

Roche Oy:n kommentteja Fimean 11.7.2018 julkaisemaan arviointikoosteeseen obinutuzumabin hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta follikulaarisen lymfooman ensilinjan (1L FL) hoidossa

Roche kiittää Fimeaa Gazyvaron/ *obinutuzumabin* 1L FL käyttöaiheen arvioinnista sekä aktiivisuudesta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin kehittämisessä Suomessa. Haluamme alla tuoda esille muutamia Gazyvaron 1L FL arviointiprosessiin sekä tutkimusdataan liittyviä asioita.

Myös Gazyvaron follikulaarisen lymfooman ensilinjan käyttöaihetta koskevassa arviointikoosteprosessissa olisi mielestämme ollut aiheellista, että myyntiluvan haltijan edustaja olisi voinut osallistua prosessiin ennen valmiin arviointikoosteen julkaisemista Fimean verkkosivuilla. Aloituskokous lääkeyrityksen ja Fimean välillä olisi hyödyllinen myös tapauksessa, jossa arviointi laaditaan jostain syystä suhteellisen myöhään myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Tällöin olisi mahdollista keskustella esimerkiksi lääkkeestä kertyneestä käyttökokemuksesta sekä muusta vielä julkaisemattomasta tiedosta.

Fimea uutisoi verkkosivuillaan 11.7.2018: ”*Syöpälääke obinutuzumabin vaikutukset vaatimattomat suhteessa haittavaikutuksiin ja kustannuksiin*”. Uutisotsikko on harhaanjohtava, koska se antaa vaikutelman, että Gazyvaron teho ja hyöty-riskisuhde olisivat vaatimattomat, ja vaatimattomat kaikissa hyväksytyissä syövän käyttöaiheissa.

Fimean julkaisema arviointiraportti käsittelee vain obinutuzumabin edenneen follikulaarisen lymfooman ensimmäisen linjan käyttöaihetta. Gazyvarolla on myyntilupa vuodesta 2014 lähtien kroonisen lymfaattisen leukemian ensilinjassa ja vuodesta 2016 lähtien edenneessä follikulaarisessa lymfoomassa rituksimabihoidon jälkeen. Toivomme, että Fimea viranomaisena määrittelee arvioidun käyttöaiheen otsikoinnissaan väärinkäsitysten välttämiseksi.

Haluamme kommentoida erityisesti Fimean johtopäätöksiä liittyen vaikutuksiin ja vaikutusten ja haittavaikutusten suhteeseen (Fimean arviointikoosteen yhteenveto, s. 6: ”*Lyhyellä aikavälillä ja pelkästään ensilinjan hoitoa tarkastellessa tämä PFS hyöty on vaatimaton suhteessa hoidon haittavaikutuksiin ja kustannuksiin.*”). EMAn julkisen arviointiraportin (Gazyvaro 1L FL EPAR) sekä Rochen mukaan tutkimusnäytön perusteella obinutuzumabin teho ensimmäisen linjan follikulaarisen lymfooman hoidossa on sekä tilastollisesti että kliinisesti selvästi parempi kuin rituksimabihoidon teho.

Esimerkiksi Gazyvaro 1L FL EPAR:n s. 71: ”*..demonstrate a statistically significant and clinically relevant improvement of PFS in patients with FL being treated with obinutuzumab+chemotherapy [bendamustine, CHOP or CVP] compared with Rituximab+chemotherapy*” ja s. 104: ”*Obinutuzumab in combination with chemotherapy significantly decreases the risk of relapse compared to R-chemo with HR for PFS at 0.66, p-value 0.0012. In a disease characterized by several relapses, where the patient finally becomes refractory to the different chemotherapy agents, this is clinically highly relevant, as time-to relapse is further postponed. Secondary endpoints, such as EFS, DOR and TTNALT are consistent with the primary endpoint and show a benefit in favour of G-chem*”.

Ensisijaisen päätetapahtuman (PFS) riskisuhteen perusteella saadaan kokonaisvaltaisin kuva tehokkuuksista, eli Gazyvaro vähentää 34 % (HR 0,66; CI 0,51-0,85; p=0,0012) taudin etenemisen/ uusiutumisen/ kuoleman riskiä. Tämä on kliinisesti merkittävä ero. Marcus ym. 2016 esittämän ekstrapolaation mukaan havaittu 0,66 riskisuhde tarkoittaa Gazyvaro-solusalpaajahoidolle puoli-toistakertaista PFS-arvoa rituksimabi-solusalpaajahoitoon verrattuna eli kolmen vuoden parannusta PFS-arvoon, kun rituksimabisolusalpaajahoidon PFS-mediaanioletus on kuusi vuotta. Gazyvaron FL ensilinjan käyttöaihe saikin EU:ssa Significant Clinical Benefit-statusen (merkittävä kliininen etu olemassa oleviin hoitoihin verrattuna; Gazyvaro 1L FL EPAR).

1L FL:n päätutkimuksen (GALLIUM) Gazyvaro-haarassa havaittiin odotetusti enemmän haittavaikutuksia kuin rituksimabihaarassa, mutta EPAR:n mukaan (s. 97-99; s. 106) haittavaikutukset eivät vaikuttaneet hoidon keskeyttämiseen, ja Gazyvaron toksisuudet ovat hallittavissa kliinisessä käytössä.

Gazyvaro 1L FL EPAR s. 96: *”Overall, AEs are more frequently observed in the G-chemo arm. This is not unexpected and is in line with the previous findings in studies with obinutuzumab. However, the incidence of AEs leading to withdrawal of study treatment is considered similar. Thus, even though AEs occur more frequently in the G-chemo, patients seem to adhere to treatment.”* ja sivu 99: *”Overall, the safety of the combination of obinutuzumab with chemotherapy is acceptable and as expected. There are more AEs and SAEs, but the withdrawal rates are comparable between the two treatment arms, thus, indicating that patients adhered to treatment. The observed toxicities are manageable in clinical practice.”*

On myös huomattava, että terveyteen liittyvä elämänlaatu parani saman verran tutkimuksen Gazyvaro- ja rituksimabihaaroissa. Vaikka haittavaikutuksia oli Gazyvaro-haarassa numeerisesti enemmän, ei näillä näyttänyt olevan vaikutusta potilaan elämänlaatuun (Gazyvaro valmisteyhteenvedo s. 27; Gazyvaro 1L FL EPAR s. 71). Fimean arviointikoosteessa kerrotaan (s. 20), että Gazyvaron valmisteyhteenvedon mukaan potilaan tietyt aiemmat sairaudet tulee ottaa huomioon hoidossa. Tasapuolisuuden vuoksi olisi mielestämme hyvä mainita, että myös olennaisella vertailuvalmisteella on vastaavia varoituksia valmisteyhteenvedossaan esim. koskien sydänsairauksia (Mabthera valmisteyhteenvedo).

EMAn tieteellinen ihmislääkekomitea CHMP on siis arvioinut, että FL:n ensilinjan hoidossa Gazyvaron hyöty-riski –suhde on selvästi positiivinen ja kliininen parannus rituksimabihoitoon verrattuna on merkittävä.

Gazyvaro 1L FL EPAR s. 107: *”the difference in PFS between the two treatment arms in patients with FL, favoring obinutuzumab +chemo followed by obinutuzumab maintenance is statistically significant and clinically important and seems robust”.*

Toivomme, että Fimea mainitsisi kansallisissa arvioissaan selkeästi CHMP:n laajan arvion keskeiset johtopäätökset sekä perusteet, miksi lääkkeen tehon merkittävyys arvioidaan Fimeassa eri kriteerein kuin EU-tasolla.

Fimean laskelmien mukaan Gazyvaron-hoidon lisäkustannus potilasta kohti on 32 400 € rituksimabihoitoon verrattuna. Fimean arviointikoosteessa mainitaan, että lääkekustannukset on laskettu verottomin tukkumyyntihinnoin, ja sairaalakohtaisia alennuksia ei ole huomioitu. Todellisuudessa lääkevalmisteesta aiheutuva lisäkustannus voi olla tätä pienempi, ja sillä saavutetaan siis merkittävä parannus potilaan tautivapaaseen aikaan. Haluamme myös painottaa, että Gazyvaro-hoito ei ole jatkuvaa vaan potilas saa rajoitetun määrän hoitosyklejä. Näin Gazyvaron aiheuttamat kustannuksetkin ovat kertaluontoiset arvioidussa käyttöaiheessa. Lääkekustannusten osalta Roche

Oy:llä on valmius neuvotella sairaaloiden kanssa hallitun käyttöönoton sopimuksista, hintamalleista ym. keinoista, joilla potilas saa käyttöönsä parhaat syöpähoidot taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Lopuksi yleisinä kommentteina haluamme korostaa, että ennalta määräämättömien alaryhmä-analyysien mahdollisessa käytössä päätöksenteossa tulee olla varovainen. Post hoc –alaryhmä-analyysien tarkoituksena oli Gazyvaron valmisteyhteenvedonkin (s. 30) mukaan tukea ITT-populaatioissa nähdyn tuloksen kokonaisvoimaa ja yhdenmukaisuutta. Fimean arviointikoosteen pohdinnoissa ei myöskään oteta huomioon, että kokonaiselinaikatulokset ovat vielä epäkypsät (Gazyvaro valmisteyhteenvedo s. 29; Gazyvaro 1L FL EPAR s.70). Arviointikoosteessa viitataan Pott ym. 2016 julkaisuun MRD:stä, mutta ei kuvata tuloksia (joiden mukaan Gazyvaro-induktiohoito poistaa rituksimabihoitoa nopeammin ja tehokkaammin jäännöstaudin). Lukijan kannalta olisi toivottavaa, että arviointikoosteessa erityisesti viitattujen julkaisujen johtopäätökset esitettäisiin lyhyesti.

Roche Oy:n puolesta,

Nina Isonen-Sjölund
Market Access Director
Roche Oy Klovinpellontie 3, 02180 Espoo
nina.isonen-sjolund@roche.com

.....

Lähteet:

Gazyvaro 1L FL EPAR http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002799/WC500239523.pdf (Luettu 7.8.2018)

Gazyvaro valmisteyhteenvedo http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf (Luettu 7.8.2018)

Mabthera valmisteyhteenvedo http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (Luettu 8.8.2018)

Marcus R, Davies A, Ando K ym. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. Blood Dec 2016, 128 (22) 6

Pott C, Hoster E, Kehden G ym. Minimal Residual Disease in Patients with Follicular Lymphoma Treated with Obinutuzumab or Rituximab As First-Line Induction Immunochemotherapy and Maintenance in the Phase 3 GALLIUM Study. Blood Dec 2016, 128 (22) 613