



Hyväksytty Palkon kokouksessa 23.4.2020 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan kliinisen tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, mikä on pola-BR-hoidon hyöty verrattuna yleisemmin Suomessa käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kustannus on liian korkea suhteessa kliiniseen näyttöön liittyvään epävarmuuteen.



Hyväksytty Palkon kokouksessa 23.4.2020 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palvelussa

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
3.	Arvioitava menetelmä	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	1
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät.....	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	4
7.	Johtopäätökset	5
8.	Palkon suosituslause.....	5
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	7



Hyväksytty Palkon kokouksessa 23.4.2020 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palvelussa

Lyhenteet

BR	Bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito
CHOP	syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni
CR	Täydellinen hoitovaste (Complete response)
DLBCL	Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
IPI-luokitus	International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma
OS	Kokonaiselinaika (Overall survival)
PFS	Aika ennen taudin etenemistä (Progress free survival)
Pola-BR	Polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito
PR	Osittainen hoitovaste (Partial response)
R/R	Uusiutunut tai refraktorinen eli huonosti hoitoon reagoiva
R+DHAP	Rituksimabi + deksametasoni, sytarabiini, sisplatiini
R+GDP	Rituksimabi + gemsitabiini, deksametasoni ja sisplatiini
R+GemOx	Rituksimabi + gemsitabiini, oksaliplatiini
R+ICE	Rituksimabi + ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi
R+MINE	Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni + etoposidi

STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

2

3 Palkon suositus perustuu Fimean maaliskuussa 2020 julkaisemaan EUnetHTA-raportin¹ yhteenvedoon ja
4 budjettivaikutusten arviointiin². Muun taustamateriaalin viitteet ja suosituksen valmisteluvaiheet ovat
5 kuvattu suosituksen liitteessä.

2. Suosituksen kohderyhmä

7

8 Euroopan komissio on myöntänyt polatutsumabi-vedotiini -valmisteelle ehdollisen myyntiluvan
9 tammikuussa 2020. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja
10 rituksimabin -yhdistelmälle (pola-BR) on uusiutunutta tai refraktorista (hoitoon huonosti reagoiva) diffuusia
11 suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoito, kun hematopoeettinen
12 kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

13 DLBCL on nopeakasvuinen imusolujen syöpä ja non-Hodgkinin lymfoomien yleisin alatyypä. Suomessa
14 todetaan vuosittain noin 600 uutta DLBCL tapausta. Ensilinjan hoidolla DLBCL:aan sairastuneista potilaista
15 paranee noin 60–70 %. Arviolta 10–15 % potilaista ei saa vastetta ensilinjan hoitoon ja 20–30 %:lla tauti
16 uusiutuu. Näille potilaille ensisijainen hoitovaihtoehto on kantasolusiirto. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan
17 sovellu kantasolusiirtoon esimerkiksi korkean iän tai oheissairauksien vuoksi. Ensilinjan hoidon jälkeen
18 uusiutuneen tai refraktorisen taudin ennuste on huono, usein alle kuusi kuukautta.

3. Arvioitava menetelmä

20

21 Polatutsumabi-vedotiini sisältää humanisoitua monoklonaalista immunoglobuliini G1 -vasta-ainetta ja
22 solujen jakautumista estävää lääkeainetta (monometyylliauristatiini E eli MMAE). Monoklonaalinen vasta-
23 aine sitoutuu B-solujen pinnalla ilmenevään CD79b-proteiiniin. Sitoutumisen seurauksena polatutsumabi-
24 vedotiini siirtyy solujen sisään ja yhdistelmästä vapautuva MMAE tappaa soluja estämällä niiden
25 jakautumista ja käynnistämällä ohjelmoidun solukuoleman.

26 Polatutsumabi-vedotiini annetaan 90 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona. Suositeltu annos on 1,8
27 mg/kg infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein kuuden hoitosyklin ajan yhdistelmänä bendamustiinin
28 ja rituksimabin kanssa. Bendamustiinin suositeltu annos on 90 mg/m²/vrk kunkin hoitosyklin ensimmäisenä
29 ja toisena päivänä. Rituksimabin suositeltu annos on 375 mg/m² kunkin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

30

4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

32

¹ <https://eunetha.eu/ptja06/>

² https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212

STM038:00/2017

33 Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta
34 maaliskuussa 2020. Suosituksen mukaan ensilinjan hoidolle huonosti reagoivassa tilanteessa suositellaan
35 platinapohjaista immunokemoterapiaa (esim. R-ICE, R-DHAP tai R-GDP), ja jos saadaan täydellinen tai
36 osittainen hoitovaste, siirtokuntoisille potilaille (<65-70 vuotiaille) suositellaan autologisella
37 kantasolusiirteellä tuettua intensiivihoidoa. Myös taudin uusiutuessa ensisijainen lääkehoitosuositus on
38 platinapohjainen immunokemoterapia. Nuoremmille (< 65 v) suositellaan R-DHAP, R-ICE tai R-GDP-hoitoa,
39 ja iäkkäämillä esim. R-GemOx, R-GDP tai R-MINE. Jos kantasolusiirron mahdollisuutta ei ole tai lymfooma
40 on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan hoidoksi 6 sykliä R-bendamustiinia yhdistettynä
41 polatutumabi-vedotiiniin. Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneen tai solunsalpaajahoidoille
42 vastaamattoman taudin hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille (WHO 0 - 1) on CAR-T -soluterapia. Jos
43 soluterapioiden mahdollisuutta ei ole, niin suosituksena on antaa (immuno)kemoterapiaa ja paikallisissa
44 taudeissa sädehoitoa.

45
46 Suomen lymfoomaryhmä suosittelee uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidoksi platinapohjaista
47 kemoimmunoterapiaa. Suosituksessa ei ole mainittu pelkän bendamustiinin ja rituksimabin (BR) –
48 yhdistelmähoitoa hoitovaihtoehdoksi näissä tilanteissa. Valmisteyhteenvedon mukaan bendamustiinilla on
49 käyttöaihe kroonisen lymfaattisen leukemian, hidaskasvuisten non-Hodgkinin lymfoomien ja multippelin
50 myelooman hoidossa. Rituksimabilla on useita eri käyttöaiheita ja DLBCL:n hoitoon se on tarkoitettu
51 yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa.

52
53 Näyttö pola-BR-hoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu yhteen faasin Ib/II monikeskustutkimukseen
54 (GO29365), jonka tavoite oli arvioida polatutumabi-vedotiinia, bendamustiinia ja rituksimabia (pola-BR) tai
55 obinututumabia (pola-BG) sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa
56 uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa (R/R) follikulaarista lymfoomaa tai DLBCL:a sairastavien
57 potilaiden hoidossa. Tutkimuksen satunnaistetuissa osissa vertailuhaaran hoitona on käytetty
58 bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää.

59 **5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät**

60

61 GO29365-tutkimus on kuvattu yksityiskohtaisesti EUnetHTA:n raportissa (PTJA06), myyntiluvan haltijan
62 EUnetHTA:lle toimittamassa dokumentaatioissa, Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointilausunnossa
63 EPAR:ssa ja vertaisarvioituna julkaisuna Journal of Clinical Oncology -lehdessä (Sehn LH ym. 2020).
64 EUnetHTA-raportissa ja sen yhteenvedossa on huomioitu myyntiluvan käyttöaiheen mukaisesti tulokset
65 vain uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa (R/R) DLBCL potilaista, joita hoidettiin pola-BR-
66 yhdistelmällä.

67 GO29365-tutkimus koostuu kahdesta vaiheesta (faasi Ib ja II) sekä useasta eri kohortista ja hoitohaarasta.
68 Palkon suosituksessa on huomioitu GO29365-tutkimuksen tulokset siltä osin, kun ne koskevat
69 polatutumabi-vedotiini- valmisteen myyntiluvan mukaista käyttöaihetta. Tutkimuksen ensimmäisen
70 vaiheen (faasi Ib) osalta se tarkoittaa kuutta potilasta. Tutkimuksen toinen vaihe (faasi II) sisältää
71 satunnaistetun osion, jossa on mukana 80 DLBCL-potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko
72 pola-BR tai BR-hoitoa. Lisäksi GO29365-tutkimukseen lisättiin myöhemmässä vaiheessa uusi hoitohaara

STM038:00/2017

73 (hoitohaara G), johon otettiin mukaan 42 DLBCL-potilasta. Tutkimukseen on lisätty myös hoitohaara H,
74 jonka tuloksia ei ole vielä raportoitu. GO29365-tutkimuksesta siis on raportoitu tuloksia yhteensä 88 DLBCL-
75 potilaasta (faasin Ib potilaat, faasin II satunnaistettu kohortti ja hoitohaaran G potilaat), joita on hoidettu
76 pola-BR-yhdistelmällä. Palkon suosituksen näkökulmasta keskeisiä ovat satunnaistetun osion tulokset.
77 Tutkimuksen ensimmäisen vaiheen ja satunnaistetun osion potilaat saivat polatutsumabi-vedotiinin
78 alkuperäistä nestemäistä formulaatiota. Hoitohaaran G ja H potilaat saivat kylmäkuivattua (lyofilisoitua)
79 polatutsumabi-vedotiinia. Kylmäkuivattu lääkeuoto vastaa kaupallista valmistetta. Tarkempi kuvaus
80 GO29365-tutkimuksesta on Fimean raportissa sivulla 7 ja kuviossa 1 sivulla 8.

81 GO29365-tutkimuksen keskeiset hoitotulokset on esitetty Fimean polatutsumabi-vedotiinista julkaiseman
82 yhteenvedon ja arvioinnin Taulukossa 3 (s. 10). GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-
83 BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %).
84 Hoitohaarassa G täydellisen hoitovasteen pola-BR-hoidolle sai tasan kolmannes potilaista (33,3 %). Osalla
85 potilaista täydellinen hoitovaste saattaa johtaa pidentyneeseen elinaikaan tai jopa taudin paranemiseen.
86 Osa Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä kiinnitti huomioita siihen, että
87 satunnaistetun kohortin BR-hoitohaaran täydellisen hoitovasteiden määrä vaikuttaa pienemmältä kuin mitä
88 BR-hoidon osalta on raportoitu kirjallisuudessa aiemmin.

89
90 Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa 22,3 kuukauden mediaaniseuranta-aikana pola-BR-hoitoa
91 saaneiden potilaiden mediaanielinaika ennen taudin etenemistä (PFS 9,5 kk vs. 3,7 kk) ja myös mediaani
92 kokonaiselinaika (OS 12,4 kk vs. 4,7 kk) olivat pidemmät kuin BR-hoitoa saaneilla. Hoitohaarassa G
93 toistaiseksi raportoitu kokonaiselinaikan mediaani on yli 3 kuukautta lyhyempi (OS 9,1 kk) kuin
94 satunnaistetussa kohortissa pola-BR hoitoa saaneilla. Kokonaisuudessaan tutkimus on vielä keskeneräinen.
95 Hoitohaaran G seuranta-aika on lyhyt (8,4 kk) ja hoitohaaran H osalta tuloksia ei ole vielä raportoitu.

96
97 Satunnaistetun potilaskohortin potilasryhmien välillä on kuitenkin havaittavissa eroja taudin
98 ennustekijöissä (Fimean yhteenvedon ja arvioinnin Taulukko 2, s. 9). Lymfoomien ennustetta määrittävä
99 IPI-riskiluokka oli korkea (IPI 4 - 5) suuremmalla osalla BR- kuin pola-BR-hoitoa saaneista potilaista (42,5 %
100 vs. 22,5 %). Lisäksi suurempi osa pola-BR hoitoa saaneista kuului pienen riskiluokan (IPI 0 - 1) potilasiin
101 (22,5 % vs. 7,5 %).

102 Satunnaistetussa kohortissa suurempi osa potilaista sai kaikki kuusi hoitosykliä pola-BR-hoitohaarassa
103 (18/40) kuin BR-hoitohaarassa (9/40). Hoidon keston mediaani oli 3,2 kuukautta (5 hoitosykliä) pola-BR-
104 ryhmässä ja 1,4 kuukautta (3 hoitosykliä) BR-ryhmässä. Satunnaistetun potilaskohortin osalta potilaiden
105 seuranta-ajan mediaani oli 22,3 kuukautta (data cut-off date 30.4.2018).

106 Tutkimuksen satunnaistetusta potilaskohortista on raportoitu useita alaryhmäanalyysien tuloksia. Tulosten
107 perusteella pola-BR-hoidon vaikutus BR-hoitoon verrattuna (hasardisuhde, HR) on tilastollisessa mielessä
108 samansuuntainen useimmissa raportoiduissa alaryhmissä.

109
110 GO29365-tutkimuksessa yleisimmät pola-BR hoitoon liittyvät haittatapahtumat (> 30 % hoitoa saaneista)
111 olivat anemia, trombosytopenia, neutropenia, väsymys, ripuli, pahoinvointi ja kuume. Yleisimmät pola-BR-

STM038:00/2017

112 hoidon vakavat haattatapahtumat olivat kuumeinen neutropenia (11,1 % faasin 1b ja satunnaistetun
113 kohortin potilaista, n = 45), keuhkokuume (8,9 %), kuume (8,9 %), sepsis (4,4 %), anemia (4,4 %),
114 trombosytopenia (4,4 %) ja neutropenia (2,2 %).

115
116 Satunnaistetussa potilaskohortissa pola-BR-ryhmän potilailla raportoitiin vertailuryhmää enemmän vaikeita
117 tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) haattatapahtumia (84,6 % vs. 71,8 %; Fimean yhteenvedon ja arvioinnin
118 Taulukko 7, s. 14). Ero raportoiduissa haattatapahtumissa aiheutui lähinnä sytopenioista eli verisolujen
119 alenemasta. Vakavien haattatapahtumien ilmaantuvuus oli pola-BR ja BR-ryhmissä samaa suuruusluokkaa
120 (64,1 % vs. 61,5 %). Hoitohaarassa G vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3-4) haattatapahtumia raportoitiin
121 78,6 %:lla potilaista ja vakavia haattatapahtumia 61,9 %:lla. Satunnaistetun kohortin molemmissa ryhmissä
122 ja myös hoitohaarassa G oli kuolemaan johtaneita haattatapahtumia.

123
124 GO29365-tutkimuksessa ei kerätty tietoja potilaiden terveyteen liittyvästä elämänlaadusta.
125 Tutkimuksessa oli tarkoitus kerätä potilaiden raportoimia tuloksia TINAS-mittarilla (Therapy-Induced
126 Neuropathy Assessment Scale, v1.0). Näitä TINAS-tuloksia ei kuitenkaan pidetty EUnetHTA-arvioinnissa
127 luotettavina johtuen muun muassa puuttuvan tiedon määrästä.

128
129 Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA:n arviointia varten kirjallisuuskatsauksen. Kirjallisuushaussa
130 tunnistettiin yhteensä 19 tutkimusta, joissa oli mukana uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa
131 sairastavia DLBCL-potilaita, joille hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu. Suuri osa tutkimuksista on
132 yksihaaraisia ja tutkituista interventiosta ainoastaan R-GemOx on yksi Fimean arvioinnin vertailuhoidoista.
133 EUnetHTA-arvion mukaan hakustrategiassa havaittiin puutteita ja ei ole varmuutta siitä, onko myyntiluvan
134 haltija tunnistanut kaikki oleelliset tutkimukset kirjallisuushaussa.

135

136 **6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

137

138 Pola-BR-hoidon kustannuksia verrattiin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaisiin uusiutuneen
139 tai hoidolle huonosti reagoivan DLBCL:n hoitovaihtoehtojen (R+DHAP, R+ICE, R+GDP, R+MINE, R+GemOx)
140 kustannuksiin. Fimean raportin ja arvioinnin mukaan kuuden hoitosyklin pola-BR-hoidon potilaskohtaiset
141 lääke- ja annostelukustannukset ovat julkisella tukkumyyntihinnalla laskettuna noin 73 300 € ja sen
142 hoitovaihtoehtojen kustannukset ovat 11 100–25 400 €. Edellä olevasta laskettuna yhden potilaan pola-BR-
143 hoitokokonaisuuden lisäkustannus sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna on keskimäärin 54 500 €.

144 Fimean arvioinnissa lääke- ja annostelukustannukset on laskettu kuudelle hoitosyklille, mikä on
145 polatutumabi-vedotiinin valmisteyhteenvedon mukainen hoidon enimmäiskesto ja myös Suomen
146 lymfoomaryhmän suositteleman hoidon kesto. GO29365-tutkimuksessa toteutuneiden hoitosyklien
147 mediaani oli 5 ja keskiarvo 4,4. Mikäli kustannukset kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta lasketaan 4,4
148 hoitosyklin mukaan, niin pola-BR-hoidon kustannukset yhtä potilasta kohden olisivat 53 700 €, ja
149 lisäkustannukset hoitovaihtoehtoihin verrattuna olisivat keskimäärin 40 000 €. Arvioinnissa on käytetty
150 lääkkeiden verotonta tukkumyyntihintaa ja kustannukset on laskettu 78 kg painavalle esimerkipotilaalle,
151 jonka ihon pinta-ala on 1,8 m².

STM038:00/2017

152

153 Myyntiluvan haltijan arvion mukaan pola-BR yhdistelmää saisi ensimmäisen vuoden aikana noin 10
154 potilasta ja toisen vuoden aikana noin 20 potilasta, jonka jälkeen vuosittain hoidettavien potilaiden
155 lukumäärä vakiintuisi noin 20 - 30 potilaaseen. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan, myyntiluvan
156 haltijan arvio pola-BR-hoidon kohderyhmän koosta ja varsinaisesti pola-BR-hoitoa saavien potilaiden
157 määräst (10–30 potilasta vuosittain) on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, vaikka arvioon liittyykin
158 huomattavaa epävarmuutta. Vuosittain pola-BR yhdistelmällä hoidettavien 20 - 30 potilaan kuuden
159 hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä noin 1,5 – 2,2 miljoonaa euroa (73 300
160 €/potilas). Vaihtoehtoisesti vastaavan potilasmäärän vuosittaisen 4,4 hoitosyklin lääke- ja
161 annostelukustannukset olisivat yhteensä 1,1 – 1,6 miljoonaa euroa (53 700 €/potilas).

162 Fimean budjettivaikutusarvion mukaan pola-BR-hoidon käytöstä aiheutuva lisäkustannus keskimääräisen
163 standardihoidon kustannuksiin verrattuna on arviolta 0,8 - 1,6 miljoonaa euroa vuosittain. Vaihtelu arviossa
164 johtuu epävarmuuksista hoidettujen potilaiden määrässä (20 - 30 potilasta/vuosi) ja hoidon kestossa (4,4 -
165 6 sykliä/per potilas). Pola-BR-hoidosta suosituksen mukaisessa käyttöaiheessa ei ole tehty
166 kustannusvaikuttavuusanalyysiä.

167 7. Johtopäätökset

168

169 Uusiutunut tai hoitoon huonosti vastaava DLBCL on vakava sairaus. Kantasolusiirtoon soveltumattomien
170 potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa ja käytössä on laaja kirjo eri solunsalpaajayhdistelmiä.
171 Tutkimusnäyttö hoitosuosituksen mukaisten immunokemoterapioiden hyödyistä kantasolusiirtoon
172 soveltumattomien potilaiden hoidossa on hyvin rajallista.

173

174 Pola-BR-hoidon hyöty BR-hoitoon verrattuna on osoitettu yhdessä faasin Ib/II-tutkimuksessa (GO29365). Se
175 on avoin ja osin satunnaistettu tutkimus, joka on keskeneräinen ja luonteeltaan alustava. Tutkimuksen
176 tavoitteena oli tutkia polatutumabi-vedotiinia sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta, siedettävyyttä
177 ja tehoa. Tutkimuksessa on mukana vain rajallinen määrä potilaita.

178

179 GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa
180 vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %), mikä saattaa johtaa pidentyneeseen elinaikaan
181 tai jopa taudin paranemiseen. Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa 22,3 kuukauden mediaaniseuranta-
182 aikana pola-BR-hoitoa saaneiden potilaiden mediaanielinaika ennen taudin etenemistä (PFS 9,5 kk vs. 3,7
183 kk) ja myös mediaanikokonaiselinaika (OS 12,4 kk vs. 4,7) olivat pidemmät kuin BR-hoitoa saaneilla.

184

185 GO39942- tutkimukseen liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia, joista keskeisimpiä ovat
186 epätarkoituksenmukainen vertailuhoito ja satunnaistettujen potilasryhmien väliset erot taudin
187 ennustekijöissä. Pola-BR-hoidon epäsuora vertailu hoitosuosituksen mukaisiin immunokemoterapioihin ei
188 ole mahdollista, johtuen kliiniseen tietopohjaan liittyvistä rajoituksista. BR-hoito, johon pola-BR hoitoa
189 tutkimuksessa verrattiin, ei ole hoidon valmisteiden myyntiluvan mukaisen käyttöaiheen mukaista tai
190 yleisesti käytössä DLBCL:n hoidossa Suomessa. On kuitenkin hyvä huomioda, että kliinisessä käytössä
191 olevilla ja Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa mainituilla lääkeaineilla ja niiden yhdistelmillä (R-

STM038:00/2017

192 DHAP, R-ICE tai R-GDP, R-GemOx, R-GDP tai R-MINE) ei myöskään ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta
193 uusiutuneen ja refraktorisen DLBCL:n hoidossa. GO29365-tutkimuksen satunnaistettujen potilasryhmien
194 välillä vaikuttaa myös olevan eroja taudin ennustekijöissä pola-BR hoitohaaran hyväksi. Tutkimukseen
195 mukaan otetut potilaat ovat saaneet 1–7 aiempaa hoitolinjaa ja tutkimuspotilaat ovat taudin ennusteen
196 (IPI-riskiluokan) näkökulmasta hyvin heterogeeninen joukko. GO29365-tutkimuksen satunnaistettujen
197 ryhmien välillä vaikuttaa olevan eroja taudin ennustekijöissä pola-BR hoitohaaran hyväksi. Se tarkoittaa,
198 että tutkimukseen perustuva arvio vaikutuksen suuruudesta voi olla satunnaistamisesta ja sen
199 jälkikäteisestä matemaattisesta mallintamisesta huolimatta harhainen. Onkin epävarmaa, onko pola-BR-
200 hoidon teho yhtä hyvä vai parempi kuin muilla mahdollisilla hoitovaihtoehdoilla. Koska GO29365 on
201 potilasmäärältään pieni tutkimus, ei sen perusteella ole mahdollista tunnistaa potilasryhmiä, jotka
202 mahdollisesti hyötyisivät hoidosta eniten.

203
204 Pola-BR-hoitoon liittyy yleisenä haittana verisoluarvojen mataluutta ja vakavia haittoina lisäksi kuumetta
205 sekä infektioita. Noin neljällä potilaalla viidestä pola-BR-hoitoon liittyy vaikea tai henkeä uhkaava haitta-
206 tapahtuma. Tutkimuksen satunnaistetun kohortin mukaan vaikeat tai henkeä uhkaavat haitat olivat
207 yleisempiä pola-BR-hoidossa kuin BR-hoidossa. Hoitoon liittyi myös kuolemaan johtaneita haitta-
208 tapahtumia, mutta myyntilupa-arvioinnissa pola-BR-hoidon haittaprofiilin on todettu olevan hyväksyttävä
209 tässä potilasryhmässä huomioiden hoidon odotetut hyödyt potilaille.

210
211 Pola-BR-hoito on huomattavasti kalliimpaa kuin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaiset
212 immunokemoterapiahoidot. Niihin verrattuna Pola-BR-hoidosta aiheutuu noin 40 000 - 55 000 €
213 lisäkustannus potilasta kohden, jos hoidon kesto on 4,4 - 6 hoitosykliä. Lisäkustannukset muodostuvat lähes
214 kokonaan polatutsumabin hinnasta.

215
216 Pola-BR-hoitoa voisi Suomessa saada noin 20 - 30 potilasta vuodessa. Vaikka potilasryhmä on pieni, pola-
217 BR-hoidon käyttöönotosta voi seurata 0,8 - 1,6 miljoonan euron lisäkustannus julkisella
218 tukkumyyntihinnalla laskien.

219
220 Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kliiniseen näyttöön liittyy merkittäviä rajoituksia ja
221 epävarmuutta. Kliininen näyttö, valmistelle myönnetty ehdollinen myyntilupa ja Euroopan lääkeviraston
222 EMA:n myyntiluvan haltijalle asettamat lisänäytön toimittamisvelvoitteet huomioiden pola-BR-hoidosta
223 aiheutuvat lisäkustannukset eivät vaikuta perustelluilta. EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä
224 seitsemän jätti eriävän mielipiteen EMA:n kannanottoon, joka puolsi myyntiluvan myöntämistä
225 polatutsumabi-vedotiinille. Perusteluina eriävälle mielipiteille mainittiin muun muassa se, että on
226 epävarmaa, onko pola-BR-hoidolla yhtä hyvä tai parempi teho kuin käytössä olevilla hoitovaihtoehdoilla.
227 Palkon näkemyksen mukaan on tarkoituksenmukaista odottaa mm. GO39942-tutkimuksen tulosten
228 raportointia ennen pola-BR-hoidon käyttöönoton uutta arviointia.

229

230 8. Palkon suosituslause

231

STM038:00/2017

232 Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) ei kuulu kansalliseen
233 palveluvalikoimaan uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL)
234 sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu.

235 Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan kliinisen tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, mikä on
236 pola-BR-hoidon hyöty verrattuna yleisemmin Suomessa käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Palkon
237 näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kustannus on liian korkea suhteessa kliiniseen näyttöön liittyvään
238 epävarmuuteen.

239

240 **9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta**

241

242 Pola-BR-hoidolle on myönnetty ehdollinen myyntilupa. Jatkossa myyntiluvan haltijan tulee toimittaa
243 EMA:an GO29365-tutkimuksen päivitetty tulokset ja tulokset satunnaistetusta GO39942- tutkimuksesta,
244 jossa polatutsumabi-vedotiinin ja R-CHP-hoidon yhdistelmää verrataan R-CHOP-hoitoon aiemmin
245 hoitamattomia DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa. Lisäksi käynnissä on faasin II MO40598-tutkimus,
246 jossa pola+R-GemOx-hoitoa verrataan R-GemOx-hoitoon. Tämän tutkimuksen odotetaan valmistuvan
247 loppuvuodesta 2023. Suosituksen päivittämisen tarve voidaan ottaa arvioitavaksi, kun tutkimusten tulokset
248 on julkaistu.

249

250 **Suosituksen valmistelu**

251

252 Suositukset on valmisteltu Palkon lääkejaostossa (toimikausi 24.8.2017–30.6.2020), johon kuuluvat:

253

254 Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

255

256 Jäsenet:

257 professori Risto Huupponen, Turun yliopisto

258 dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

259 professori Marja Blom, Helsingin yliopisto

260 lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

261 johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

262 ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

263 arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

264 dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

265

266 Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö sekä osa-
267 aikaisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

268

269 Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

270

271 **Suosituksen valmistelun vaiheet**

272

273 Maaliskuu 2020

EUnetHTA-raportin yhteenvedon ja budjettivaikutusten arvioinnin julkaisu



STM038:00/2017

274 20.4.2020 Lääkejaoston kokous
275 23.4.2020 Palkon kokous: Suositusluonnoksen hyväksyminen julkaistavaksi otakantaa.fi –
276 palvelussa
277 xx.4.-xx.5.2020 Kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa
278
279

280 Lähteet

281
282 EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/004870/0000), polatutumab vedotin (Polivy®) [julkaistu 27.01.2020].
283 www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
284
285 EUnetHTA PTJA06. IQWiG, HAS. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for
286 the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for
287 haematopoietic stem cell transplant. Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; [cited
288 18.3.2020]. Report No.: PTJA06. <https://eunethta.eu/ptja06/>
289
290 Leppä S, Aromaa-Häyhä, Hernberg M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Kuittinen O, Kuitunen H, ym.
291 Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2019 [päivitetty 4.3.2020].
292 www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/
293
294 Rannanheimo P, Oravilahti T, Wikman E. Polatutumabi-vedotiini. EUnetHTA-raportin yhteenveto ja
295 budjettivaikutusten arviointi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja
296 informoi -julkaisusarja 3/2020. [https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutumabi-
297 vedotiini_yhteenveto.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212](https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutumabi-vedotiini_yhteenveto.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212)
298
299 Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, ym. Polatuzumab Vedotin in
300 relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38(2):155-65.
301
302
303
304
305