollista, koska 97 %:lla potilaista suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1).

3.5 Obinututsumabi-hoidon turvallisuus

GALLIUM-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa oli mukana 595 potilasta obinututsumabi-ryhmästä ja 597 rituksimabi-ryhmästä. Lähes kaikki potilaat (99 % vs. 98 %) kokivat vähintään yhden haittavaikutuksen. Haittavaikutuksia ilmeni eniten induktiovaiheen aikana (97 %:lla molemmissa ryhmissä) ja hieman vähemmän ylläpitovaiheen aikana (91 %:lla obinututsumabi-ryhmässä ja 86 %:lla rituksimabi-ryhmässä). Seurantavaiheen aikana 30 % obinututsumabi-ryhmän ja 25 % rituksimabi-ryhmän potilaista koki vähintään yhden haittavaikutuksen. (Marcus ym. 2017)

Erityisesti vakavia, asteen 3–5⁹, haittavaikutuksia ilmeni enemmän obinututsumabi-ryhmän potilailla. Koko tutkimuksen aikana 75 % obinututsumabi-ryhmän ja 68 % rituksimabi-ryhmän potilaista koki vähintään yhden haittavaikutuksen, joka oli asteeltaan 3–5. Induktiovaiheen aikana vastaavat osuudet olivat 60 % ja 56 %, ylläpitovaiheen aikana 37 % ja 32 % ja seuranta-aikana 13 % ja 8 %. Myös vakavia haittavaikutuksia (SAE¹⁰) ilmeni kaikissa tutkimuksen vaiheissa hieman enemmän obinututsumabi-ryhmän potilailla. Koko tutkimuksen aikana vähintään yksi SAE-haittavaikutus ilmeni 46 %:lla obinututsumabi-ryhmän ja 40 %:lla rituksimabi-ryhmän potilaista.

GALLIUM-tutkimuksen välianalyysin (31.1.2016) mennessä haittavaikutuksen vuoksi kuoli 24 potilasta obinututsumabi-ryhmässä (4,0 %) ja 20 potilasta rituksimabi-ryhmässä (3,4 %) (Marcus ym. 2017).

GALLIUM-tutkimuksessa ilmenneet yleisimmät haittavaikutukset on koottu **taulukkoon 7**. Yleisimmät haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvä reaktio (59 %:lla obinututsumabi-ryhmän ja 49 %:lla rituksimabi-ryhmän potilaista), neutropenia (49 % vs. 44 %) ja pahoinvointi (47 % molemmissa ryhmissä). Kymmenen yleisimmän haittavaikutuksen joukossa kaikki olivat sellaisia haittoja, että niitä ilmeni obinututsumabi-ryhmässä vähintään yhtä paljon tai enemmän kuin rituksimabi-ryhmässä.

Yleisimmät vakavat, asteen 3–5, haittavaikutukset olivat kaikki sellaisia, että niitä ilmeni obinututsumabi-ryhmässä vähintään yhtä paljon tai enemmän kuin rituksimabi-ryhmässä (**taulukko 7**). Neutropenia oli selvästi yleisin asteen 3–5 haittavaikutus; se ilmeni 44 %:lla obinututsumabi-ryhmässä ja 38 %:lla rituksimabi-ryhmässä.

Ohjeet infuusioreaktion ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi on kuvattu obinututsumabin valmisteyhteenvedossa. Sieltä löytyy ohjeita monien muidenkin haittavaikutusten hoitoon ja esimerkiksi tuumorilyysioreyhtymän ennaltaehkäisyyn. Myös potilaan aiemmat sairaudet (muun muassa munuaisten vajaatoiminta, sydänsairaudet, B-hepatiitti) voivat altistaa haittavaikutuksille, ja tämä tulee huomioida kyseisten potilasryhmien hoidossa. (Obinututsumabi-valmisteyhteenveto)

Obinututsumabin hyöty-haittasuhde (Benefit-Risk Balance) ja riskinhallintasuunnitelma (Risk Management Plan, RMP) on esitetty tarkemmin valmisteyhteenvedossa sekä Euroopan lääkeviraston arviointiraportissa (EPAR 2017).

⁹ Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

¹⁰ SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Taulukko 7. Haittavaikutukset GALLIUM-tutkimuksessa, tilanne välianalyysiin (31.1.2016) mennessä. (EPAR 2017, Marcus ym. 2017)

	Obinutsumabi-ryhmä (n = 595)	Rituksimabi-ryhmä (n = 597)
Potilaat, joilla vähintään 1 haittavaikutus, n (%)	592 (99)	587 (98)
Kuolemaan johtanut haittavaikutus (aste 5), n (%)	24 (4)	20 (3)*
Vähintään yksi vakava (asteen 3–5) haittavaikutus, n (%)	444 (75)	405 (68)
Vähintään yksi vakava (SAE) haittavaikutus, n (%)	274 (46)	238 (40)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, aste 1–5, n (%)	564 (95)	547 (92)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, joka johti keskeytykseen, n (%)	75 (13)	65 (11)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, joka johti annoksen pienentämiseen, n (%)	103 (17)	89 (15)
Yleisimmät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 20 %:lla potilaista jommassakummassa ryhmässä, n (%)		
Infuusioon liittyvä reaktio	351 (59)	292 (49)
Neutropenia	289 (49)	260 (44)
Pahoinvointi	279 (47)	278 (47)
Uupumus (fatigue)	214 (36)	218 (37)
Ummetus	210 (35)	188 (31)
Kuume (pyrexia)	164 (28)	127 (21)
Ripuli	160 (27)	131 (22)
Yskä	152 (26)	144 (24)
Oksentelu	139 (23)	122 (20)
Päänsärky	122 (21)	101 (17)
Vakavat (asteen 3–5) haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista jommassa kummassa ryhmässä, n (%)		
Neutropenia	261 (44)	226 (38)
Leukopenia	51 (9)	50 (8)
Kuumeinen neutropenia	41 (7)	29 (5)
Infuusioon liittyvä reaktio	40 (7)	22 (4)
Trombosytopenia	36 (6)	16 (3)
Pneumonia	29 (5)	26 (4)

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

*Näiden lisäksi rituksimabi-ryhmässä kuoli 4 potilasta. Kyseisiä kuolemia ei luokiteltu haittavaikutukseksi, koska niiden ei katsottu liittyvän ajallisesti lääkehoitoon ("temporally unrelated to the use of an investigational medicinal product").

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittavaikutukset (AEPI)

GALLIUM-tutkimuksessa erityisen tarkastelun kohteena olevista haittavaikutuksista (AEPI¹¹) seuraavia ilmeni enemmän obinutsumabi- kuin rituksimabi-ryhmässä: infuusioon liittyvät reaktiot, neutropenia, trombosytopenia, infektiot (ei yhtään raportoitua PML-tapausta¹²) ja sekundaarimaligniteetit. Ryhmien väliset erot havaittiin tarkasteltaessa haittoja niiden vaikeusasteesta riippumatta sekä tarkasteltaessa erikseen vakavia haittavaikutuksia (haitta-aste

¹¹ AEPI = adverse events of particular interest. GALLIUM-tutkimuksessa AEPI-haittavaikutuksia olivat: infuusioon liittyvät reaktiot (IRRs), neutropenia, infektiot (ml. progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, PML), tuumorilyysi-oireyhtymä (TLS), trombosytopenia (ml. akuutti trombosytopenia ja hemorragiset tapahtumat), maha-suolikanavan perforaatio, sydäntapahtumat, sekundaarimaligniteetti sekä hepatiitti B:n re-aktivaatio (EPAR 2017, s. 72).

¹² PML = progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

3–5). Verenvuototapahtumia ja maha-suolikanavan perforaatioita ilmeni yhtä paljon molemmissa ryhmissä. (EPAR 2017, s.81)

Vakavia (SAE) sydäntapahtumia¹³ ilmeni rituksimabi-ryhmään verrattuna enemmän erityisesti niillä obinututsumabi-ryhmän potilailla, joilla oli aiempia sydänsairauksia (pre-existing cardiac conditions): 15 % (n = 13/86) vs. 10 % (n = 6/62). Kummassakin ryhmässä kaksi potilasta kuoli sydämeen liittyvän haittatapahtuman vuoksi¹⁴. Kaikki sydäntapahtuman vuoksi kuolleet potilaat (n = 4) olivat yli 65-vuotiaita ja heillä oli aiempia sydänsairauksia. Lisäksi he kaikki saivat induktiohoidon aikana bendamustiinia. Obinututsumabi-hoitoa saavia potilaita tulisi seurata erityisen huolellisesti silloin, jos heillä on aiempia sydänsairauksia. (EPAR 2017, obinututsumabi-valmisteyhteenveto)

Sekundaarimaligniteetilla tarkoitettiin pahanlaatuista tai tarkemmin määrittämätöntä kasvainta, joka ilmeni vähintään 6 kuukautta tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen. Nämä kasvaimet olivat jonkin verran yleisempiä obinututsumabi-ryhmässä. SOC-luokituksen (system organ class) mukaan 10 %:lla obinututsumabi- ja 7 %:lla rituksimabi-ryhmän potilaista todettiin vähintään yksi sekundaarimaligniteetti. SMQ-luokituksen (Standardised MedDRA Queries) mukaan osuudet olivat vastaavasti 7 % ja 5 %. Hematologisia maligniteetteja (Hodgkinin tauti, AML, ALL, myelodysplastiset syndroomat) todettiin vain obinututsumabi-ryhmän potilailla. Lisäksi ryhmien välillä oli eroa ei-melanoomatyypisten ihosyöpien ilmaantuvuudessa.

Hoidon turvallisuus solunsalpaajaryhmittäin

GALLIUM-tutkimuksen potilaista 57 % sai induktiovaiheessa vasta-ainehoitoa yhdistettynä bendamustiiniin, 33 % yhdistettynä CHOP-hoitoon ja 10 % yhdistettynä CVP-hoitoon. Kuolemia ja kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia on raportoitu enemmän potilailla, jotka saivat obinututsumabia tai rituksimabia yhdessä bendamustiinin kanssa. Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia oli 5,9 %:lla obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 4,4 %:lla rituksimabin ja bendamustiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. CVP- ja CHOP-hoitoja saaneiden potilaiden alaryhmissä kuolemaan johtaneiden haittojen yleisyys oli 1,6–2,0 %. (EPAR 2017)

Yleisen kliinisen kokemuksen mukaan bendamustiinia on pidetty paremmin siedettävänä kuin CHOP- tai CVP-hoitoa. Siksi tämä löydös vaikuttaa ristiriitaiselta. Euroopan lääkeviraston arviointilausunnon (EPAR 2017) mukaan solunsalpaajaryhmien välinen vertailu ei kuitenkaan ole satunnaistettu, ja esimerkiksi potilasvalintaan liittyy joitakin sekoittavia tekijöitä. Bendamustiinia saaneet potilaat olivat useammin yli 80-vuotiaita, heillä oli enemmän liitännäissairauksia ja he saivat toisen linjan hoitoa (new anti-lymphoma treatment) todennäköisemmin kuin CHOP-alaryhmien potilaat. Hoidon turvallisuutta ei siis ole mahdollista arvioida luotettavasti solunsalpaajahoidon mukaisissa alaryhmissä.

3.6 Pohdinta

Obinututsumabi-ryhmän potilaista arviolta 80 % ja rituksimabi-ryhmän potilaista 73 % oli kolmen vuoden kohdalla elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt tai uusiutunut (3 vuoden arvioitu PFS-osuus). GALLIUM-tutkimuksen seuranta-aika oli kuitenkin lyhyt suhteessa siihen, että follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti. Kokonaiselossaoloa (OS) kuvaavissa tuloksissa ei ollut eroa ryhmien välillä, eikä OS- tai PFS-mediaania saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Mikäli myöhemmän vaiheen elossaolotulokset jatkossa julkaistaan, on huomioitava, että mahdolliset myöhemmän linjan hoidot voivat hankaloittaa tulosten tulkintaa.

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni enemmän obinututsumabi- kuin rituksimabi-ryhmän potilailla. Hoitovasteen saavuttaminen induktiovaiheen lopussa oli yhtä yleistä obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien potilailla. Elämänlaadussa ei ollut eroa ryhmien välillä. GALLIUM-tutkimus ei ollut sokkoutettu, mikä voi vaikuttaa tulosten raportointiin joidenkin muuttujien osalta.

Alaryhmäanalyyysien perusteella näyttää siltä, että potilaat, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskipitkä tai korkea, hyötyvät obinututsumabi-hoidosta mahdollisesti enemmän kuin matalan riskin potilaat. Lisäksi naiset näyttävät hyötävän hoidosta hieman miehiä enemmän. Mahdollisesti myös potilaat, joilla ei ole hoidon alussa B-oireita, saavat obinututsumabi-hoidosta hieman suuremman PFS-hyödyn. Alaryhmäanalyyysien tulkintaa rajoittaa kuitenkin se, että

¹³ SOC-luokituksen mukaan "cardiac disorders". SOC = system organ class

¹⁴ obinututsumabi-ryhmässä kaksi kardiogeenista shokkia ja rituksimabi-ryhmässä yksi sydänmenetys (cardiac arrest) sekä yksi sydäninfarkti

väliallysiin mennessä vain 20 %:lla potilaista oli ollut jokin PFS-tapahtuma (taudin eteneminen, uusiutuminen tai kuolema).

GALLIUM-tutkimuksessa rituksimabi-ryhmän potilaat saivat kaikki rituksimabi-annokset laskimoon (i.v.). Tämä poikkeaa suomalaisesta käytännöstä, jonka mukaan vain ensimmäinen rituksimabi-annos annetaan laskimoon ja seuraavat annokset ihon alle (s.c.), mikäli laskimoannostelu sujuu ongelmitta. SABRINA-tutkimuksen mukaan rituksimabin tehossa ja turvallisuudessa ei kuitenkaan ole eroja laskimo- ja ihonalaisen annostelumuodon välillä (Davies ym. 2017). Ihonalainen annostelu säästää sekä potilaan että henkilökunnan aikaa¹⁵ (De Cock ym. 2016), mutta ihon alle injisoitava lääkemuo- to on kalliimpi kuin laskimoon annostel- tava. Obinututsumabia on toistaiseksi saatavilla vain i.v.-annostelumuodossa.

Hoidon kohdentaminen

Suomen Lymfoomaryhmän suosituksen (2018) mukaan obinututsumabia yhdessä CHOP:n tai CVP:n kanssa voidaan pitää yhtenä ensilinjan hoitovaihtoehtona hyväkuntoiselle potilaalle, jolla on keskikorkean tai korkean uusiutumiseriskin tauti. Toksisuuden vuoksi Lymfoomaryhmä ei suosittele obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmähoitoa.

Fimean arviointiryhmä on Lymfoomaryhmän kanssa samaa mieltä rajauksesta, joka koskee potilaan hyväkuntoisuutta ja taudin keskikorkeaa tai korkeaa FLIPI-riskiluokitusta – käytettävissä oleva tutkimusnäyttö rajautuu kyseiseen potilasjoukkoon. GALLIUM-tutkimuksen potilaista 97 %:lla oli hyvä suorituskyky (ECOG 0–1), ja 79 %:lla keskikorkea tai korkea uusiutumiseriski FLIPI-luokituksen mukaan. Matalan uusiutumiseriskin potilaita oli 21 %, ja alaryhmäanalyyseissä heillä ei todettu eroa obinututsumabin ja rituksimabin vaikutuksessa elossa- oloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS).

Fimean arviointiryhmä ei kuitenkaan löytänyt tutkimusnäyttöä, jonka perusteella bendamustiinia sisältävään yhdistelmähoitoon liittyisi selkeästi enemmän haittavaikutuksia kuin CHOP- tai CVP-hoitoon yhdessä obinututsumabin kanssa. GALLIUM-tutkimuksessa solunsalpaajaryhmien välinen vertailu ei ollut satunnaistettu, ja esimerkiksi potilasvalintaan liittyi sekoittavia tekijöitä. Bendamustiinia saaneet potilaat olivat useammin yli 80-vuotiaita, heillä oli enemmän liitännäissairauksia ja he saivat toisen linjan hoitoa (new anti-lymphoma treatment) todennäköisemmin kuin CHOP-alaryhmien potilaat. Hoidon turvallisuutta ei siis ole mahdollista arvioida luotettavasti solunsalpaajahoidon mukaisissa alaryhmissä. (EPAR 2017)

Toisen linjan hoito obinututsumabin jälkeen?

Uuden lymfoomahoidon eli toisen linjan hoidon aloittaminen oli GALLIUM-tutkimuksen obinututsumabi-ryhmässä harvinaisempaa kuin rituksimabi-ryhmässä (13 % vs. 18 %). Sitä ei kuitenkaan tiedetä, mitä hoitovaihtoehtoja toisessa linjassa käytettiin. Jatkohoidon valintaan voi vaikuttaa esimerkiksi se, kuinka pian edellisen hoidon päättymisen jälkeen tauti uusiutuu. Suomen Lymfoomaryhmän suosituksen (2018) mukaan rituksimabia saaneille potilaille voidaan harkita rituksimabi-hoidon uusimista, mikäli remissioaika on ollut vähintään 6–12 kuukautta. GALLIUM-tutkimuksessa seuranta-ajan mediaani oli alle 3 vuotta. Täysimittainen ensilinjan obinututsumabi-hoito kestää noin 2,5 vuotta. GALLIUM-tutkimuksessa ei siis todennäköisesti tullut eteen tilannetta, jolloin olisi harkittu obinututsumabi-hoidon uusimista. Tällaisen re-challenge-hoidon vaikutuksista ei tiettävästi ole tutkimusnäyttöä. Mikäli obinututsumabi-hoitoa käytettäisiin ensilinjan jälkeen myös uusiutuneen taudin hoitona, se kasvattaa huomattavasti hoidon kokonaiskustannuksia.

Suomen Lymfoomaryhmän suositus ei anna selkeitä ohjeita toisen linjan hoitovaihtoehtoista potilaille, jotka ovat saaneet obinututsumabia sisältävää ensilinjan hoitoa. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan todennäköisin vaihtoehto on sellainen solunsalpaajahoito (bendamustiini, CHOP tai CVP), jota potilas ei saanut ensilinjan induktiohoidossa. Fimean kustannuslaskelma (luku 4) on toteutettu tämän mukaisesti. Kustannukset laskettiin lyhyellä aikajän- teellä eikä toisen linjan hoidon kustannuksia huomioitu lainkaan potilaille, joiden tauti uusiutuu yli 6 kuukautta ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen.

¹⁵ Monikansallisessa tutkimuksessa hoitohenkilökunnan aktiivista aikaa kului keskimäärin 35 minuuttia i.v.-valmisteen antamiseen ja 24 minuuttia s.c.-valmisteen antamiseen. Potilaan aikaa (chair time) kului i.v.-annosteluun keskimäärin 262 minuuttia, josta lääkeinfuusion osuus oli 181 minuuttia. S.c.-annosteluun potilaan aikaa kului vastaavasti 67 minuuttia, josta lääkeinjektion osuus oli 8 minuuttia. (De Cock ym. 2016)

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arvioinnissa obinututsumabi-hoitoa verrattiin rituksimabi-hoitoon. Ensilinjan aloitus- eli induktiovaiheessa molemmat hoidot oli yhdistetty solunsalpaajahoitoin (bendamustiini, CHOP tai CVP) ja ylläpitovaiheiden kustannuksia arvioitiin monoterapiana. CVP-yhdistelmähoidon kustannuksia ei esitetä erikseen, koska sen kustannukset eroavat vain vähän CHOP-hoidosta.

Laskelmassa huomioitiin kahden ensimmäisen hoitolinjan kustannukset. Obinututsumabin jälkeen toisen linjan hoitona potilaiden oletettiin saavan pelkkää solunsalpaajahoitoa ja rituksimabin jälkeen obinututsumabi-hoitoa, alkaen induktiohoitona yhdessä solunsalpaajan kanssa ja jatkuen monoterapiana ylläpitovaiheessa. Fimean budjettivaikutusmallissa oletettiin GALLIUM-tutkimuksen mukaisesti, että vain pieni osa potilaista (13 % obinututsumabi-haarassa ja 18 % rituksimabi-haarassa) saa toisen linjan hoitoa seuranta-ajan puitteissa.

Taustaoletuksina kustannusten mallinnuksessa oli, että 60 % potilaista saa ensilinjan induktiohoidossa bendamustiinia ja 40 % CHOP-hoitoa yhdessä obinututsumabin tai rituksimabin kanssa. Keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset edustavat sellaisia kustannuksia, joissa on huomioitu GALLIUM-tutkimuksen mukaisesti lasketut prosentiosuudet potilaiden hoidossa olemisesta hoidon eri vaiheissa (**kuviot 1 ja 2**).

Kustannukset laskettiin esimerkkipotilaalle, joka painoi 77 kg ja oli 170 cm pitkä, jolloin ihon pinta-ala¹⁶ oli 1,9 m². Ihon pinta-alaa käytettiin solunsalpaajahoitojen (CHOP ja bendamustiini) annoksien laskemiseen sekä vertailuhoitona toimivan rituksimabin annostuksen laskemiseen ensimmäisen annoksen osalta (i.v.-annostelumuoto).

Annostelukustannukset laskettiin eri sairaanhoitopiirien palveluhinnastojen ja kuntalaskutus-hinnastojen avulla. Lisäksi laskennassa käytettiin apuna Kapiaisen (2014) Terveystieteiden yksikkökustannuksia. Lääkkeen laskimoannostelua sisältävien käyntien hinnaksi arvioitiin noin 340 euroa. Pelkkää ihon alle annosteltavaa lääkettä annosteltaessa käynnin hinta oli noin 200 euroa.

Lääkekustannuksia laskettaessa oletettiin, ettei ylijäävää lääkettä voida hyödyntää. Lisäksi mahdollisten esilääkkeiden (kortikosteroidi / parasetamoli / antihistamiini) kustannuksia ei huomioitu, koska niiden kustannukset olivat vähäiset suhteessa arvioitaviin lääkehoitoin. Mahdollisia muita kustannuksia kuten esimerkiksi haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia ei myöskään huomioitu. Lääkekustannukset (prednisonia lukuun ottamatta) laskettiin verottomin tukkumyyntihinnoin, eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia huomioitu. Suun kautta annosteltavalle prednisonille käytettiin verotonta vähittäismyyntihintaa.

4.1 Ensilinjan kustannusten laskennassa käytetyt lähtötiedot ja oletukset

Obinututsumabi-haaran ensilinjan hoidon kustannusten laskennassa käytettiin annostelua, joka poikkeaa hieman valmisteyhteenvedosta ja GALLIUM-tutkimuksesta annosten määrän suhteen. Kliinisen asiantuntijan arvioon perustuen, obinututsumabiin yhdistettyä CHOP-solunsalpaajahoitoa annostellaan yleensä 6 sykliä.

Rituksimabi-haaran kustannuslaskelmassa käytetty annostelureitti poikkeaa GALLIUM-tutkimuksesta. Suomalaisen hoitokäytännön mukaisesti rituksimabi-hoito annostellaan ihon alaisesti (s.c.) toisesta antokerrasta eteenpäin (kliinisen asiantuntijan arvio ja Suomen Lymfoomaryhmän suositus 2018). Tämä vaikuttaa myös kustannuksiin, koska ihonalaisesti annosteltavan rituksimabin lääkekustannukset ovat jonkin verran suuremmat kuin laskimoon annosteltavan.

Obinututsumabi- ja rituksimabi-haaroille laskettiin erikseen keskimääräiset lääke- ja annostelukustannukset. Ensilinjan hoidon kaikissa vaiheissa (induktio tai ylläpitohoito) potilaita voi

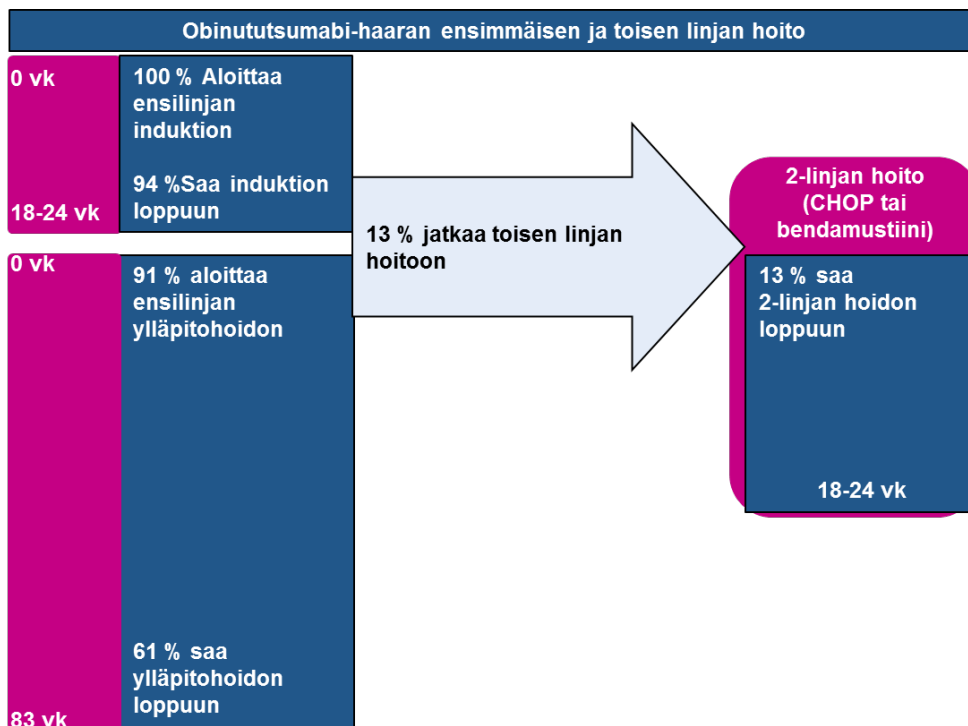
¹⁶ Esimerkkipotilaan tiedot on laskettu painottamalla suomalaisten keskipainoja ja -pituuksia (Finriski 2012), follikulaarisen lymfooman esiintyvyyksiluvuilla sukupuolittain (Syöpärekisteri). Pinta-ala on laskettu yleisesti käytössä olevalla Mostellerin (1987) kaavalla (BSA (body surface area) (m²) = NELIÖJUURI([Pituus (cm) x Paino (kg)] / 3600))

siirtyä toiseen hoitolinjaan, esimerkiksi taudin etenemisen takia. Molemmista haaroista on erikseen esitetty ensimmäisen ja toisen linjan hoidot GALLIUM-tutkimuksen mukaisesti (**kuviot 1 ja 2**).

Obinututsumabi-haaran induktiohoidossa annosteltiin 6 sykliä obinututsumabia yhdistettynä solunsalpaaja hoitoon. Ensimmäinen sykli sisälsi 3 annosta obinututsumabia. Obinututsumabi-hoidon kerta-annos oli 1 000 mg. Induktion kesto oli 18–24 viikkoa (4–5,5 kuukautta) määräytyen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon mukaan. Solunsalpaajahoidoja annosteltiin myös 6 sykliä siten, että CHOP annosteltiin jokaisen syklin 1. päivänä ja bendamustiini jokaisen syklin 1. ja 2. päivänä (90 mg/m²).

Obinututsumabia oli arviota tehdessä saatavilla 1 000 mg:n pakkauksissa. Yhden pakkauksen tukkumyyntihinta oli 3 831,79 euroa. Yhteen annokseen tarvitaan yksi pakkaus, jolloin hävikkiä ei synny.

Ylläpitovaiheessa obinututsumabia annosteltiin monoterapiana 1 000 mg kahden kuukauden välein. GALLIUM-tutkimuksen mukaisesti ylläpitohoito kesti ensilinjassa keskimäärin 9,7 sykliä eli 1 vuoden ja 7 kuukautta (EPAR 2017) (**kuvio 1**).



Prosentit on laskettu induktion aloittavien perusteella n= 594 (98,8 % ITT)
 Prosentit ja hoitoajat perustuvat GALLIUM-tutkimukseen

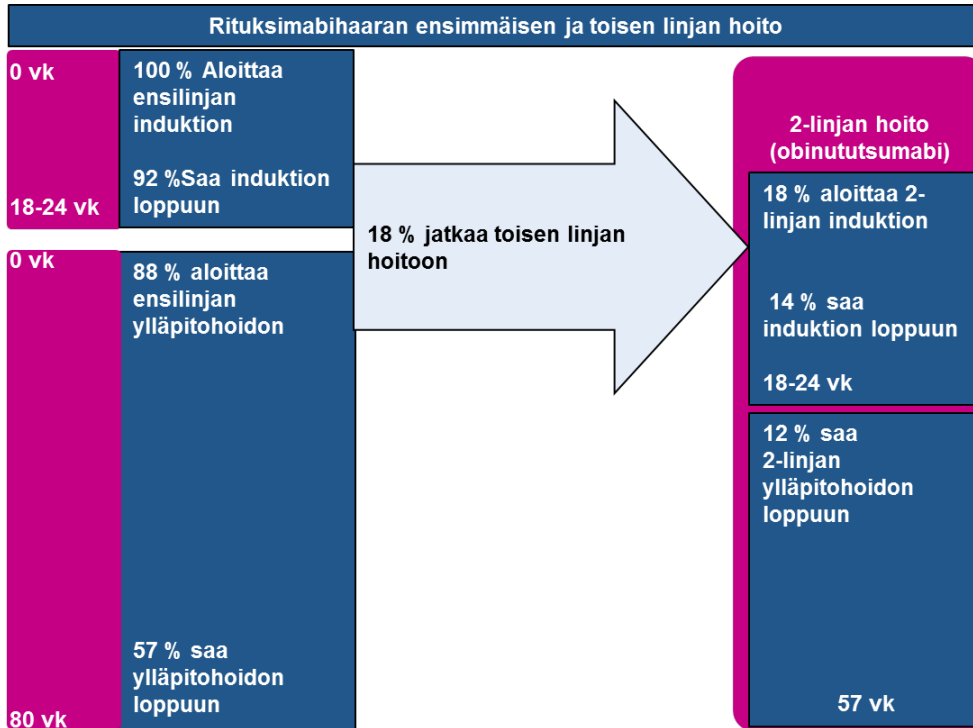
Kuvio 1. Obinututsumabi-haaran ensimmäisen ja toisen linjan hoito.

Rituksimabi-haaran ensimmäinen annos annosteltiin laskimoon (i.v., 375 mg/m²). Esimerkipotilaalla ensimmäisen annoksen muodostamiseen tarvittiin 715 mg rituksimabia, tähän kului 3 pakettia 100 mg:n pakkauksia ja 1 paketti 500 mg:n pakkauksia. Näin ollen esimerkipotilaan ensimmäisen annostelukerran lääkekustannus oli 1 558,61 euroa.

Ensimmäisen antokerran jälkeen rituksimabi-hoitoa jatkettiin ihon alle (s.c.) annosteltavalla 1 400 mg injektioilla. Pakkaukset olivat yhden annoksen kokoisia, jolloin kiinteä kustannus oli 2 253,89 euroa annosta kohden.

Rituksimabi yhdistettiin ensilinjan induktion aikana solunsalpaajahoitoihin (CHOP tai bendamustiini). Induktion kesto oli Suomen Lymfoomaryhmän suosituksen (2018) mukaan 6 sykliä, joka tarkoittaa 18–24 viikkoa (4–5,5 kuukautta) riippuen yhdistelmän solunsalpaajahoidosta.

Ensilinjan ylläpitohoito annosteltiin kahden kuukauden välein monoterapiana ja hoidon keston keskiarvo oli GALLIUM-tutkimuksen mukaan 9,3 sykliä eli noin 1 vuotta 6 kuukautta (EPAR 2017) (**kuvio 2**).



Prosentit on laskettu induktion aloittavien perusteella n= 598 (99,5 % ITT)
 Hoitoajat, prosentit perustuvat GALLIUM-tutkimukseen
 2. linjan eteneminen perustuu GADOLIN-tutkimukseen

Kuvio 2. Rituksimabi-haaran ensimmäisen ja toisen linjan hoito.

4.2 Toisen linjan kustannusten laskennassa käytetyt lähtötiedot ja oletukset

GALLIUM-tutkimuksen välianalyysiin (31.1.2016) mennessä toisen hoitolinjan aloitti obinutsumabi-haarassa 13 % potilaista ja rituksimabi-haarassa 18 % potilaista. Fimean laskelma perustuu näihin prosentiosuuksiin.

Obinutsumabi-haaran toisen hoitolinjan hoitona Fimean mallissa oli keskimäärin 6 syklin (4–5,5 kuukauden) mittainen solunsalpaajahoito. Todellisuudessa osa potilaista keskeyttää hoidon, mutta kustannusten näkökulmasta keskeyttämisen merkitys on erittäin vähäinen.

Rituksimabi-haaran toisena linjana oli obinutsumabi-hoito, johon kuului noin 5,5 kuukauden mittainen induktiohoito (6 sykliä yhdessä CHOP:n tai bendamustiinin kanssa) ja sen lisäksi keskimäärin 1 vuoden ja 1 kuukauden kestävä ylläpitohoito (6,6 sykliä obinutsumabi-monoterapia). Hoidon kesto perustuu GADOLIN-tutkimukseen (Sehn ym. 2016, EPAR 2016).

Lisäksi on huomioitava, että kustannuslaskelmissa käytetyt toisen linjan hoitovaihtoehdot ja annostelut eivät vastaa kaikilta osin valmisteyhteenvedon ohjeita, vaan perustuvat kliinisen asiantuntijan arvioon.

Obinutsumabi-haarassa toisena hoitolinjana oli pelkkä solunsalpaajahoito (CHOP tai bendamustiini) (**kuvio 1**). Toisen hoitolinjan annostelu CHOP-hoidon osalta oli sama kuin ensilinjan induktiossa. Bendamustiinin annos oli ensilinjan annoksesta poiketen 120 mg/m².

Rituksimabi-haarassa toisen linjan induktiohoitona oli obinutsumabi yhdistettynä solunsalpaajaan (CHOP tai bendamustiini) (kliinisen asiantuntijan arvio) (**kuvio 2**). Rituksimabi-haaran toisessa linjassa annettavan obinutsumabin ja liitännäissolunsalpaajahoitojen annostelu oli samanlainen kuin obinutsumabi-haaran ensilinjan induktiossa ks. kappale 4.1.

Yhdistelmäsolunsalpaajan valinnan peruseriaatteena toisessa hoitolinjassa on se, ettei se ole sama kuin ensilinjassa (Kliinisen asiantuntijan arvio).

4.3 Potilaskohtaiset obinututsumabi- ja rituksimabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset

Obinututsumabi-haaran ensilinjan keskimääräiset potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat noin 73 000 euroa. Rituksimabi-haaran ensilinjan keskimääräiset kustannukset olivat vastaavasti 40 600 euroa. (Taulukko 8)

Obinututsumabi-haaran toisen linjan lääke- ja annostelukustannukset olivat keskimäärin 500 euroa potilasta kohden. Rituksimabi-haaran toisen linjan kustannukset olivat vastaavasti noin 8 700 euroa (taulukko 8). Yhden potilaan toisen linjan keskimääräiset kustannukset ovat suhteellisen pienet, koska mallin oletuksena oli, että vain pieni osa potilaista saa toisen linjan hoitoa seuranta-ajan puitteissa.

Yhdistelmäsolunsalpaajahoitojen kustannukset olivat pieniä obinututsumabin ja rituksimabin lääkekustannuksiin nähden. Koko ensilinjan induktiohoidon ajalta yhden potilaan bendamustiini-hoidon lääkekustannukset olivat 750 euroa ja CHOP-hoidon lääkekustannukset 670 euroa.

4.4 Obinututsumabi-hoidon budjettivaikutus

Potilasmäärä

Follikulaariseen lymfoomaan on sairastunut Suomen Syöpärekisterin mukaan 1 178 potilasta vuosina 2011–2015, mikä on keskimäärin 236 uutta potilasta vuodessa. Esiintyvyydeltään ja ilmaantuvuudeltaan follikulaarinen lymfooma painottuu vanhempaan väestöön. Osalla potilaista tauti on siinä määrin lievä, että ensilinjan hoidoksi riittää seuranta, sädehoito tai rituksimabi-monoterapia (ks. alaluku 2.2). Fimean arvio (140) niiden potilaiden määrästä, jotka voisivat saada immunoterapian (obinututsumabi tai rituksimabi) ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa, perustuu amerikkalaiseen tutkimukseen (Casulo ym. 2015) sekä kliinisen asiantuntijan arvioon.

Amerikkalaisessa aineistossa oli mukana lähes 1 400 potilasta, jotka olivat yli 60-vuotiaita saadessaan follikulaarisen lymfooman diagnoosin vuosina 2004–2007. Heistä 40 % sai ensilinjan hoitona rituksimabi-monoterapiaa tai pelkkää seurantaa (watchful waiting). Rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoitoa sai 60 % tai muuta hoitoa kuten solunsalpaajahoitoa ja/tai sädehoitoa tai kliinisen tutkimuksen mukaista hoitoa (investigational therapy). Kliinisen asiantuntijan mukaan on todennäköistä, että myös Suomessa arviolta noin 60 % follikulaariseen lymfoomaan sairastuvista potilaista saa ensilinjan hoitona immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Tämä tarkoittaa noin 140 uutta hoidon aloittavaa potilasta vuosittain. (Casulo ym. 2015, supplemental figure 2)

Hoitokäytännöt ja niiden kehitys vaikuttavat siihen, kuinka suuri osa potilaista saa rituksimabi- tai obinututsumabi-pohjaista hoitoa. Todennäköisesti obinututsumabia saavien potilaiden osuus on pienempi kuin rituksimabia saavien potilaiden osuus. Fimean arvioinnissa esitetään erilaisia vaihtoehtoja (0-100 %) obinututsumabi-hoidon osuuksille ensimmäisen hoitolinjan osalta, koska hoitokäytäntöjen muovautumista ei tunneta.

Ensimmäisen hoitolinjan budjettivaikutus

Keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset ensimmäisessä hoitolinjassa olivat obinututsumabi-haarassa 73 000 euroa ja rituksimabi-haarassa 40 600 euroa. Näiden erotus oli 32 400 euroa (Taulukko 8).

Jos kaikki 140 potilasta saisivat obinututsumabi-hoidon, obinututsumabi-haaran kustannukset olisivat noin 10,2 miljoonaa euroa. Jos kaikki potilaat saisivat rituksimabi-hoidon, kustannukset olisivat noin 5,7 miljoonaa euroa. Tällöin obinututsumabi-hoidon budjettivaikutus rituksimabi-hoitoon verrattuna olisi noin 4,5 miljoonaa euroa pelkästään ensilinjaa tarkasteltaessa (Taulukot 8 ja 9).

Taulukko 8. Obinututsumabi- ja rituksimabi-hoitojen kustannuserot (lääke- ja annostelukustannukset).

	Obinututsumabi-haara	Rituksimabi-haara	Budjettivaikutus (obinututsumabi-haaran lisäkustannus)
Keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset, €			
1. hoitolinja	73 000	40 600	32 400
2. hoitolinja	500	8 700	- 8 300
1. ja 2. linja yhteensä	73 500	49 300	24 200
140 potilaan kustannukset, kun saa jompaakumpaa hoitoa, €			
1. hoitolinja	10,2 milj.	5,7 milj.	4,5 milj.
2. hoitolinja	66 000	1,2 milj.	- 1,1 milj.
1. ja 2. linja yhteensä	10,3 milj.	6,9 milj.	3,4 milj.

Taulukossa 9 on esitetty erilaisia skenaarioita lääkkeiden käytön jakautumisesta ja niiden mukaisista obinututsumabi-hoidon aiheuttamista lisäkustannuksista verrattuna rituksimabiin. Vertailussa on käytetty 140 potilaan määrää joka on jaettu erilaisilla prosenttiosuuksilla saamaan obinututsumabi- tai rituksimabi-pohjaista ohitoa. Budjettivaikutus kasvaa noin 1 miljoonaa euroa jokaisen obinututsumabi-hoidon 20 % käyttöosuuden lisäyksen myötä siten, että budjettivaikutus ensilinjän hoidon osalta olisi enimmillään 4,5 miljoonaa euroa, jos kaikki potilaat aloittaisivat hoitonsa obinututsumabilla.

Taulukko 9. Ensimmäisen hoitolinjan obinututsumabi-hoidon budjettivaikutus verrattuna rituksimabi-hoitoon.

Skenaariot lääkkeiden käytön osuuksista ensilinjän hoidossa 140 potilaalla	Kustannusten ero (Budjettivaikutus), €
Obinututsumabi 0 % ja Rituksimabi 100 %, (potilaita hoitohaaroissa 0 ja 140)	0
Obinututsumabi 20 % ja Rituksimabi 80 %, (potilaita hoitohaaroissa 28 ja 112)	0,9 milj.
Obinututsumabi 40 % ja Rituksimabi 60 %, (potilaita hoitohaaroissa 56 ja 84)	1,8 milj.
Obinututsumabi 60 % ja Rituksimabi 40 %, (potilaita hoitohaaroissa 84 ja 56)	2,7 milj.
Obinututsumabi 80 % ja Rituksimabi 20 %, (potilaita hoitohaaroissa 112 ja 28)	3,6 milj.
Obinututsumabi 100 % ja Rituksimabi 0 %, (potilaita hoitohaaroissa 140 ja 0)	4,5 milj.

Budjettivaikutus kahden ensimmäisen hoitolinjan ajalta

Huomioitaessa ensimmäisen hoitolinjan lisäksi toinen hoitolinja, lääke- ja annostelukustannukset muuttuvat rituksimabi-haaran osalta paljon, koska obinututsumabi-hoito on toisen linjan hoitona. Rituksimabi-haaran toisen linjan kustannukset olivat noin 20-kertaiset obinututsumabi-haaran toisen linjan kustannuksiin verrattuna. Kustannuslaskennassa lasketaan potilaskohtainen keskiarvo kustannus toisen linjan hoidoille, ja toisessa linjassa hoidetaan vain pieni osa potilaista. Näin ollen potilaskohtainen kustannus jää varsin maltilliseksi GALLIUM-tutkimuksen oletuksilla toiseen linjaan jatkavista (**kuviot 1 & 2**). Koska budjettimallin aikahorisointi on lyhyt ja tarkastelu keskittyy vain kahteen hoitolinjaan, laskelmassa ei huomioida esimerkiksi potilaita, joiden tauti uusiutuu yli 6 kuukauden kuluttua ensilinjän hoidon päättymisestä.

Obinututsumabi-haarassa kahden ensimmäisen hoitolinjan keskimääräiset lääke- ja annostelukustannukset potilasta kohti olivat noin 73 500 euroa. Rituksimabi-haarassa keskimääräiset potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat kahden ensimmäisen hoitolinjan ajalta noin 49 300 euroa. Tällöin toisen linjan hoitona oleva obinututsumabi-hoito nostaa rituksimabi-haaran kustannuksia, ja erotus obinututsumabi-haaran verrattuna pienenee jonkin verran, ollen 24 200 euroa. (**Taulukko 8**)

Näin ollen, jos kaikki 140 potilasta aloittaisivat ensimmäisen linjan hoidon obinututsumabi-haarassa, kahden ensimmäisen hoitolinjan kustannukset olisivat keskimäärin noin 10,3 miljoonaa euroa. Jos kaikki potilaat aloittaisivat rituksimabi-haarassa, kahden hoitolinjan kustannukset olisivat noin 6,9 miljoonaa euroa. Obinututsumabi hoidon budjettivaikutus olisi tällöin noin 3,4 miljoonaa euroa. (**Taulukko 8**)

4.5 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Budjettivaikutusmallinnuksessa käytetyn mallin aikahorisontti rajautuu keskimääräisiin hoitoaikoihin, jotka perustuivat pääasiassa GALLIUM- ja GADOLIN-tutkimuksiin. Enimmäisaika, minkä potilaat ovat mallissa mukana hoidossa, on ensimmäisen ja toisen hoitolinjan keskimääräisten hoitoaikojen summa (obinututsumabi-haarassa 2 vuotta 6 kuukautta ja rituksimabi-haarassa 3 vuotta 5 kuukautta).

Lisäksi mallin rakenteeseen aiheuttaa epävarmuutta se, että mallinnuksessa on huomioitu vain kaksi hoitolinjaa, eikä saavutetun remission jälkeen uusiutuvia hoitoja lainkaan. Lisäksi seuranta-ajan puiteissa toiseen linjaan siirtyy vain pieni osa potilaista (obinututsumabi-haarassa 13 % ja rituksimabi-haarassa 18 %). Todennäköisesti pidemmällä tarkasteluajavälillä suurempi osa potilaista saisi toisen linjan hoitoa, ja kustannukset olisivat suuremmat. Vähäinen potilasmäärä toisessa hoitolinjassa aliarvioi mahdollisesti toisen hoitolinjan kustannuksia ja vääristää arviota kokonaiskustannuksista.

Lisäksi ei tiedetä, mikä on obinututsumabi-haaran toisen hoitolinjan solunsalpaajahoidon teho ja vaikuttavuus suhteessa rituksimabi-haaran toisen linjan obinututsumabi-hoitoon.

Keskeisiä epävarmuustekijöitä liittyy myös obinututsumabia saavien potilaiden määrän laskemiseen. Arvio potilasmäärästä perustuu kliinisen asiantuntijan arvioon ja Casulo ym. 2015 tutkimukseen. Tällä hetkellä ei tiedetä, millaiseksi hoitokäytännöt muodostuvat ja missä määrin obinututsumabi korvaa rituksimabia ensilinjan hoitona. Tätä epävarmuutta on pyritty vähentämään esittämällä tulokset erilaisilla prosenttiosuuksilla, ks. **taulukko 9**.

4.6 Pohdinta

Yhden potilaan ensimmäisen hoitolinjan keskimääräiset kustannukset obinututsumabi-haarassa olivat 73 000 euroa ja rituksimabi-haarassa 40 600 euroa. Obinututsumabi-hoito on lähes puolta kalliimpaa kuin rituksimabi-hoito.

Toisen hoitolinjan keskimääräiset kustannukset laskettiin 13 %:lle potilaista obinututsumabi-haarassa ja 18 %:lle rituksimabi-haarassa. Tällöin obinututsumabi-haaran toisen linjan keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset olivat noin 500 euroa ja rituksimabi-haarassa noin 8 700 euroa.

Näin ollen kahden ensimmäisen hoitolinjan keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset olivat obinututsumabi-haarassa noin 73 500 euroa ja rituksimabi-haarassa noin 49 300 euroa.

Todellisuudessa kustannukset jakaantuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken vallitsevan hoitokäytännön mukaisesti. Tarkkaa tietoa ei ole hoitokäytäntöjen muotoutumisesta Suomessa, eli lääkkeiden markkinaosuuksia ei tiedetä. Siksi obinututsumabi-hoidon lisäkustannuksien kertymisestä esitetään erilaisia skenaarioita (0–100 %) ensilinjan käytön suhteen, verrattuna rituksimabi-hoitoon.

Obinututsumabi-hoidon ensimmäisen hoitolinjan budjettivaikutus verrattuna rituksimabi-hoitoon on enimmillään 4,5 miljoonaa euroa, jos kaikki 140 potilasta saavat obinututsumabi-hoidon. Jos puolet potilaista saisi obinututsumabi-hoidon ja puolet rituksimabi-hoidon, budjettivaikutus olisi noin 2,3 miljoonaa euroa.

Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttavat hoitokäytännöt ja niiden muotoutuminen. Lisäksi kustannuseroihin vaikuttavat mahdolliset sairaalakohtaiset hinnanalennukset tai riskinjakomallit.

Lääke- ja annostelukustannukset ovat merkittävät sekä obinututsumabi- että rituksimabi-hoidossa. Suurin osa kustannuksista muodostuu lääkekustannuksista. Kustannukset kasvavat, kun toisen hoitolinjan kustannukset lasketaan mukaan kustannuksiin, mutta ero hoitojen välisissä kustannuksissa pienenee jonkin verran. Toisen hoitolinjan laskelmiin liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta.

Mikäli budjettivaikutusta arvioitaisiin pidemmällä aikavälillä, kustannukset olisivat arvioitua suuremmat. Tämä johtuu siitä, että follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti, ja pitemmällä aikavälillä hoitolinjoja voi olla useita. Lisäksi samoja hoitoja voidaan mahdollisesti aloittaa remissioiden jälkeen uudelleen.

5 MUIDEN MAIDEN OBINUTUTSUMABI- ARVIOINNIT JA KANNANOTOT

Tässä osiossa referoidaan lyhyesti julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja, niiden tuloksia ja linjauksia obinututsumabista follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitona. Arviointeja haettiin Englannin ja Walesin (NICE), Kanadan (CADTH), Norjan (NoMA), Ruotsin (TLV), Tanskan (Medicinerådet), Saksan (IGWiG) ja Skotlannin (SMC) arviointiyrityksien julkaisuista. Kanadassa arviointiprosessi on vielä meneillään (CADTH 2018).

5.1 Norja (NoMA)

Norjassa obinututsumabia voidaan käyttää edenneen follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Käytön edellytyksenä on myyntiluvan haltijan kanssa neuvoteltu hinnan alennus. (Beslutningsforum for nye metoder 2018)

Norjan arvion mukaan PFS-tuloksiin liittyy epävarmuutta. Ei voida tarkkaan sanoa kuinka kauan PFS-ero säilyy eri hoitohaarojen välillä. (Statens legemiddelverk 2017 & Beslutningsforum for nye metoder 2018)

5.2 Englanti ja Wales (NICE)

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE suosittelee obinututsumabin käyttöä hoitovaihtoehtona aiemmin hoitamattoman ja edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoon (ensilinjan hoito) korkean riskin aikuispotilailla. Ehtoina suositukselle ovat: FLIPI-pisteet 2 tai yli sekä hinnan alennus (Patient Access Scheme, PAS) (NICE 2018).

NICE:n suositus perustuu pääasiassa meneillään olevaan faasin III kliniseen kokeeseen (GALLIUM). Obinututsumabi-hoito myöhästyttää taudin etenemistä jonkin verran rituksimabi-hoitoon verrattuna.

Haittavaikutukset ovat obinututsumabi-hoidossa yleisempiä kuin rituksimabi-hoidossa. Elämänlaadussa ei ole eroa rituksimabin ja obinututsumabin välillä. Elinajan odotteen muutoksiin ei ole tarpeeksi varmaa näyttöä.

NICE:n mukaan obinututsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on alle 30,000 £/QALY verrattuna rituksimabiin follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa, kun arviointi tehdään alennetulla hinnalla. Epävarmuutta on vaikutuksen kestossa (NICE 2018).

5.3 Skotlanti (SMC)

Skotlannin lääkeviranomaisen SMC arviointiin perustuen obinututsumabin käyttöä ei suositella aiemmin hoitamattoman edenneen follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

Ilman alennuksia laskettu ICER oli 47 500 puntaa. Vaikka harvinaislääkkeiden kohdalla voidaan sietää paremmin epävarmuutta, SMC esittää perusteluina kielteiselle päätökselle, että hoidon kustannusten ja terveyshyötyjen suhde ei ole riittävä ja esitetyt taloudelliset analyysit eivät ole riittävän tarkkoja ja virheettömiä. Eli analyysissä on liikaa epävarmuutta (SMC 2018).

5.4 Tanska (Medicinerådet)

Tanskan Medicinerådet-neuvosto ei suosittele obinututsumabia follikulaarisen lymfooman ensilinjan standardihoitoon. Päätös perustuu siihen, ettei riittävää kliinistä lisäarvoa ole näytetty, ja kokonaisnäytön laatu on arvioitu matalaksi.

Verrattaessa obinututsumabia rituksimabiin 36 kuukauden ajalla, obinututsumabi-hoidon lisäkustannus on Tanskan arvion mukaan noin 427 000–460 000 kruunua. Ero johtuu siitä, verrataanko obinututsumabin kustannuksia laskimonsisäisesti annosteltavaan vai ihon alle annosteltavaan rituksimabiin.

Obinututsumabin lisäkustannukset ovat merkittävät suhteessa rituksimabin kustannuksiin. Lisäksi mallinnuksessa on tekijöitä, jotka voivat aiheuttaa obinututsumabin lisäkustannusten aliarviointia, esimerkiksi syklin pituus on varsin pitkä ja mallissa tapahtuu lääkkeen annostelukertojen määrän aliarviointia suhteessa rituksimabiin (annostelukerrat induktiossa 8 vs. 6). Lisäksi mallinnukseen liittyy suurta epävarmuutta niiden potilaiden kohdalla, jotka aloittavat hoidon uudelleen (Medicinerådet 2018/1 & 2018/2).

5.5 Saksa (IQWiG)

Obinututsumabia voidaan käyttää Saksassa, IQWiG:n arvioon perustuen, edenneen ja aiemmin hoitamattoman follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitoon.

Hyväksynnän taustalla on terapeuttinen lisäarvo, joka on näytetty Saksan mukaan. Lisäksi on otettu huomioon taudin vakavuus ja terapeuttinen kohde. Saksassa hoidon kohderyhmän koko on noin 1 300–1 500 potilasta. (IQWiG 2018 & Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2018).

5.6 Ruotsi (TLV)

NT-neuvoston mukaan obinututsumabia voidaan Ruotsissa käyttää follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. TLV:n arvion mukaan obinututsumabi-hoidon ICER oli noin 600 000 kruunua, verrattuna rituksimabi-hoitoon. Arviointiin liittyy useita epävarmuustekijöitä. Keskeisin epävarmuustekijä on PFS-tuloksen säilyminen (TLV 2018 & NT-rådet 2018).

5.7 Pohdinta

Eri maiden arviointien tulokset ja suositukset obinututsumabin käytöstä ensilinjan hoitona vaihtelevat paljon. Lääkehoitojen arviointiin sovellettavat lähestymistavat ovat erilaisia eri maissa. Myös hoitojen käyttöön ja korvattavuuteen liittyvässä päätöksenteossa käytetään erilaisia kriteerejä ja lähestymistapoja. Lisäksi käytännöissä, jotka liittyvät arviointien hyödyntämiseen lääkkeiden hankinnassa tai hintaneuvotteluissa, on eroja maiden välillä. Sen takia toisen maan linjauksia tai päätöksiä ei voida suoraan soveltaa Suomeen.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

- Ensilinjan obinututsumabi-hoitoa saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on jonkin verran pidempi kuin rituksimabi-ryhmän potilailla. GAL-LIUM-tutkimuksen seuranta-aika oli kuitenkin lyhyt suhteessa siihen, että follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti.
- Obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien välillä ei ole eroa hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun.
- Vakavia haittavaikutuksia ilmenee enemmän obinututsumabi- kuin rituksimabi-ryhmän potilailla.
- Tutkimusnäyttö rajautuu hyväkuntoisiin potilaisiin (ECOG 0–1).
- Potilaat, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskikorkea tai korkea (≥ 2 pistettä), hyötyvät obinututsumabi-hoidosta mahdollisesti enemmän kuin matalan riskin potilaat.
- Ensilinjan obinututsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 73 000 euroa ja rituksimabi-hoidon 40 600 euroa, eli obinututsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat 32 400 euroa.
- Fimean arvion mukaan noin 140 potilasta aloittaa Suomessa vuosittain follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidon immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitolla. Jos 140 potilasta saisivat obinututsumabia sisältävän ensilinjan hoidon, vuosittainen budjettivaikutus pelkästään ensilinjan hoidon osalta olisi keskimäärin 4,5 miljoonaa euroa verrattuna tilanteeseen, jossa 140 potilasta saa rituksimabia sisältävän hoidon. Todellisuudessa budjettivaikutus on kuitenkin pienempi riippuen siitä, miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.
- Kustannusten arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti toisen ja myöhempien hoitolinjojen osalta. Hoitovaihtoehtojen valintaan vaikuttaa esimerkiksi ensilinjassa annettu hoito sekä se, kuinka pian edellisen hoidon päättymisen jälkeen tauti uusiutuu.
- Obinututsumabia sisältävän hoidon lisäkustannukset ovat melko suuret, ja hoitoon liittyy vakavia haittavaikutuksia enemmän kuin rituksimabia sisältävään hoitoon. Obinututsumabilla näyttäisi olevan suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). Lyhyellä aikavälillä ja pelkästään ensilinjan hoitoa tarkastellessa tämä PFS-hyöty on vaatimaton suhteessa hoidon haittavaikutuksiin ja kustannuksiin.
- Obinututsumabi-hoidon HTA-arviointiin liittyy useita epävarmuustekijöitä, mikä käy ilmi myös muiden maiden arvioinneista ja korvattavuuspäätöksistä. Kuudessa esimerkkimaassa (Englanti ja Wales, Norja, Ruotsi, Saksa, Skotlanti, Tanska) on tehty hyvin erilaisia suosituksia, joista osa on ollut myönteisiä ja osa kielteisiä. Joissakin maissa ensilinjan obinututsumabi-hoidon edellytyksenä on lääkkeen hinnan alenus tai jokin hoidon kohderyhmää rajaava tekijä.

Beslutningsforum for nye metoder 2018. Beslutningsforum for nye metoder Innkalling og saksdokumenter. Sak 9-2018 Obinutuzumab (Gazyvaro®) til førstelinjehandling av avansertlangsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi. Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020180202_inn.%20og%20saksdok.%20offentlig.pdf [siteerattu 6.4.2018]

CADTH, 2018. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Gazyva for Follicular Lymphoma (previously untreated).

<https://www.cadth.ca/gazyva-follicular-lymphoma-previously-untreated-details> [siteerattu 6.4.2018]

Casulo C, Day B, Dawson KL ym. Disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of follicular lymphoma in patients 40 years of age and younger: an analysis from the National Lymphocare Study. *Ann Oncol.* 2015 Nov;26(11):2311-7.

Davies A, Merli F, Mihaljević B ym. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Jun;4(6):e272-e282.

De Cock E, Kritikou P, Sandoval M ym. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One.* 2016 Jun 30;11(6):e0157957.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2018. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom). <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3275/> [siteerattu 6.4.2018]

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Gazyvaro, International non-proprietary name: obinutuzumab. Procedure No. EMEA/H/C/002799/II/0007. EMA/CHMP/345935/2016. First published 28.7.2016.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002799/WC500211313.pdf [siteerattu 3.7.2018]. Tekstiviite (EPAR 2016)

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Gazyvaro, International non-proprietary name: obinutuzumab. Procedure No. EMEA/H/C/002799/0000. EMA/538285/2017. First published 29.11.2017.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002799/WC500239523.pdf [siteerattu 6.6.2018]. Tekstiviite (EPAR 2017)

Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol.* 2018 May 9. doi: 10.1111/bjh.15232. [Epub ahead of print]

IQWiG 2018. Obinutuzumab (nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte – Nr. 579. Auftrag: G17-11. Version: 1.0.

<https://iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g17-11-obinutuzumab-non-pretreated-advanced-follicular-lymphoma-assessment-according-to-35a-1-sentence-11-social-code-book-v-8369.html> [siteerattu 6.4.2018]

Julkinen EPAR-yhteenveto, Gazyvaro®/obinutuzumabi. European Medicines Agency, EMA/505526/2017, EMEA/H/C/002799. First published 20.8.2014, last updated 29.11.2017.

http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002799/WC500171597.pdf [siteerattu 25.5.2018]

Jyrkkiö S. Lymfoomapotilaan taudin levinneisyustutkimukset. Kirjassa Porkka K, Lassila R, Remes K ym. (toim.). Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 4. uudistettu painos 2015, s. 373.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveiden ja hyvinvoinninlaitos. RAPORTTI 3/2014.

Kuittinen O, Karjalainen-Lindsberg M-L. Follikulaarinen lymfooma. Kirjassa Porkka K, Lassila R, Remes K ym. (toim.). Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 4. uudistettu painos 2015, s. 379–380.

Marcus R, Davies A, Ando K ym. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1331-1344.

Medicinerådet 2018/1. Medicinerådets anbefaling vedrørende obinutuzumab som mulig standardbehandling til follikulært lymfom. Dokumentnummer: 13316. http://www.medicinraadet.dk/media/6772/anbefaling_obinutuzumab_endelig.pdf [siteerattu 6.4.2018]

Medicinerådet 2018/2. Baggrund for Medicinerådets anbefaling vedrørende obinutuzumab som mulig standardbehandling til follikulært lymfom. Dokumentnummer 13949. <http://www.medicinraadet.dk/media/6773/anbefalingsrapport-inkl-bilag.pdf> [siteerattu 6.4.2018]

NICE 2018. NICE Guidance. Obinutuzumab for untreated advanced follicular lymphoma. Technology appraisal guidance [TA513]. Published date: 21 March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta513/chapter/1-Recommendations> [siteerattu 6.4.2018]

NT-rådet 2018. Gazyvaro (obinutuzumab) vid follikulärt lymfom NT-rådets yttrande till landstingen 2018-05-18. Rekommendation och sammanvägd bedömning. [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Obinutuzumab-\(Gazyvaro\)-follikul%c3%a4rt-lymfom-180518.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Obinutuzumab-(Gazyvaro)-follikul%c3%a4rt-lymfom-180518.pdf) [siteerattu 6.4.2018 ja 22.5.2018]

Pott C, Hoster E, Kehden G ym. Minimal Residual Disease in Patients with Follicular Lymphoma Treated with Obinutuzumab or Rituximab As First-Line Induction Immunotherapy and Maintenance in the Phase 3 GALLIUM Study. *Blood* 2016;128:613

Sehn LH, Chua N, Mayer J ym. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1081-1093.

SMC 2018. Scottish Medicines Consortium. Healthcare Improvement Scotland. Medicines advice. Obinutuzumab (Gazyvaro). SMC No 1286/18. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obinutuzumab-gazyvaro-fullsubmission-128618/> [siteerattu 6.4.2018]

Statens legemiddelverk 2017. Hurtig metodevurdering. Gazyvaro (obinutuzumab) til førstelinjebehandling av avansert langsomt voksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi. <https://nyemeter.no/Documents/Rapporter/Obinutuzumab%20-%20HMV%20med%20prisnotat.pdf> [siteerattu 6.4.2018]

Suomen Lymfoomaryhmä: Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus, versio IV, 2017. Päivitys IV, 19.1.2018, Ideariihen kokous, Helsinki. https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/288/809206b/lymfoo_2f538b4_Follikulaarisen_lymfooman_hoitosuositus_2018.pdf [siteerattu 7.5.2018]

Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/> [siteerattu 24.5.2018]

TLV 2018. Underlag för beslut i landstingen. Gazyvaro (obinutuzumab) Koncentrat till infusionsvätska Utvärderad. Diarienummer: 436/2017. https://www.tlv.se/download/18_5df18da31634dd36ac4a662b/1526366772629/bes180503_halsoekonomisk_bedomning_gazyvaro.pdf [siteerattu 6.4.2018 ja 22.5.2018]

Valmisteyhteenveto, obinutuzumabi (Gazyvaro®). First published 20.8.2014, last updated 19.1.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf [siteerattu 28.5.2018]

Valmisteyhteenveto, rituksimabi (Mabthera®). First published 30.10.2009, last updated 24.5.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [siteerattu 28.5.2018]

LIITE 1. Lääkeyhdistelmät ja lääkkeiden annostelu GALLIUM-tutkimuksessa.

Ryhmä	Lääkeyhdistelmä	n	Induktiohoito	Ylläpitohoito*
Obinututsumabi-ryhmä	Obinututsumabi + CHOP** (21 päivän sykli, induktiohoidon pituus 6 sykliä)	195	<ul style="list-style-type: none"> • Obinututsumabi 1 000 mg (i.v.), ensimmäisen syklin päivinä 1, 8, 15 ja sen jälkeen aina syklin 1. päivänä • Syklofosfamidi 750 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², vinkristiini 1,4 mg/m² (enintään 2 mg). Kaikkia annostellaan i.v., syklin 1. päivänä • predinisoni 100 mg (p.o.), päivinä 1–5 	Obinututsumabi-monoterapia 1 000 mg (i.v.) kahden kuukauden välein
	Obinututsumabi + CVP** (21 päivän sykli, induktiohoidon pituus 8 sykliä)	61	<ul style="list-style-type: none"> • Obinututsumabi 1 000 mg i.v., ensimmäisen syklin päivinä 1, 8, 15 ja sen jälkeen aina syklin 1. päivänä • Syklofosfamidi 750 mg/m² ja vinkristiini 1,4 mg/m² (enintään 2 mg). Molempia annostellaan i.v., syklin 1. päivänä • predinisoni 100 mg (p.o.), päivinä 1–5 	
	Obinututsumabi + bendamustiini (28 päivän sykli, induktiohoidon pituus 6 sykliä)	345	<ul style="list-style-type: none"> • Obinututsumabi 1 000 mg (i.v.), ensimmäisen syklin päivinä 1, 8, 15 ja sen jälkeen aina syklin 1. päivänä • bendamustiini 90 mg/m² (i.v.), syklin päivinä 1 ja 2 	
Rituksimabi-ryhmä	Rituksimabi + CHOP** (21 päivän sykli, induktiohoidon pituus 6 sykliä)	203	<ul style="list-style-type: none"> • Rituksimabi 375 mg/m² (i.v.), syklin 1. päivänä • Syklofosfamidi 750 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², vinkristiini 1,4 mg/m² (enintään 2 mg). Kaikkia annostellaan i.v., syklin 1. päivänä • predinisoni 100 mg (p.o.), päivinä 1–5 	Rituksimabi-monoterapia 375 mg/m ² (i.v.) kahden kuukauden välein
	Rituksimabi + CVP** (21 päivän sykli, induktiohoidon pituus 6 sykliä)	57	<ul style="list-style-type: none"> • Rituksimabi 375 mg/m² (i.v.), syklin 1. päivänä • Syklofosfamidi 750 mg/m² ja vinkristiini 1,4 mg/m² (enintään 2 mg). Molempia annostellaan i.v., syklin 1. päivänä • predinisoni 100 mg (p.o.), päivinä 1–5 	
	Rituksimabi + bendamustiini (28 päivän sykli, induktiohoidon pituus 6 sykliä)	341	<ul style="list-style-type: none"> • Rituksimabi 375 mg/m² (i.v.), syklin 1. päivänä • bendamustiini 90 mg/m² (i.v.), syklin päivinä 1 ja 2 	

Lähteet: EPAR 2017, Marcus ym. 2017

*Ylläpitohoito annettiin potilaille, jotka olivat induktiohoidon loppuun mennessä saavuttaneet täydellisen tai osittaisen hoitovasteen. Induktiohoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai enintään 2 vuoden ajan.

CHOP: syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni; **CVP:** syklofosfamidi + vinkristiini + prednisoni; **i.v.:** annostelu laskimoon; **p.o.:** annostelu suun kautta

**Annostelut on kuvattu hieman eri tavoin eri lähteissä ja jopa saman lähteen eri sivuilla. Fimean arviointiryhmälle jäi jossain määrin epäselväksi esimerkiksi se, annettiinko CHOP- ja CVP-pohjaisissa induktiohoidoissa 6 yhdistelmähoito-syklin lisäksi vielä immunoterapiaa (rituksimabia tai obinututsumabia) 2 sykliä monoterapiana.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio