

## **Roche Oy:n kommentti Fimean 29.9.2022 julkaisemaan arviointiraporttiin koskien polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon hoidollista ja taloudellista arviointia**

Roche Oy kiittää Fimeaa tehdystä polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon (pola-R-CHP, polatutsumabi-vedotiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni) arvioinnista aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen b-solulymfooman (DLBCL) hoidossa. Haluamme toimia jatkossakin yhteistyössä Suomen lääkealan toimijoiden ja lääkearvioinnista vastaavien tahojen kanssa, jotta uudet innovatiiviset ja potilaan hoitoa merkittävästi parantavat lääkkeet saadaan niitä tarvitsevien potilaiden käyttöön taloudellisesti kestävällä tavalla.

### **Tarve tehostetulle hoidolle aiemmin hoitamattomassa DLBCL:ssä**

Tällä hetkellä noin 60 % DLBCL-potilaista voidaan parantaa ensilinjan standardihoidolla (R-CHOP, rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni, Leppä ym. 2020; Tilly ym. 2015). Lopuilla 40 %:lla potilaista tauti uusiutuu tai se ei vastaa hoidolle, tai johtaa kuolemaan hoitoon liittyvien komplikaatioiden vuoksi. (Sehn & Gascoyne 2015; Maurer ym. 2014.)

Ottaen huomioon uusiutuneeseen ja refraktaariin tautiin liittyvän kuolleisuuden, sairastavuuden ja lyhyen elinajanodotteen (Pfreundschuh ym. 2006) sekä hoitojen epävarman tehon myöhemmissä hoitolinjoissa, merkityksellisintä olisi tehostaa hoitoa ensilinjassa. Polatutsumabi-vedotiini yhdistettynä R-CHP-hoitoon on ensimmäinen aiemmin hoitamattoman DLBCL:n hoitoon hyväksytty hoitovaihtoehto, joka on faasin III kliinisessä tutkimuksessa osoittautunut tilastollisesti merkittävästi ja kliinisesti merkittävästi paremmaksi standardihoitoon, R-CHOP verrattuna. Pola-R-CHP-hoidolla saavutettiin 27 % alhaisempi taudin etenemisen, relapsin tai kuoleman riski kuin R-CHOP-hoidolla. Paremmen tehonsa lisäksi pola-R-CHP-hoidon siedettävyyttä säilyi samankaltaisena R-CHOP-hoidon kanssa. (Tilly ym. 2022.)

### **Alaryhmäanalyysit**

Fimea on todennut arviointiraportissaan, että POLARIX-tutkimuksen perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidosta muita enemmän. POLARIX-tutkimuksen jälkikäteen tehdyissä alaryhmäanalyysissä nähdään hyöty elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) suurimmassa osassa tarkastelluista alaryhmistä (Tilly ym. 2022).

### **Hoidon vaikutus ja kokonaiselossaoloaika kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessa**

Fimean mukaan keskeisin epävarmuustekijä kustannusvaikuttavuuden mallintamisessa liittyy kokonaiselossaoloajan (OS) mallinnukseen. Epävarmuutta on siksi tarkasteltu toimittamassamme analyysissä esittämällä monipuolisesti herkkyysanalyyskejä. Fimea katsoi toimittamamme perusanalyysin ja perustelut asianmukaisiksi.

Käyttämässämme mixture-cure -mallinnusmenetelmässä parantuneiden osuus kahden vuoden aikapisteessä on yhteydessä valittuun tilastolliseen sovitteeseen. Tilastollisten sovitteiden valinnassa hyödynnettiin tilastollisen ja visuaalisen tarkastelun lisäksi ulkoista dataa GOYA-tutkimuksesta (Sehn ym. 2019), jonka kanssa mallinnukseen lopulta valitut sovitteet olivat linjassa. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan kustannusvaikuttavuuden mallinnus vaikuttaa optimistiselta, koska se ei ota huomioon myöhäisiä relapseja. Myöhäiset relapsit ovat mahdollisia, mutta kuitenkin vähäisiä (Maurer ym. 2018). Mallinnuksen oletus on perusteltu, sillä kirjallisuudessa on osoitettu,

että potilailla, joilla tauti ei etene ensimmäisen 24 kuukauden sisällä ensilinjan hoidon antamisesta, elinajanodote on samankaltainen normaaliväestöön verrattuna (Maurer ym. 2014; Maurer ym. 2018).

On osoitettu, että PFS on validi surrogaatti kokonaisuolosuhteille DLBCL:ssä (Shi ym. 2017). Kuten Fimean kliininen asiantuntija toteaa, POLARIX-tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan OS-eroa, ja relapsin jälkeiset, aiempaa tehokkaammat ja kehittyvät hoidot tekisivät OS-edun muutenkin hankalaksi osoittaa. POLARIX-tutkimuksessa pola-R-CHP-hoitoa saaneilla potilailla PFS oli pidempi verrattuna R-CHOP-hoitoa saaneisiin potilaisiin. R-CHOP-hoitoa saaneet potilaat saivat lukumäärällisesti enemmän jatkohoitoja kuin pola-R-CHP-hoitoa saaneet potilaat. Lisäksi R-CHOP-hoidon jälkeisessä relapsissa käytettiin enemmän autologista kantasolusiirtoa ja CAR-T-hoitoa. Tämä voi selittää tilastollisesti merkitsevän OS-eron puuttumisen hoitohaarojen välillä.

Taloudellisen arvioinnin kannalta merkittävää on, että polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito on kustannusvaikuttavaa hoitoa aiemmin hoitamattoman DLBCL:n hoidossa. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli listahinnalla 36 000 €/QALY koko hoidettavalle populaatiolle ja 8 100 €/QALY IPI 3–5 alaryhmälle.

### **Polatutsumabi-vedotiinin arvo potilaalle ja yhteiskunnalle aiemmin hoitamattomassa DLBCL:ssä**

Aikainen investointi ensilinjan DLBCL:n hoitoon käyttäen tehokkaampia ja kustannusvaikuttavia hoitovaihtoehtoja vaikuttaa merkittävästi pitkäkestoisten hyötyjen saavuttamiseen niin potilaan, omaisten, terveydenhuollon että yhteiskunnan osalta. Hyötyjä potilaalle ovat mahdollisuus pitkäaikaiseen taudin remissioon ja pienempi tarve seuraavien linjojen hoidoille, jotka ovat erityisen kuormittavia potilaiden lisäksi myös omaisille ja terveydenhuollolle. DLBCL heikentää potilaiden elämänlaatua (Tholstrup ym. 2011; Oerlemans ym. 2014) ja johtaa korkeisiin suoriin ja epäsuoriin terveydenhuollon kustannuksiin (Tkacz ym. 2020; Purdum ym. 2019; Yim ym. 2019; Zhu ym. 2020; Yang ym. 2021).

Suurin osa potilaista, jotka tarvitsevat hoitoa uusiutuneen tai hoidolle vastaamattoman taudin hoitoon, tulevat menehtymään sairauteensa (Sehn & Gascoyne 2015). Pola-R-CHP-hoidon avulla nykyistä suurempi osa potilaista voi välttyä seuraavien linjojen intensiivisiltä, kuormittavilta ja kalliilta hoidoilta. Pola-R-CHP-hoidon tämänhetkiseen standardihoitoon verrattavissa oleva siedettävyysofiili mahdollistaa tehokkaamman hoidon antamisen ilman epäsuotuisia vaikutuksia hoidon toteutukseen; pola-R-CHP-hoito ei johda infuusioiden määrän tai komplikaatioista johtuvien sairaalajaksojen lisääntymiseen nykyiseen hoitokäytäntöön verrattuna.

Fimean arviointiraportin taloudellisen arvon osio perustuu julkisiin listahintoihin. Roche Oy:lla on valmius neuvotella sopivasta hintatasosta, jotta valmiste saadaan potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Roche Oy:n puolesta,

Lotta Koski  
Health Economics and Outcome Research Manager  
lotta.koski@roche.com

Tea Blom  
Medical Manager  
tea.blom@roche.com

## Lähteet

Leppä S, Aromaa-Häyhä A, Hernberg M, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus. 2020; <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/> (viitattu 18.10.2022)

Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA et al. (2014): Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 32 (10), 1066–1073.

Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M et al. (2018): Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol* 29 (8), 1822–1827.

Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, Nijziel MR, Coebergh JW, Huijgens PC et al. (2014): Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol* 93 (10), 1705–1715.

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K et al. (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7 (5), 379–391.

Purdum A, Tieu R, Reddy SR, Broder MS (2019): Direct Costs Associated with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Therapies. *Oncologist* 24 (9), 1229–1236.

Sehn LH, Gascoyne RD. (2015): Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 125 (1), 22–32.

Sehn LH, Martelli MM, Treny M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, Sahin D, Sellam G, Vitolo U. Final Analysis of GOYA: A Randomized, Open-Label, Phase III Study of Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* (2019) 134.

Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A et al. (2017): Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials. *J Clin Oncol* 35 (5), 552–560.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. (2022): Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *NEJM* 386, 351-363.

Tilly H, Gomes Da Silva M, Vitolo U, ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015; DOI:10.1093/annonc/mdv304

Tholstrup D, Brown PN, Jurlander J, Bekker JP, Groenvold M. (2011): Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. *Leuk Lymphoma* 52 (3), 400–408.

Tkacz J, Garcia J, Gitlin M, McMorro D, Snyder S, Bonafede M et al. (2020): The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy. *Leuk Lymphoma* 61 (7), 1601–1609.

Yang X, Laliberté F, Germain G, Raut M, Duh MS, Sen SS et al. (2021): Real-World Characteristics, Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Costs of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the U.S. *Oncologist* 26 (5), e817-e826.

Yim, Sung Kyun; Yhim, Ho-Young; Han, Yeon-Hee; Jeon, So-Yeon; Lee, Na-Ri; Song, Eun-Kee et al. (2019): Early risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma integrating interim Deauville score and International Prognostic Index. In *Ann Hematol* 98 (12), pp. 2739–2748. DOI: 10.1007/s00277-019-03834-4.

Zhu J, Yang Y, Tao J, Wang S-L, Chen B, Dai J-R et al. (2020): Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia* 34 (10), 2576–2591.