

Suomen lymfoomaryhmän kannanotto polatutsumabivedotiinin käytöstä uusiutuneen tai refraktorisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa kantasolusiirtoon soveltumattomilla potilailla (Dnro: FIMEA/2020/000016-1)

Uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ennuste on huono, eikä hyviä hoitovaihtoehtoja ole. Myyntiluvan perusteena olevassa GO29365-tutkimuksessa selvitettiin bendamustiini-rituksimabi -yhdistelmään (BR) lisätyn polatutsumabivedotiinin (pola-BR) hyötyä uusiutunutta tai hoidolle refraktorista DLBCL:aa sairastavien potilaiden hoidossa. Vertailuhaaran potilaat hoidettiin pelkällä BR:lla. Tutkimushaarassa saavutettiin merkittävästi enemmän täydellisiä hoitovasteita (40% vs. 17,5%) ja vaste kesti pidempään. Seuranta-ajan mediaani, 26,5kk, on vielä liian lyhyt 5-vuotisselviytymislukujen arvioimiseksi. Kuitenkin DLBCL, jonka remissio kestää 24kk, voidaan sairauden aggressiivisen luonteen perusteella jo katsoa parantuneeksi. Hoito molemmissa haaroissa oli turvallista ja hyvin siedettyä.

Vertailuhaaran BR ei ole vielä vakiintunut Euroopassa uusiutuneen DLBCL:n hoitoon. Toisaalta, kuten raportissakin todetaan, toisen linjan hoidon valinnan pohjalle ei ole julkaistu laajoja tutkimuksia eri hoitojen välillä, vaan valinnassa käytetään paikallisia kokemuksia ja potilaskohtaista valintaa. Arvioimme raportin taulukossa 6 esitettyjen esimerkkitutkimusten valossa, että myyntiluvan haltijan toimittama kirjallisuuskatsaus on käsittänyt oleelliset uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoitoa koskeneet tutkimukset.

BR-yhdistelmää ei mainita ESMO:n hoitosuosituksessa eikä myöskään omassa suosituksessamme. On huomattavaa, että ESMO:n suositus on julkaistu jo vuonna 2015 ja yhdistelmä tullaan mainitsemaan ESMOn kirjoitusvaiheessa olevassa päivityksessä. Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa korkea-annoshoitoon soveltumattomien potilaiden osalta mainitaan eri hoitojen selkeiden erojen puuttuessa vain esimerkkejä hoitovaihtoehdoista. Piksantronin teho yksittäisaineena on hyvin vaatimaton, eikä sitä ole suositukseen erikseen mainittu. Pohjoismaisen lymfoomaryhmän käynnissä olevassa faasi II hoitotutkimuksessa selvitetään parhaillaan rituksimabi-piksantroni-bendamustiini- etoposidi -yhdistelmähoidon tehoa uusiutuneen DLBCL:n hoidossa.

Bendamustiinin valintaa puoltavat tekijät:

- GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa osassa alle kolmannes potilaista oli saanut vain yhden aiemman hoitolinjan. Täten on oletettavaa, että hoitosuosituksissa kuvattuja toisen linjan hoitovaihtoehtoja potilaille oli paikallisten käytäntöjen mukaan jo käytetty. Aggressiivisen B-solulymfooman hoidossa aiempia solusalpaajalinjoja ei toisteta taudin uusiuduttua. Riittävän potilaskohortin saamiseksi tässä vaikeassa tilanteessa bendamustiinin käyttöä solusalpaajarunkona voidaan pitää perusteltuna.
- Bendamustiinin valintaa solusalpaajarungoksi tukee myös sen hyvä sieto. Platinapohjaiset hoidot eivät tule kaikille potilaille kyseeseen haittavaikutusten vuoksi.

BR-yhdistelmän käyttö uusiutuneen DLBCL:n hoidossa ei ole myyntiluvan mukaista. Kuten raportissa todetaan, tämä pitää paikkansa myös monille muille suosituksissa mainituille lääkkeille ja niiden yhdistelmille. Piksantronia lukuun ottamatta nämä solusalpaajahoidot ovat menettäneet patenttisuojansa eivätkä tutkijalähtöisten tutkimusten hyvätkään tulokset tule todennäköisesti johtamaan hakemuksiin myyntilupaindikaatioiden laajentamiseen näin harvinaisissa tautiryhmissä.

GO29365-tutkimuksen potilasmäärä on pieni verrattuna yleisempien syöpien kliinisten lääketutkimusten potilasmääriin, mutta vastaa aiemmin julkaistujen toisen linjan DLBCL:n tutkimusten potilasmääriä. Potilaiden taustaominaisuuksissa haarojen välillä on eroa. Vertailuhaarassa potilaat kuuluvat useammin IPI-riskipisteytyksen mukaan korkean riskin ryhmään.

Riskipisteytyksen merkitys uusiutuneen taudin kohdalla on kuitenkin epäselvä. Ensimmäisen linjan vasteen lyhyt kesto tai jopa tehottomuus on tunnettu huonon ennusteen tekijä, ja tämän suhteen satunnaistaminen on GO29365-tutkimuksessa osoitettu. Toisaalta taulukosta 2 nähdään, että tutkimushaarassa suurempi osa potilaista oli soveltumattomia korkea-annoshoitoon aiemman korkea-annoshoiton epäonnistumisen (25% vs. 15%) tai induktiohoidon riittämättömän vasteen (30 vs. 22,5%) vuoksi, mikä kuvastaa taudin vastustuskykyä solusalpaajille.

Raporteissa tuodaan esiin riittäväksi katsottavan tutkimusnäytön puute. Huomioitavaa kuitenkin on, että pieneköissä tautientiteeteissä tarkasti valikoidulla potilasaineistolla ei ole mahdollista suorittaa vertailevia tutkimuksia suurilla potilasmäärillä edes niissä tilanteissa, joissa vakiintunut vertailuhaara olisi olemassa. Pienet tautiryhmät ovat hyvin eriarvoisessa asemassa, kun vertailevien tutkimusten valossa lyhyestikin tautia jarruttavia kalliitakin hoitoja tarjotaan tilastollisesti merkittävien pienienkin tehoerojen perusteella suuriin tautiryhmiin.

Kuten kaikki uudet syöpälääkkeet, polatutsumabivedotiini tuo merkittävän kustannuslisän potilaiden hoitoon. Kustannuslaskelmissa ei ole huomioitu platinapohjaisten hoitojen osastohoidon kustannuksia eikä hoitokustannuksia haittatapahtumista, jotka erityisesti platinapohjaisilla hoidoilla ovat yleisiä. Hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arvioimme yhtenevästi Fimean raportin kanssa vakiintuvan noin 20-30 potilaaseen vuositasolla. Niin ikään jaamme huolen lääkkeen hinnasta, jonka pitää hintaneuvotteluissa merkittävästi laskea.

Huomattavaa on, että toisin kuin monissa muissa pahanlaatuisissa sairauksissa, DLBCL:ssä täydellisen, yli kaksi vuotta kestävä, vasteen saavuttaminen ei merkitse potilaalle ainoastaan pidentynyttä elinikää vaan myös pysyvää paranemista syövästään.

Euroopan komissio on myöntänyt polatutsumabivedotiinille ehdollisen myyntiluvan tammikuussa 2020, mikä velvoittaa myyntiluvan haltijaa jatkamaan tutkimuksia lääkkeen tehon osoittamiseksi. Tutkimukset ovat meneillään, mutta potilaiden pääsy tutkimuksiin on rajoittunutta, ja pääasiallisena rajoittavana tekijänä ovat alueellista eriarvoisuutta tuovat erot tutkimuksellisten hoitojen saatavuudesta.

Suomen lymfoomaryhmässä katsomme pola-BR -yhdistelmän olevan perusteltua hoitoa myyntiluvan mukaiselle potilasryhmälle.

Helsingissä 11.4.2020

Suomen lymfoomaryhmän puolesta



Susanna Mannisto, LT, EL, puheenjohtaja, HUS Syöpäkeskus



Hanne Kuitunen, LT, EL, varapuheenjohtaja, OYS Syöpätautien ja hematologian vastuualue



Sirpa Leppä, professori, DLBCL-alaryhmän puheenjohtaja, HY ja HUS Syöpäkeskus