

Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
13/2022

Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B- solulymfooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 13/2022

Julkaisuajankohta syyskuu/2022
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2022

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

2. korjattu painos
Korjattu taulukoita 2 ja 3 sekä lukua 5.3.

ISBN 978-952-7299-43-2
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkopainos)

Arviointiryhmä

Marko Lamminsalo

Proviisori, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Tuomas Oravilahti

FT, OTM, proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jani Ruotsalainen

MSc, BSc
Tutkija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian
erikoislääkäri
Ylilääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin
suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen
sekä kommentoivat arviointiryhmän
tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu
arviointiraportin kirjoittamiseen.
Arviointiryhmä huomioi klinisten
asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	8
1 Arvioinnin tavoite.....	9
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	10
2.1 Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma.....	10
2.2 Hoitovaihtoehdot diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.....	10
2.3 Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito.....	11
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	11
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	12
3.1 Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset	12
3.1.1 POLARIX-tutkimus.....	13
3.2 Polatutsumabi-vedotiini-yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	17
3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	17
3.2.2 Elossaolo ilman tapahtumia (EFS _{eff}).....	18
3.2.3 Hoitovaste, täydellisen vasteen osuus	18
3.2.4 Hoitovaste, osittaisen vasteen osuus	18
3.2.5 Kokonaiselossaoloaika (OS)	19
3.2.6 Elämänlaatu.....	19
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	20
3.4 Turvallisuus.....	20
3.5 Meneillään olevat tutkimukset	23
3.6 Pohdinta.....	23
4 Kustannusvaikuttavuus.....	25
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	25
4.1.1 Mallin rakenne	26
4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	27
4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat	29
4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	29
4.1.5 Hoidon kesto.....	30
4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	30
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	31
4.2.1 Perusanalyysin tulokset	31
4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	33
4.2.3 Alaryhmäanalyysit.....	34
4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 34	
4.4 Pohdinta.....	35

5	Kustannukset ja budjettivaikutus	37
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	37
5.2	Potilasmääräarvio	37
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	38
5.4	Budjettivaikutukset	39
5.4.1	Skenaario I: IPI 3–5 alaryhmä	39
5.4.2	Skenaario II: ITT-populaatio (IPI 2–5)	40
5.5	Pohdinta.....	40
6	Johtopäätökset	42
	Lähteet	43
	Liitteet	45

Tiivistelmä

Laminsalo M, Oravilahti T, Ruotsalainen J. Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2022. 69 s. ISBN 978-952-7299-43-2.

Avainsanat: Polatutsumabi-vedotiini, suurisoluinen diffuusi B-solulymfooma, rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni

Tämä arviointi käsittelee polatutsumabi-vedotiinia yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa (pola-R-CHP) aikuispotilailla, joilla on aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Pola-R-CHP-hoidon vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasi III:n satunnaistetussa ja placebo-kontrolloidussa tutkimuksessa (POLARIX-tutkimus), jossa pola-R-CHP-hoitoa verrattiin nykystandardin mukaiseen rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisonin (R-CHOP) -yhdistelmähoitoon.

POLARIX-tutkimuksessa kahden vuoden kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt, oli pola-R-CHP-haarassa 76,7 % ja R-CHOP-haarassa 70,2 %. Molemmissa haaroissa suurin osa (pola-R-CHP 78,0 % vs. R-CHOP 74,0 %) potilaista sai täydellisen hoitovasteen. Alaryhmäanalyysien perusteella on viitteitä siitä, että pola-R-CHP-hoidosta ei ole ehkä hyötyä R-CHOP-hoitoon verrattuna IPI 2 potilailla tai potilailla, joilla on läpimitaltaan yli 7,5 cm kasvain. Vaikutuksissa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitseviä eroja alaryhmien välillä.

Lähes kaikilla POLARIX-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vakavan kuumeisen neutropenian esiintyvyys ja infektioiden määrä oli suurempi pola-R-CHP-haarassa kuin R-CHOP-haarassa. Muiden haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen kummassakin haarassa. Myös hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin yhtä usein kummassakin haarassa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella pola-R-CHP-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on noin 36 000 €/QALY koko hoidettavalle populaatiolle ja 8 100 €/QALY IPI 3–5 alaryhmälle. Ero johtuu pääosin siitä, että myyntiluvan haltija arvioi alaryhmän edenneen taudin hoitokustannukset koko populaatiota suuremmiksi. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy epävarmuutta, josta suurin osa liittyy elossaoloajan mallinnukseen.

Pola-R-CHP-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat noin 61 000 euroa ja vertailuhoidon noin 12 300 euroa. Mikäli oletetaan pola-R-CHP:n korvaavan täysin nykyhoitona käytetyn vertailuhoidon, IPI 3–5 alaryhmään rajautuessa 70–100 vuosittaisen potilaan budjettivaikutus on listahinnoin noin 3,4–4,9 miljoonaa euroa. Koko kohdepopulaation (IPI 2–5) arvioitu budjettivaikutus listahinnoin 140–190 potilaalle on noin 6,8–9,3 miljoonaa euroa.

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

Laminsalo M, Oravilahti T, Ruotsalainen J. Kombinerad behandling med polatuzumab-vedotin vid behandling av diffust storcelligt B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 13/2022. 69 s. ISBN 978-952-7299-43-2.

Nyckelord: Polatuzumab-vedotin, storcelligt diffust B-cellslymfom, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison

Denna utvärdering tar upp polatuzumab-vedotin i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (pola-R-CHP) hos vuxna patienter med tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom. Effekterna av pola-R-CHP-behandlingen i denna indikation har studerats huvudsakligen i en randomiserad och placebokontrollerad fas III-studie (POLARIX), där pola-R-CHP-behandlingen jämfördes med kombinerad behandling med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP) enligt nuvarande standard.

I POLARIX-studien var andelen patienter vars sjukdom inte hade framskridit efter två år 76,7 % i pola-R-CHP-grenen och 70,2 % i R-CHOP-grenen. I båda grenar fick majoriteten (pola-R-CHP 78,0 % vs. R-CHOP 74,0 %) av patienterna ett fullständigt terapisvar. Analyser av undergrupper tyder på att pola-R-CHP-behandlingen kanske inte har samma nytta som R-CHOP-behandlingen för IPI 2-patienter eller för patienter som har en tumör som är mer än 7,5 cm i diameter. Däremot fanns det inga statistiskt betydande skillnader mellan undergrupperna vad gäller effekterna.

Någon form av biverkning observerades hos nästan alla patienter som deltog i POLARIX-studien. Förekomsten av allvarlig febril neutropeni och antalet infektioner var större i pola-R-CHP-grenen än i R-CHOP-grenen. Övriga biverkningar var lika vanliga i båda grenar. Dessutom upptäcktes lika många biverkningar relaterade till behandlingen i båda grenar.

På basis av den kostnadseffektivitetsanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjorde är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för pola-R-CHP-behandling cirka 36 000 €/QALY för hela behandlingspopulationen och 8 100 €/QALY för undergruppen IPI 3–5. Skillnaden beror huvudsakligen på att innehavaren av försäljningstillståndet bedömer att behandlingskostnaderna för framskriden sjukdom hos undergruppen är större än den för hela populationen. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är resultatet av den kostnadseffektivitetsanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjorde förknippat med osäkerhet, av vilken en stor del gäller modelleringen av överlevnad.

De patientvisa kostnaderna för Pola-R-CHP-behandlingen är ca 61 000 euro och för referensbehandlingen ca 12 300 euro. Om man antar att pola-R-CHP helt ersätter referensbehandlingen som nu används som behandling, är budgeteffekten för 70–100 årliga patienter med listpris ca 3,4–4,9 miljoner euro om behandlingen begränsas till undergruppen IPI 3–5. Den uppskattade budgeteffekten för hela målpopulationen (IPI 2–5) med listpris för 140–190 patienter är ca 6,8–9,3 miljoner euro.

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

Lamminsalo M, Oravilahti T, Ruotsalainen J. Polatuzumab vedotin as part of combination treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 13/2022. 69 p. ISBN 978-952-7299-43-2.

Keywords: Polatuzumab vedotin, diffuse large B-cell lymphoma, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone

This assessment concerns Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (pola-R-CHP) in adult patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. The effects of Pola-R-CHP in this indication have mainly been studied in one phase III randomised, placebo-controlled study (POLARIX), in which Pola-R-CHP was compared with the current standard combination treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP).

In the POLARIX study, at year 2, the percentage of patients whose disease had not progressed was 76.7% in the Pola-R-CHP arm and 70.2% in the R-CHOP arm. In both arms, the majority of patients (Pola-R-CHP 78.0% vs. R-CHOP 74.0%) achieved complete response. A subgroup analysis indicates that when compared to R-CHOP, Pola-R-CHP may not benefit IPI 2 patients or patients with a tumour > 7.5 cm in diameter. There were no statistically significant differences in the effects between the subgroups, however.

Nearly all patients in the POLARIX study were found to have an adverse event of some kind. Occurrence of severe febrile neutropenia and infections was higher in the Pola-R-CHP arm than in the R-CHOP arm. Occurrence of other adverse events was similar in both arms. Treatment-related adverse events were also observed as frequently in both arms.

Based on the cost-effectiveness analysis of the marketing authorisation holder, the incremental cost-effectiveness ratio of Pola-R-CHP is approximately EUR 36,000 per QALY for the entire population to be treated and EUR 8,100 per QALY for the IPI 3–5 subgroup. This difference is mainly due to the fact that the marketing authorisation holder estimated the treatment costs of the progressed disease in the subgroup to be higher than in the entire population. According to Fimea's assessment team, there are uncertainty factors associated with the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, most of which are related to survival modelling.

The cost of Pola-R-CHP is approximately EUR 61,000 per patient and the cost of the comparison treatment is approximately EUR 12,300. If Pola-R-CHP is assumed to completely replace the comparison treatment used as the current treatment, the budget impact is approximately MEUR 3.4–4.9 at list prices, when the annual number of patients in the IPI 3–5 subgroup is limited to 70–100 patients. The estimated budget impact for the entire population (IPI 2–5) is approximately MEUR 6.8–9.3 for 140–190 patients at list prices.

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

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DLBCL	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EFS	Elossaoloaika ilman tapahtumia (event free survival)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IPI	Syövän aggressiivisuuden ennusteen mittari (International Prognostic Index)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma
Arvioitava lääkehoito	Polatutsumabi-vedotiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni (pola-R-CHP)
Vertailuhoito	Rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni (R-CHOP)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Elossaoloaika ilman tapahtumia (EFS) Aika taudin etenemiseen (TTP) Hoitovaste Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Budjettivaikutukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL) on imusolujen syöpä. Se on yleisin non-Hodgkinin lymfoomista (NHL) kattaen 30 % kaikista NHL-tapauksista ja 80 % aggressiivisista lymfoomista (1). Suomessa todettiin vuosina 2014–2020 noin 600–700 uutta DLBCL-tapausta per vuosi, esimerkiksi vuonna 2020 uusia diagnooseja oli 660 ja tautiin kuolleita 270 henkilöä (2). Suurin osa tapauksista todetaan 65–74 ikävuoden välillä ja hieman yleisemmin miehillä kuin naisilla (12,8 vs. 10,9 tapausta per 100 000) (2).

Potilaista paranee ensilinjan hoidolla noin 60–70 % (noin 75 % alle 65-vuotiaista ja noin 46 % yli 65-vuotiaista) (3–5). Arviolta 10–15 % potilaista ei saa vastetta ensilinjan hoitoon ja 20–40 % tautitapauksista uusiutuu (3). Näille potilaille ensisijainen hoitovaihtoehto on autologinen kantasolusiirto. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan sovellu kantasolusiirtoon esimerkiksi korkean iän tai oheissairauksien vuoksi. Ensilinjan hoidon jälkeen uusiutuneen tai refraktorisen taudin ennuste on huono, usein alle kuusi kuukautta (3). Uudet immunologiset hoidot, kuten erityisesti CAR-T-soluhoito, ovat osoittautuneet merkittäväksi edistysaskeleeksi DLBCL:n hoidossa (6).

DLBCL muodostaa heterogeenisen tautiryhmän, jonka ennuste riippuu monista kliinisistä ja solubiologisista tekijöistä sekä potilaan iästä (7). Yleisimmin käytetään ns. IPI (International Prognostic Index) -luokittelua, joka perustuu viiteen kliiniseen riskitekijään:

- yli 60 vuoden ikään,
- kohonneeseen seerumin laktaattihydrogenaasipitoisuuteen,
- heikkoon suorituskykyyn (ECOG 2–4),
- Ann Arbor -luokkaan III–IV ja
- ektranodaalisten elinten lukumäärään (>1).

2.2 Hoitovaihtoehdot diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta maaliskuussa 2020 (7). Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut eurooppalaisen hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (8).

Suomen lymfoomaryhmän sekä ESMO:n hoitosuosituksen mukaan DLBCL:n ensilinjan hoidon tavoitteena on potilaan parantaminen (7,8). Hoidon pohjana molemmissa suosituksissa on immunokemoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito). Hoito mukautetaan DLBCL:n ennusteen (IPI-luokitus) mukaan. Tyypillinen hoidon toteutus on kuusi hoitosykliä rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää, minkä jälkeen annetaan vielä kaksi hoitosykliä rituksimabia monoterapiana.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitona on rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni (R-CHOP) -hoito (**taulukko 1**) kliinisen asiantuntijan näkemys perustuen.

2.3 Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito

Polatutsumabi-vedotiini on CD79b-kohdennettu vasta-ainelääkekonjugaatti. Se sisältää humanisoitua monoklonaalista immunoglobuliini G1 -vasta-ainetta ja mitotoisia estävää ainetta (monometyyliauristiini E eli MMAE). Monoklonaalinen vasta-aine sitoutuu CD79b-proteiiniin, jota ilmentävät plasmakloruja lukuun ottamatta kaikki normaalit B-solut ja pahanlaatuiset B-solut. DLBCL:sta 95 % ilmentää CD79b-proteiinia. Sitoutumisen jälkeen polatutsumabi-vedotiini siirtyy solun sisään. Vasta-aineosasta vapautuva MMAE tappaa jakautuvat solut estämällä solunjakautumisen ja indusoimalla apoptoosin. (9)

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (R-CHP) kanssa on tarkoitettu aiemmin hoitamattoma DLBCL:aa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon (9). Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen toukokuussa 2022 (10). Polatutsumabi-vedotiinilla on lisäksi myyntilupa vuonna 2020 myönnettylle käyttöaiheelle: yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin (BR) kanssa uusiutunutta/refraktorista DLBCL:aa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle. Aiemmasta käyttöaiheesta on julkaistu EUnetHTA-arviointiraportti (11) sekä Fimean arviointiraportti (12). Euroopan komissio on hyväksynyt polatutsumabi-vedotiinin DLCL:n hoitoon tarkoitettuna harvinaislääkkeeksi tammikuussa 2020 (10).

Valmisteyhteenvedon mukainen painoon perustuva suositeltu polatutsumabi-vedotiini-annos on 1,8 mg/kg infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein kuuden hoitosyklin ajan yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (R-CHP-hoidon) kanssa. Aloitusannos annetaan 90 minuutin kestoisena infuusiona, ja seuraavat annokset 30 minuutin infuusiona, mikäli potilas sietä edellistä annosta hyvin. Polatutsumabi-vedotiini, rituksimabi, syklofosfamidi ja doksorubisiini voidaan antaa hoitosyklin ensimmäisenä päivänä missä tahansa järjestyksessä prednisonin annon jälkeen. Prednisonia annetaan kunkin hoitosyklin 1.–5. päivänä. Hoitosykli 7 ja 8 koostuvat rituksimabimonoterapiasta. Ennen polatutsumabi-infuusiota potilaalle annetaan esilääkityksenä antihistamiinia ja kuumelääkitystä, jos esilääkitystä ei ole vielä annettu. Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoitoa jatketaan kuuden hoitosyklin ajan. Jos potilaalle kehittyy infuusioon liittyvä reaktio infuusion antonopeutta pitää hidastaa tai anto keskeyttää. Jos potilaalle ilmaantuu hengenvaarallinen reaktio infuusion anto pitää lopettaa heti pysyvästi. (9)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on valmistunut ainoastaan Saksassa ja Skotlannissa. Molemmassa arvioinneissa polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoitoa suositeltiin tämän arvioinnin kanssa yhtenevään indikaatioon.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (13) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö polatutsumabi-vedotiinin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin POLARIX-tutkimukseen. Yhteenveto POLARIX-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	POLARIX
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu ja placebo-kontrolloitu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03274492 EudraCT Number: 2017-002023-21 GO39942
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
Interventio	Polatutsumabi-vedotiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni + vinkristiiniplacebo (pola-R-CHP) (n = 440)
Vertailuhoidot	Vinkristiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni + polatutsumabi-vedotiiniplacebo (R-CHOP) (n = 439)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS _{eff}) PET-kuvauksella ja tietokonetomografialla varmistettu täydellinen hoitovaste (CR) Kokonaiselossaoloaika (OS)
Seuranta-ajan mediaani	Analyysi 28.6.2021: 28,2 kk
Lähteet	Analyysi 28.6.2021: Tilly ym. 2022 (14), EPAR (13) , myyntiluvan haltija

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (9.6.2022) hakutermein ("polatuzumab vedotin"[Supplementary Concept] OR "polatuzumab vedotin"[All Fields]) AND ("Diffuse large B cell lymphoma"[All Fields] OR "DLBCL"[All Fields]). Hakutuloksia löytyi 64 kpl, joista tunnistettiin yksi artikkeli (Tilly et al), joka kuvasi käyttöaiheen mukaista tutkimusta.

3.1.1 POLARIX-tutkimus

POLARIX-tutkimuksessa yhteensä 879 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan joko pola-R-CHP-yhdistelmähoitoa (n = 440) tai R-CHOP-yhdistelmähoitoa (n = 439). Satunnaistaminen stratifioitiin ennusteen mukaan (IPI-luokitus 2 vs. 3–5), ja sen mukaan oliko potilaalla bulkkituumori (on läpimitaltaan yli 7,5 cm kasvaimia vs. ei ole), ja maantieteellisen sijainnin mukaan (Länsi-Eurooppa, Yhdysvallat, Kanada ja Australia vs. Aasia vs. muu maailma). (13)

POLARIX-tutkimuksen potilasvirtaa on havainnollistettu **kuvioissa 1 ja 2** sekä annostelua **kuviossa 3**.

Potilaat

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat 18–80-vuotiaita, heillä oli CD20-positiivinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, he eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa lymfoomaan ja heillä oli ECOG-suorituskykyluokka 0–2 ja heidän IPI-riskipistemääränsä oli luokiteltu välille 2–5. Tärkeimmät poissulkemiskriteerit olivat aiempi hidaskasvuinen lymfooma, vasta-aihe jollekin R-CHOP:n komponenteista, aiempi antrasykliinihoito ja tunnettu levinneisyys keskushermostoon. (13)

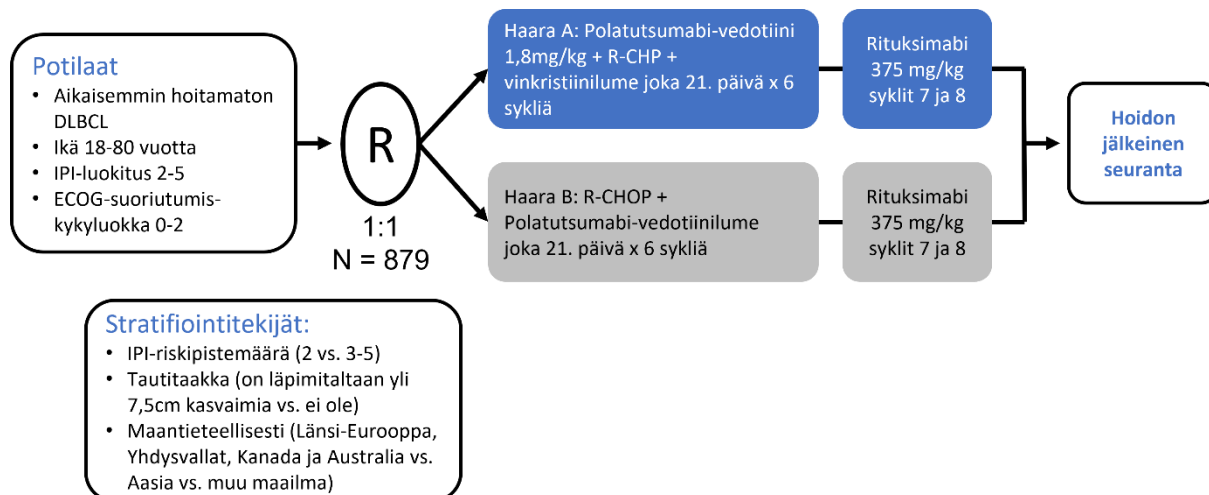
Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaaarojen välillä, ja ne kuvastivat keskimääräisen tai korkean riskin potilasjoukon ominaisuuksia; noin kolmanneksella potilaista oli ABC-alaryhmän tauti ja lähes kahdella kolmanneksella lähtötilanteen IPI oli 3–5. (13)

Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2** ja potilaspopulaation ominaispiirteistä **liitteessä 3**.

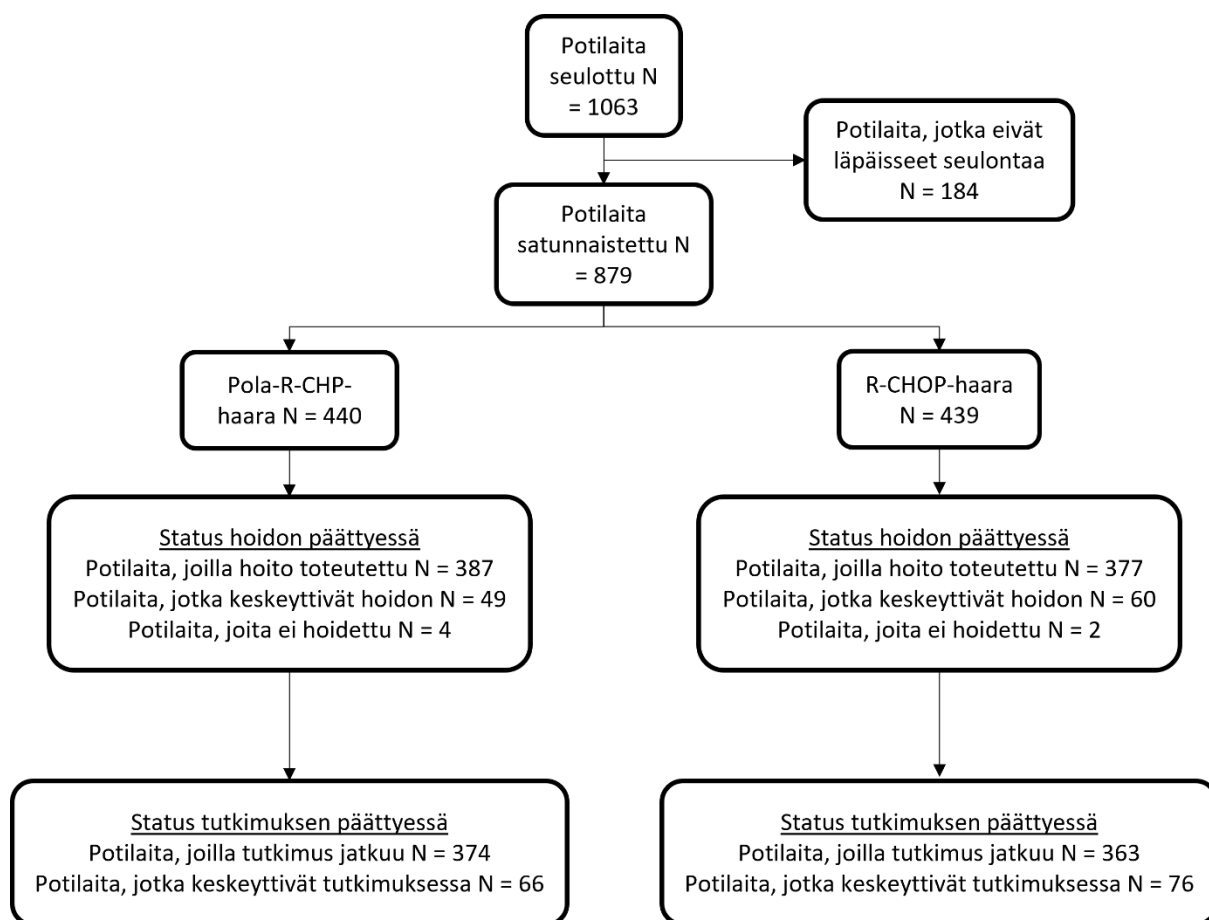
Interventio ja vertailuhoito

Interventoryhmän potilaat saivat kuusi 21 päivää kestävästä hoitosyklistä. He saivat kunkin hoitojakson ensimmäisenä päivänä polatutsumabi-vedotiinia 1,8 mg/kg, rituksimabia 375 mg/m², syklofosfamidia 750 mg/m², doksorubisiinia 50 mg/m² ja vinkristiiniinilumehoitoa laskimoinfuusiona (i.v.) ja prednisonia 100 mg päivässä suun kautta hoitojakson päivinä 1–5. Potilaat saivat yhteensä kuusi hoitosykliä. Rituksimabia annosteltiin monoterapiana 375 mg/m² laskimoinfuusiona (i.v.) hoitosykleissä seitsemän ja kahdeksan. (13)

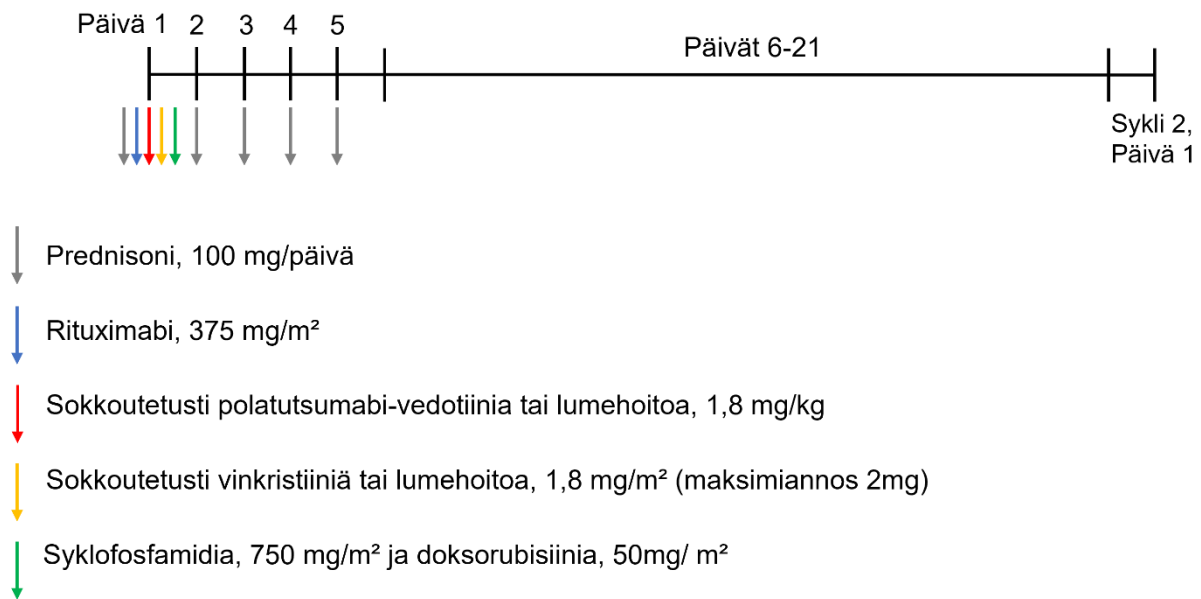
Vertailuryhmän potilaat saivat myös kuusi 21 päivää kestävästä hoitosyklistä. He saivat kunkin hoitojakson ensimmäisenä päivänä vinkristiiniä 1,4 mg/m² (maksimissaan 2 mg/annos), rituksimabia 375 mg/m², syklofosfamidia 750 mg/m², doksorubisiinia 50 mg/m² ja polatutsumabi-vedotiiniinilumehoitoa laskimoinfuusiona (i.v.) ja prednisonia 100 mg päivässä suun kautta hoitojakson päivinä 1–5. Potilaat saivat yhteensä kuusi hoitosykliä. Rituksimabia annosteltiin monoterapiana 375 mg/m² laskimoinfuusiona (i.v.) hoitosykleissä seitsemän ja kahdeksan. (13)



Kuvio 1. POLARIX-tutkimuksen potilasvirta (13, s. 59).



Kuvio 2. POLARIX-tutkimuksen potilasvirta (13, s. 76).



Kuvio 3. POLARIX-tutkimuksen hoitojen annostelu (13, s. 60).

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoitohaarassa potilaille annettujen hoitosyklien mediaani oli kuusi (vaihteluväli 1–6), mikä tarkoitti että hoidon keston mediaani oli 3,5 kuukautta. Polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoitohaarassa potilaiden saama keskimääräinen kumulatiivinen annos polatutsumabi-vedotiinia oli 774,5 mg (keskihajonta 228,9 mg). (13)

Vertailuhoitohaarassa potilaille annettujen vinkristiinihoitosyklien mediaani oli kuusi (vaihteluväli 1–6), mikä tarkoitti että hoidon keston mediaani oli 3,5 kuukautta. Vertailuhoitohaarassa potilaiden saama keskimääräinen kumulatiivinen annos vinkristiiniä oli 11,2 mg (keskihajonta 2,1 mg). (13)

Kummassakin hoitohaarassa potilaille annettujen rituksimabihoitosyklien mediaani oli kahdeksan (vaihteluväli 1-8), mikä tarkoitti että hoidon keston mediaani kummassakin hoitohaarassa oli 4,9 kuukautta. Yhteensä 89,2 % potilaista polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoitohaarassa ja 86,3 % potilaista vertailuhoitohaarassa sai kahdeksan hoitosykliä rituksimabia. (13)

Kaikista POLARIX-tutkimukseen osallistuneista potilaista reilu neljännes sai jatkohoitoa siten, että pola-R-CHP-haarassa jatkohoitoa saaneiden osuus oli pienempi (22,5 % vs. 30,3 %) vertailuhoitoaaraan nähden (**taulukko 3**).

Taulukko 3. POLARIX-tutkimukseen osallistuneille annetut jatkohoidot eri tutkimushaaroittain (13, taulukko 19).

	pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 440)	Yhteensä (n = 879)
Ainakin yksi jatkohoito, n (%)	99 (22,5)	133 (30,3)	232 (26,4)
Jatkohoitosten määrä yhteensä, n	179	290	469
Ainakin yksi jatkohoito ennen taudin etenemistä, n (%)	7 (1,6)	16 (3,6)	23 (2,6)
Ainakin yksi jatkohoito taudin etenemisen jälkeen, n (%)	64 (14,5)	93 (21,2)	157 (17,9)
Ainakin yksi jatkohoito ilman todettua taudin etenemistä, n (%)	29 (6,6)	31 (7,1)	60 (6,8)
Radioterapia			
Ainakin yksi hoito, n (%)	41 (9,3)	57 (13,0)	98 (11,1)
Hoitosten määrä, n	42	73	115
Etukäteen suunniteltujen hoitosten määrä, n (%)	11 (2,5)	18 (4,1)	29 (3,3)
Etukäteen suunnittelemattomien hoitosten määrä, n (%)	30 (6,8)	39 (8,9)	69 (7,8)
Systeeminen terapia			
Ainakin yksi hoito, n (%)	75 (17,0)	103 (23,5)	178 (20,3)
Hoitosten määrä, n	137	217	354
Kantasolusiirron saaneiden potilaiden määrä, n (%)	17 (3,9)	31 (7,1)	48 (5,5)
• Autologinen siirre, n (%)	17 (3,9)	30 (6,8)	47 (5,3)
• Allogeeninen siirre, n (%)	0	1 (0,2)	1 (0,1)
CAR-T-hoidon saaneiden potilaiden määrä, n (%)	9 (2,0)	16 (3,6)	25 (2,8)

Lopputulospaikkajut

POLARIX-tutkimuksen ensisijainen vaikuttavuusmittari oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ITT-populaatiossa. (13)

Tutkimuksen toissijaiset vaikuttavuusmittarit olivat tapahtumavapaa elossaoloaika, PET-kuvauksella ja tietokonetomografialla varmistettu täydellinen hoitovaste ja kokonaiselossaoloaika. (13)

3.2 Polatutsumabi-vedotiini-yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan POLARIX-tutkimuksen tuloksia primäärianalyysiajankohdasta eli 12 viikon seurannan jälkeen (data cut-off 28.6.2021) (**taulukko 4**).

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä POLARIX-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 28.6.2021) (13).

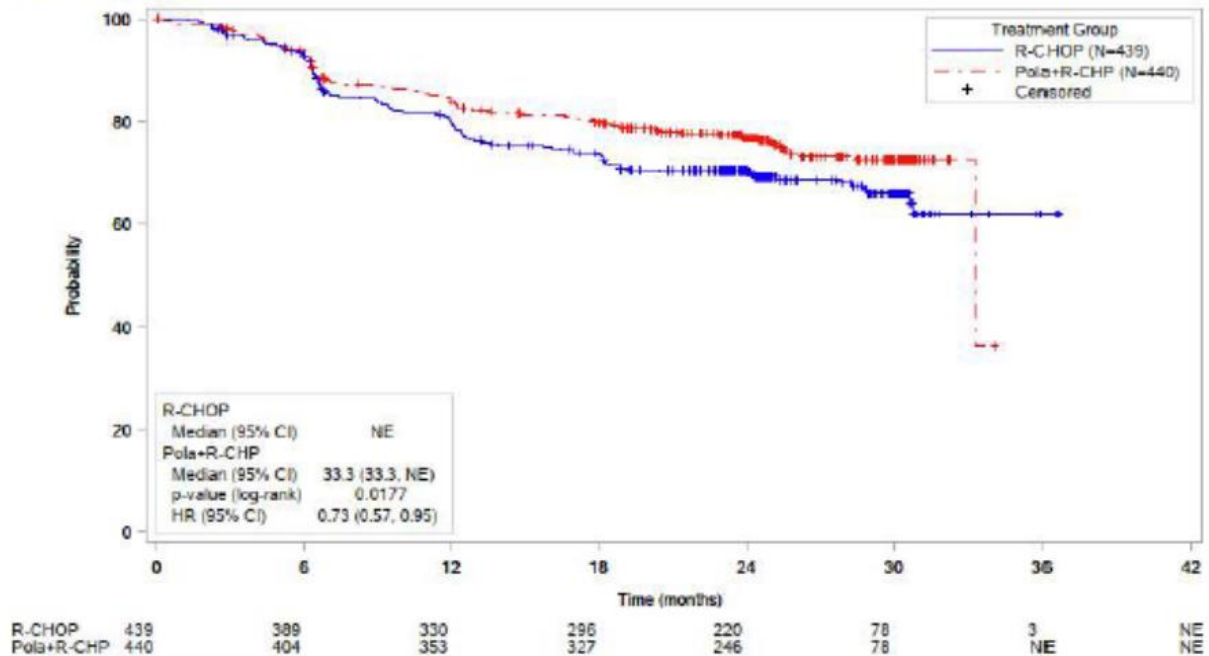
	Pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 439)
Ensisijainen päätetapahtuma: Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)		
PFS-tapahtumia, n (%)	107 (24,3)	134 (30,5)
• HR (95 % LV)	0,73 (0,57-0,95)	
PFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	33,3	ei arvioitavissa
6 kuukauden PFS-osuus, n (%)	404 (93,8)	389 (92,7)
12 kuukauden PFS-osuus, n (%)	353 (83,9)	330 (79,8)
18 kuukauden PFS-osuus, n (%)	327 (79,8)	296 (73,5)
24 kuukauden PFS-osuus, n (%)	246 (76,7)	220 (70,2)
30 kuukauden PFS-osuus, n (%)	78 (72,4)	78 (65,9)
36 kuukauden PFS-osuus, n (%)	ei arvioitavissa	3 (61,8)
Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat		
Elossaoloaika ilman tapahtumia (EFS): potilaita, joilla oli tapahtuma, n (%)	112 (25,5)	138 (31,4)
• HR (95 % LV)	0,75 (0,58-0,96)	
Objektiivinen hoitovaste		
• täydellinen vaste, n (%), (95 % LV)	343 (78,0) (73,8-81,7)	325 (74,0) (69,7-78,1)
• osittainen vaste, n (%)	33 (7,5)	43 (9,8)
Kokonaiselossaolo (OS): potilaita, n (%)	387 (88,0)	382 (87,0)
• HR (95 % LV)	0,94 (0,65-1,37)	

3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

POLARIX-tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Pola-R-CHP-hoidolla saavutettiin 27 % alhaisempi taudin etenemisen, relapsin tai kuoleman riski (stratifioitu riskisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,57–0,95) vertailuhoitoon R-CHOP verrattuna (**kuvio 4**). Kahden vuoden kohdalla PFS-

osuus oli pola-R-CHP-haarassa 76,7 % (95 %:n LV 72,7–80,8), kun taas R-CHOP-haarassa se oli 70,2 % (95 %:n LV 65,8–74,6).

Kaplan-Meier Plot of PFS (by INV), Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO39942



Kuvio 4. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja POLARIX-tutkimuksen pääanalysista (28.6.2021) (13, kuvio 20).

3.2.2 Eloosaolo ilman tapahtumia (EFS_{eff})

Tutkijat määrittivät elossaolon ilman tapahtumia ajaksi satunnaistamispäivämäärästä minkä tahansa seuraavista varhaisimpaan ilmaantumiseen: sairauden eteneminen/uusiutuminen; mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema; tutkijan määrittelemä syy (muu kuin sairauden eteneminen/uusiutuminen), joka johti tutkimussuunnitelmassa mainitsemattoman lymfoomahoidon aloittamiseen; jos hoidon päättymisen jälkeen otettiin kudосnäyte ja siinä oli nähtävissä jäännöstitä riippumatta siitä, aloitettiin tutkimussuunnitelmassa mainitsematon lymfoomahoito vai ei. Pola-R-CHP-ryhmässä tapahtuma oli 112 potilaalla (25,5 %) ja R-CHOP-ryhmässä 138 potilaalla (31,4 %); riskiteheyssuhde (HR): 0,75 (95 % LV 0,58; 0,96).

3.2.3 Hoitovaste, täydellisen vasteen osuus

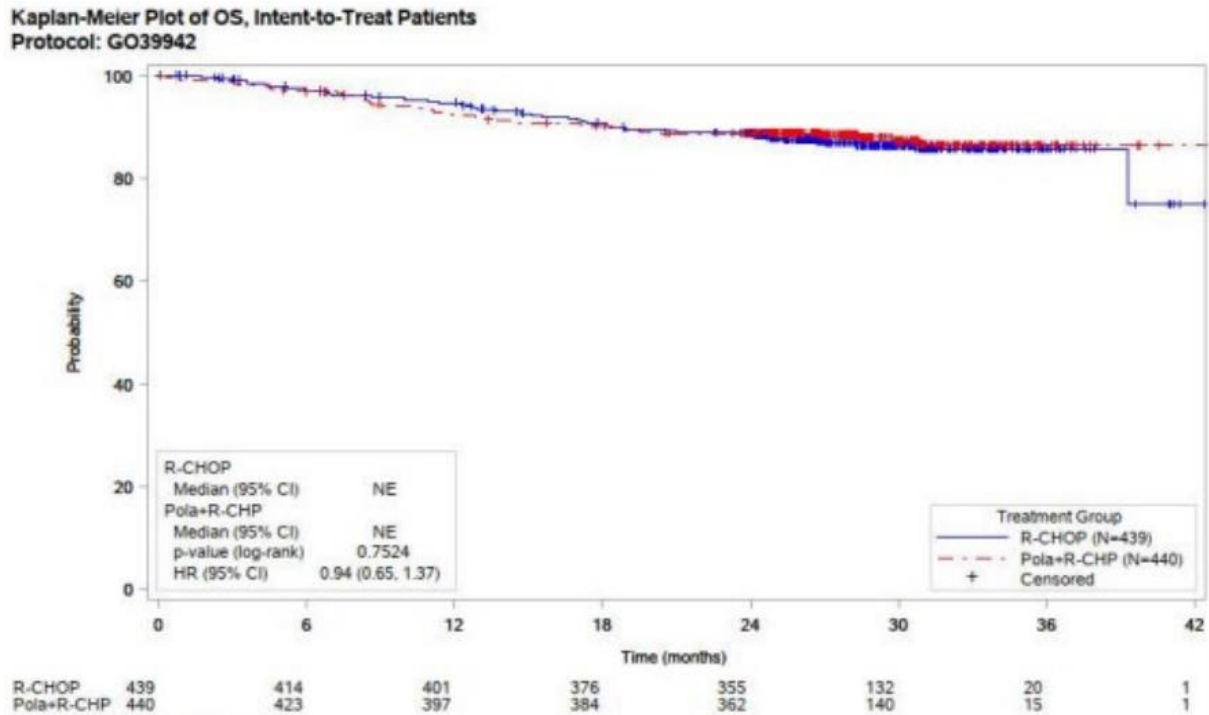
Riippumaton arviointiryhmä arvioi PET-CT:llä määritetyn täydellisten vasteiden osuuden, joka oli Pola-R-CHP-ryhmässä 343 (78 %) ja R-CHOP -ryhmässä 325 (74 %). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0.16$).

3.2.4 Hoitovaste, osittaisen vasteen osuus

Riippumaton arviointiryhmä arvioi PET-CT:llä määritetyn osittaisten vasteiden osuuden, joka oli Pola-R-CHP-ryhmässä 33 (7,5 %) ja R-CHOP -ryhmässä 43 (9,8 %).

3.2.5 Kokonaiselossaoloaika (OS)

Mediaani OS-aikaa ei ole saavutettu (**kuvio 5**). Kummassakin tutkimushaarassa raportointiin vähän kuolemia tutkimuksen aikana: 53 (12 %) pola-R-CHP-haarassa ja 57 (13 %) R-CHOP-haarassa. Ero kokonaiselossaoloajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevä, koska analyysiajankohtana kummassakaan hoitohaarassa ei ollut vielä tarpeeksi tapahtumia eikä tutkimusta oltu suunniteltu osoittamaan etua OS-ajassa.



Kuvio 5. Elossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja POLARIX-tutkimuksen pääanalyysistä (28.6.2021) (13, kuvio 22).

3.2.6 Elämänlaatu

Tutkimuksessa mitattiin terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) potilaiden raportointiin tautiin ja hoitoon liittyviin oireisiin perustuvalla FACTLym LymS- ja EORTC QLQ-C30-mittareilla. Vastausprosentti jokaisessa kyselyn aikapisteessä oli vähintään 80 %. Molemmissa tutkimushaaroissa havaittiin kliinisesti merkittävää parantumista fyysisessä toimintakyvyssä (vähintään seitsemän pisteen parantuminen EORTC QLQ-C30-mittarilla), väsymyksessä (vähintään yhdeksän pisteen parantuminen EORTC QLQ-C30-mittarilla) ja lymfooman oireissa (vähintään kolmen pisteen kasvu FACT-Lym LymS -mittarilla). Pola-R-CHP-haaran potilaista hieman suurempi osuus raportoi paranemista toimintakyvyssä (42,4 % vs. 39,6 %) sekä väsymyksessä (74,8 % vs. 68,2 %) vertailuhoitoon nähden. Lymfooman oireissa ei havaittu merkittäviä eroja tutkimushaarojen välillä. (13)

3.3 Alaryhmäanalyysit

POLARIX-tutkimuksen yhteydessä tehtiin post-hoc –alaryhmäanalyysijä potilaiden iän, IPI-luokituksen ja sen mukaan mistä solusta DLBCL on saanut alkunsa (GCB, ABC, luokittelematon, tai ei tiedossa). Vaikutuksissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja yhdessäkään tutkitussa alaryhmässä. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin viitteitä siitä, että pola-R-CHP-hoidosta ei ole ehkä hyötyä R-CHOP-hoitoon verrattuna IPI 2 potilailla tai potilailla, joilla on läpimitaltaan yli 7,5 cm kasvain. IPI 0–1 -potilaat eivät olleet osana tutkittavaa potilaspopulaatiota. Alaryhmäanalyysien tulokset on koottu **liitteeseen 4**.

3.4 Turvallisuus

POLARIX-tutkimuksessa neutropenia, mukaan lukien kuumeinen neutropenia, anemia ja trombosytopenia, olivat kaikki erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittavaikutuksia. POLARIX-tutkimuksessa neutropeniatapahtumien (mukaan lukien kuumeinen neutropenia) ilmaantuvuus oli vertailukelpoinen molemmissa hoitoryhmissä, eli 46,0 % pola-R-CHP-ryhmässä ja 42,7 % R-CHOP-ryhmässä mutta vakavampia neutropeniatapahtumia raportoitiin pola-R-CHP-haarassa 11,5 %, kun taas R-CHOP-haarassa niitä oli 8,4 %, mikä johtui pääasiassa vakavan kuumeisen neutropenian suuremmasta esiintyvyydestä pola-R-CHP-haarassa (9,9 %). Anemiatapahtumien ilmaantuvuus oli vertailukelpoinen kahdessa POLARIX-hoitohaarassa (28,7 % pola-R-CHP-haarassa ja 26,9 % R-CHOP-haarassa), mutta asteen 3–4 tapahtumia raportoitiin useammin pola-R-CHP-ryhmässä kuin R-CHOP -ryhmässä (12,0 % vs. 8,7 %). Trombosytopenian ilmaantuvuus oli samanlainen pola-R-CHP- ja R-CHOP-haaroissa, eli 13,3 % ja 13,2 %. (13)

Polatutsumabivedotiinihoidon yhteydessä on odotettavissa infektioita. Pivotaalitutkimuksessa infektiotapahtumien kokonaismäärä, sekä asteen 3–4 infektioiden ja vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi pola-R-CHP-haarassa kuin R-CHOP-haarassa (49,7 % vs. 42,7 %, 14,0 % vs. 11,2 % ja 14,0 % vs. 10,3 %). Suurin osa kuolemaan johtavista haittavaikutuksista molemmissa haaroissa johtui infektiosta tai infektiokomplikaatioista. Asteen 5 infektioiden osuus oli vertailukelpoinen molemmissa hoitoryhmissä (1,1 % pola-R-CHP:ssä ja 1,4 % R-CHOP:ssa). Keuhkokuume oli eniten raportoitu haittavaikutus asteen 5 infektioiden joukossa (neljä potilasta pola-R-CHP-haarassa, kolme potilasta R-CHOP-haarassa) ja muut asteen 5 infektiot haittavaikutukset olivat septinen sokki ja sepsis. Opportunististen infektioiden ilmaantuvuus oli korkeampi pola-R-CHP:ssä kuin R-CHOP:ssa. (13)

Perifeeristä neuropatiaa (PN) raportoitiin yleisesti POLARIX-tutkimuksen molemmissa hoitohaaroissa samankaltaisesti (52,9 % pola-R-CHP:ssä ja 53,9 % R-CHOP:ssa), ja suurin osa PN-tapauksista oli matala-asteista. Yksikään PN ei ollut kuolemaan johtava ja kaksi PN-tapausta oli vakavia (yksi kummassakin hoitohaarassa). Mediaaniaika perifeerisen neuropatian ilmaantumiseen oli pola-R-CHP-haarassa 2,3 kuukautta ja R-CHOP –haarassa 1,9 kuukautta; mediaaniaika perifeerisen neuropatian häviämiseen oli Pola-R-CHP –haarassa neljä kuukautta ja R-CHOP-haarassa 4,6 kuukautta. Polivy-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä perifeerinen neuropatia johti harvemmin annosvähennyksiin kuin vinkristiiniä saaneiden ryhmässä (4,4 % vs. 8,0 %). (13)

Vaikka kuumeisen neutropenian esiintyvyys oli suurempaa Pola-R-CHP –haaran potilailla kuin R-CHOP –haaran potilailla (14,3 % vs. 8,0 %), se ei johtanut suurempaan määrään

infektioiden ilmaantuvuudessa tai hoidon keskeytyksissä, ja oli esiintyvyydeltään samankaltaista kuin aiemmissa R-CHOP-tutkimuksissa (9,0 - 15,2 %) (15–17). Yleisimmin raportoidut PN-tapahtumat pola-R-CHP- ja R-CHOP-haaroissa olivat perifeerinen neuropatia (24,1 % ja 22,6 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (19,5 % ja 21,5 %), parestesia (6,7 % ja 4,6 %), hypoestesia (3,7 % ja 3,2 %), polyneuropatia (1,4 % ja 2,5 %) ja perifeerinen motorinen neuropatia (0,7 % ja 2,3 %). (13)

Turvallisuuteen liittyvät huomiot Fimean klinisen asiantuntijan mukaan ovat sekä jonkun verran lisääntynyt infektioriski että neutropeniariski Pola-R-CHP –haaran potilailla; toisaalta kyseisiin riskeihin on varauduttava myös R-CHOP-hoidon yhteydessä. Polatutsumabi-vedotiinin antaminen potilaille vinkristiinin sijaan ei lisännyt riskiä perifeeriselle neuropatialle, mikä on tärkeä asia, koska PN:sta voi joillekin potilaille muodostua pitkäkestoinen (jopa pysyvä) ongelma.

Taulukko 5. Yhteenveto POLARIX-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (13, taulukko 27).

	Pola-R-CHP (n = 435) n (% potilaista)	R-CHOP (n = 438) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat		
Vähintään yksi haittatapahtuma	426 (97,9)	431 (98,4)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	13 (3,0)	10 (2,3)
Asteen 3-5 haittatapahtuma	264 (60,7)	262 (59,8)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	148 (34,0)	134 (30,6)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat		
Annostelun keskeyttämiseen liittyvä haittatapahtuma		
Mihin tahansa tutkimuslääkkeeseen liittyvä	27 (6,2)	29 (6,6)
Polivyyn/vinkristiiniin liittyvä	19 (4,4)	22 (5,0)
Minkä tahansa tutkimuslääkkeen annosvähennykseen liittyvä haittatapahtuma	40 (9,2)	57 (13,0)

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

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): 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 6. Yleisimmät haittatapahtumat POLARIX-tutkimuksessa (13).

Yleisimmät haittatapahtumat	Pola-R-CHP (n = 435) n (% potilaista)		R-CHOP (n = 438) n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
Ruoansulatuselimistö				
Pahoinvointi	181 (41.6)	5 (1.1)†	161 (36.8)	2 (0.5)
Oksentelu	65 (14.9)	5 (1.1)†	63 (14.4)	3 (0.7)
Ripuli	134 (30.8)	17 (3.9)	88 (20.1)	8 (1.8)
Ummetus	125 (28.7)	5 (1.1)†	127 (29.0)	1 (0.2)
Veri ja imukudos				
Anemia	125 (28.7)	52 (12.0)	114 (26.0)	37 (8.4)
Neutropenia	134 (30.8)	123 (28.3)	143 (32.6)	135 (30.8)
Kuumeinen neutropenia*	62 (14.3)	60 (13.8)	35 (8.0)	35 (8.0)
Hermosto				
Perifeerinen neuropatia‡	230 (52.9)	7 (1.6)§	236 (53.9)	5 (1.1)
Päänsärky	56 (12.9)	1 (0.2)§	57 (13.0)	4 (0.9)
Makuaistin heikkeneminen	49 (11.3)	0§	57 (13.0)	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Uupumus	112 (25.7)	4 (0.9)§	116 (26.5)	11 (2.5)
Kuume	68 (15.6)	6 (1.4)§	55 (12.6)	0
Astenia	53 (12.2)	7 (1.6)§	53 (12.1)	2 (0.5)
Iho ja ihonalainen kudos				
Alopesia	106 (24.4)	0§	105 (24.0)	1 (0.2)

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

†Ripulia lukuunottamatta ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia vaikeusasteeltaan 3-4 nähtiin alle 2 %:lla potilaista Pola-R-CHP -haarassa.

*Tutkimuksessa vaadittiin granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (G-CSF) antamista ensimmäisen kuuden hoitosyklin aikana profylaktisesti neutropenian esihoitona. G-CSF –profylaksiaa annettiin R-CHOP –haarassa 93,2 %:lle ja Pola-R-CHP -haarassa 90,1 %:lle potilaista.

‡Perifeerinen neuropatia käsittää mm. seuraavat luokat: perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, polyneuropatia, hypestesia, hyperestesia, parestesia, dysestesia, neuropaattinen kipu, polttava tunne, lihasheikkous ja kävelyn häiriöt.

§ Hermoston ja ihon haittavaikutuksia sekä yleisoireita vaikeusasteeltaan 3-4 nähtiin alle 2 %:lla potilaista Polivy+R-CHP -haarassa.

3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoidon tehosta aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 5**. Tietokannasta tunnistettiin useita meneillään olevia tutkimuksia polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoidon tehosta aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa, joissa polatutsumabi-vedotiini oli mukana hoitovaihtoehtoisissa.

Meneillään olevista tutkimuksista yksi käsittelee POLARIX-tutkimuksen kanssa yhteneväisen polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoidon vaikuttavuutta samaan indikaatioon mutta iäkkäillä potilailla (NCT04332822). Kaikissa muissa tutkimuksissa on mukana myös muita lääkkeitä tai tutkimuspopulaatio on hieman erilainen, esimerkiksi niin, että potilailla on aiemmin hoitamattoman sijaan hoitoon reagoimaton tai relapoitunut diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma tai follikulaarinen lymfooma. Näin ollen tähän arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole odotettavissa merkittävää uutta tietoa.

3.6 Pohdinta

Tulokset polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoidon vaikutuksista aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa perustuvat pääosin faasin 3 tutkimukseen (POLARIX). Tutkimuksen päätulosmuuttuja oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). PFS-osuus oli arvioitavalla pola-R-CHP-hoidolla hieman R-CHOP-vertailuhoitoa suurempi vuoden (83,9 % vs. 79,8 %) ja kahden vuoden (76,7 % vs. 70,2 %) seurannan jälkeen. Pola-R-CHP-hoidolla saavutettiin 27 % alhaisempi riski taudin etenemisen, relapsin tai kuoleman riski kuin R-CHOP-hoidolla.

Tutkimuksen toissijaiset vaikuttavuusmittarit olivat tapahtumavapaa elossaoloaika, hoitovaste ja kokonaiselossaoloaika. Tutkijat määrittivät elossaolon ilman tapahtumia ajaksi satunnaistamispäivämäärästä minkä tahansa seuraavista varhaisimpaan ilmaantumiseen: sairauden eteneminen/uusiutuminen; mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema; tutkijan määrittelemä syy (muu kuin sairauden eteneminen/uusiutuminen), joka johti tutkimussuunnitelmassa mainitsemattoman lymfoomahoidon aloittamiseen; jos hoidon päättymisen jälkeen otettiin kudoksenäyte ja siinä oli nähtävissä jäännöstitäisiä riippumatta siitä, aloitettiin tutkimussuunnitelmassa mainitsematon lymfoomahoito vai ei. Pola-R-CHP – hoidolla saavutettiin 25 % alhaisempi riski saada jokin tällainen tapahtuma R-CHOP-hoitoon verrattuna. Täydellisen ja osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuuksissa ei ollut merkitsevää eroa verrattujen hoitojen välillä. Kokonaiselossaoloajan suhteen hoitohaarojen välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä, koska analyysiajankohtana kummassakaan hoitohaarassa ei ollut vielä tarpeeksi tapahtumia.

POLARIX-tutkimuksen perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät polatutsumabi-vedotiiniyhdistelmähoidosta muita enemmän. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin viitteitä siitä, että pola-R-CHP-hoidosta ei ehkä ole hyötyä R-CHOP-hoitoon verrattuna IPI 2 potilailla tai potilailla, joilla on läpimitaltaan yli 7,5 cm kasvain. Tulokset perustuvat kuitenkin jälkikäteen tehtyihin alaryhmäanalyysiin, minkä vuoksi niihin tulee suhtautua varauksin. Mikäli hoitoa harkitaan rajattavan käyttöaihetta suppeampaan potilasjoukkoon, niin näiden tekijöiden roolia voidaan pohtia.

Lähes kaikilla POLARIX-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haattatapahtuma. Vakavan kuumeisen neutropenian esiintyvyys ja infektioiden määrä oli suurempi pola-R-CHP-haarassa kuin R-CHOP-haarassa. Muiden haattatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen kummassakin haarassa. Samoin hoitoon liittyviä haattatapahtumia havaittiin yhtä usein kummassakin haarassa.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan pola-R-CHP-hoitoa saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli pidempi verrattuna R-CHOP-hoitoa saaneisiin potilaisiin. Lisäksi R-CHOP-hoidon jälkeisessä relapsissa käytettiin enemmän autologista kantasolusiirtoa ja CAR-T-hoitoa. OS-etua tämä tutkimus ei toistaiseksi ole osoittanut. Toisaalta tutkimusta ei ollut suunniteltu osoittamaan ko. eroa ja relapsin jälkeiset, tehokkaat hoidot tekisivät ehkä OS-edun muutenkin hankalaksi osoittaa.

Turvallisuuteen liittyvät huomiot Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ovat sekä jonkun verran lisääntynyt infektioriski että neutropeniariski Pola-R-CHP –haaran potilailla; toisaalta kyseisiin riskeihin on varauduttava myös R-CHOP-hoidon yhteydessä. Polatutsumabi-vedotiinin antaminen potilaille vinkristiinin sijaan ei lisännyt riskiä perifeeriselle neuropatialle, mikä on tärkeä asia, koska PN:sta voi joillekin potilaille muodostua pitkäkestoinen tai jopa pysyvä ongelma.

Meneillään on useita polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoitoihin liittyviä tutkimuksia, joiden avulla saadaan lisänäyttöä DLBCL:n hoidosta. Tutkimusten käyttöaiheet kuitenkin eroavat tässä arvioinnissa kohteena olevasta käyttöaiheesta. Myyntiluvan haltija on kuitenkin luvannut toimittaa EMA:lle POLARIX-tutkimuksen päivitettyt kokonaiselossaoloajan tulokset myyntiluvan myöntämisen jälkeen vuoden 2022 viimeisellä neljänneksellä polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon pitkäaikaisten teho- ja turvallisuusvaikutusten arvioimiseksi ensilinjan DLBCL:ssa.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellukseen sekä raporttiin, jossa polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoitoa verrataan nykyiseen R-CHOP-standardihoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**.

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin arvioinnin rajauksesta ja käytetyistä menetelmistä.

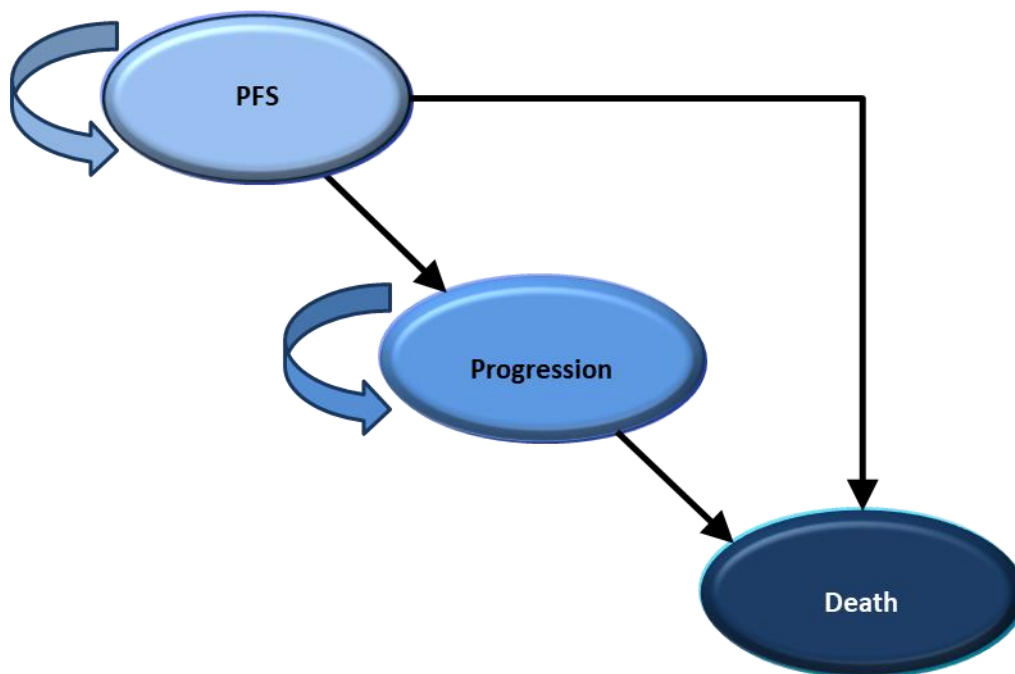
Arvioinnin raja	
Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluihin B-solulymfoma. Potilaiden ominaispiirteet (POLARIX-tutkimukseen perustuen): - Ikä hoidon alkaessa: 63 vuotta - Potilaan paino: 75,9 kg - Potilaan pituus: 168,0 cm - Kehon pinta-ala: 1,86 m² - Miesten osuus: 53,8 %
Arvioitava lääkehoito	Polatutsumabi-vedotiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni (pola-R-CHP)
Vertailuhoito	Rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni (R-CHOP)
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatu-painotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	60 vuotta
Syklin pituus	1 viikko
Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmä-hoidon tulosten ekstrapolointi	POLARIX-tutkimuksen tuloksiin sovitettut jakaumat
Vertailuhoidon tulosten ekstrapolointi	POLARIX-tutkimuksen tuloksiin sovitettut jakaumat
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen, deterministinen
Alaryhmäanalyysit	IPI 3–5

4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) (**kuvio 6**). Potilaat aloittavat tilasta, jossa tauti ei ole edennyt (progression free state, PFS), josta he siirtyvät tilaan ”edennyt tauti” (Progression) tai tilaan ”kuolema” (Death). Potilaiden siirtymää tilaan ”kuolema” mallinnettiin POLARIX-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) koskevien tulosten pohjalta ja tilaan ”edennyt tauti” vastaavasti taudin etenemistä edeltävää elossaoloaika (progression free survival, PFS) koskevien tulosten pohjalta.

Mallin aikahorisontti perusanalyysissä oli 60 vuotta, minkä oletettiin riittävän kattamaan kaikki mallissa kertyvät relevantit kustannukset ja terveyshyödyt. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin perusanalyysissä kolmen prosentin korkokannalla.

Mallinnuksessa käytettiin ns. mixture-cure-lähestymistapaa, jossa oletettiin osan potilaista parantuvan lääkehoidon seurauksena kokonaan. Kirjallisuuden (5) ja myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvioon perustuen mallissa parantuneeksi katsottiin potilas, jonka tauti ei ollut edennyt kahteen vuoteen. Parantuneiden osuus estimoitiin mallissa elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) -dataan perustuvan ekstrapoloinnin yhteydessä, ja mallin sovitteilla se oli välillä 71–76 % pola-R-CHP-haarassa ja 60–70 % R-CHOP-haarassa. Estimoitua parantuneiden osuutta hyödynnettiin kokonaiselossaoloajan arvioinnissa. Parantuneiden potilaiden kuolleisuuden oletettiin noudattavan vastaavanikäisen ja -sukupuolisen taustapopulaation kuolleisuutta.



Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne.

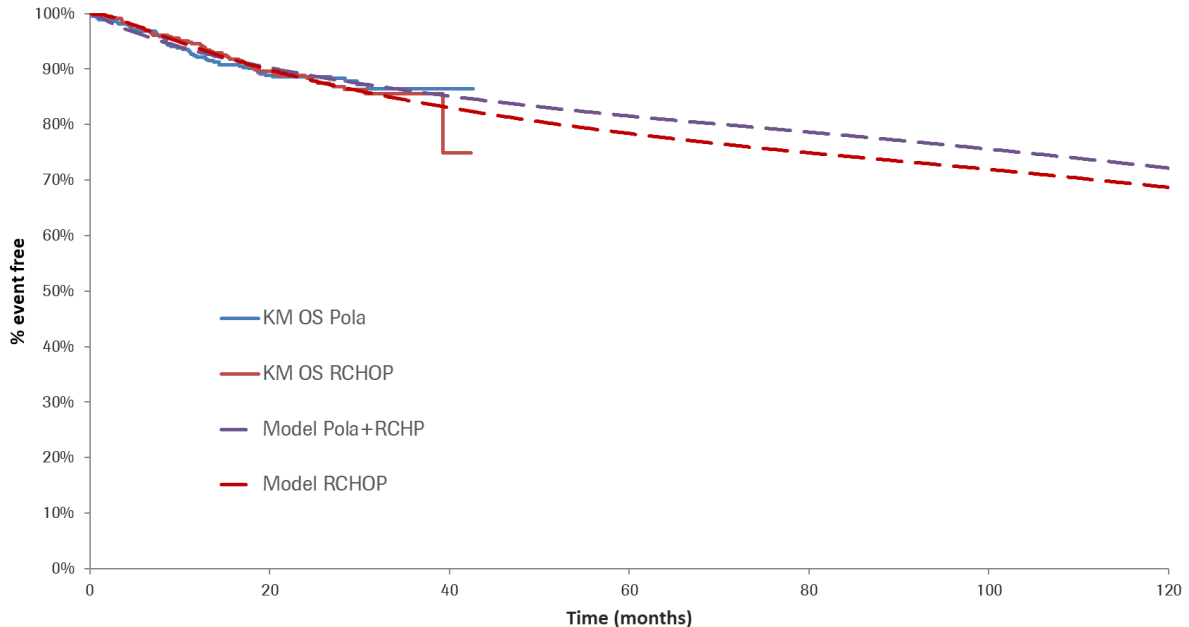
4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu POLARIX-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin kummallekin hoitohaaralle erikseen sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun ja tilastollisten kriteerien perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). Lisäksi ekstrapoloinnin uskottavuutta arvioitiin visuaalisesti ja ulkopuolisen datan perusteella.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika koskevat tulokset saatiin POLARIX-tutkimuksesta. Seurannan perusteella 12 % pola-R-CHP ja 13 % R-CHOP-potilaista oli kuollut (data cut-off kesäkuu 2021) ITT-populaatiossa.

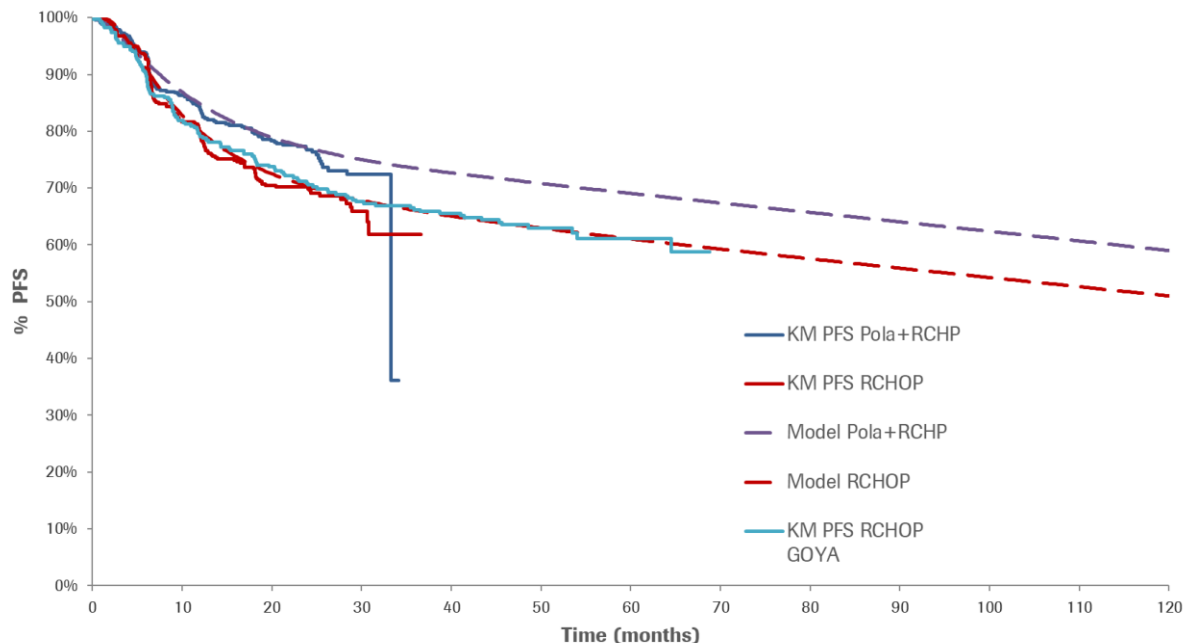
Kokonaiselossaoloajan käyrää ekstrapoloitiin mixture-cure-mallin avulla molemmissa hoitohaaroissa. POLARIX-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin useita parametrisia jakaumia. Näistä statistisesti ja visuaalisesti parhain sovitus molemmille vertailuhaaroille saatiin yleistetyllä gammajakaumalla (**kuvio 7**).



Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt kokonaiselossaoloaika-kuvaavat ekstrapolaatiokäyrät ITT-populaatiolle yleistetyllä gammajakaumalla.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä saatiin POLARIX-tutkimuksesta. Viimeisimmällä tarkasteluhetkellä (data cut-off kesäkuu 2021, seuranta-ajan mediaani 28,2 kuukautta) pola-R-CHP-haarassa 24 %:lla ja R-CHOP-haarassa 31 % tauti oli edennyt tai potilas kuollut. Taudin etenemistä R-CHOP-haarassa verrattiin GOYA-tutkimuksen (18) R-CHOP-haaraan, jossa oli pidempi seuranta-aika (5 vuotta). GOYA-tutkimuksessa viiden vuoden PFS-osuus R-CHOP-haarassa oli 62,6 % (18), minkä perusteella kahden vuoden jälkeen tapahtuvat relapsit ovat harvinaisia. POLARIX-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin useita parametrisia jakaumia. Yleistetyllä gammajakaumalla arvioitiin saatavan parhain sovitus (**kuvio 8**). Myyntiluvan haltijan mukaan jakauma antoi parhaan sovitteen ulkopuolisen datan validoinnissa.



Kuvio 8. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät yleistetyllä gammajakaumalla.

4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin kaikki astetta kolme suuremmat haittatapahtumat, joita POLARIX-tutkimuksessa ilmeni vähintään 2 %:lla potilaista kummassa tahansa hoitohaarassa. Haittatapahtumat ja niiden esiintymisen todennäköisyydet on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.

Haittatapahtumat huomioitiin kustannusten ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta mallin ensimmäisessä hoitosykliä yhden kerran ajanhetkenä 0.

4.1.4 Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin POLARIX-tutkimuksessa potilaiden raportoiimiin tautiin ja hoitoon liittyviin oireisiin perustuvalla FACTLym LymS- ja EORTC QLQ-C30-mittareilla. Lisäksi käytettiin EQ-5D-5L-mittaria taloudelliseen mallinnukseen liittyvien utiliteettiarvojen selvittämiseen. Mallinnuksen perusanalyysissä käytettiin kuitenkin GOYA-tutkimuksen (18) utiliteetteja taudin etenemisvapaalle tilalle sekä edenneen taudin tilalle. Myyntiluvan haltija perusteli valintaa GOYA-tutkimuksen uskottavammilla utiliteettiarvoilla pitäen POLARIX-tutkimuksen utiliteettiarvoja liian suurina edenneen taudin tilassa (GOYA 0,73 vs. POLARIX 0,84). Mallinnuksessa käytetyt utiliteettiarvot ja niiden lähteet on kerätty **taulukkoon 8**. Haittatapahtumat, niiden esiintymisen todennäköisyydet sekä utiliteetit on esitetty tarkemmin **liitteessä 8**.

Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käytetyt utiliteettiarvot.

Utiliteettiarvon lähde	Taudin etenemisvapaa tila	Edennyt tauti
Perusanalyysi		
GOYA, alaryhmä IPI 2–5 (painotettu)	0,82	0,73
GOYA, alaryhmä IPI 3–5 (painotettu)	0,82	0,73
Skenaarioanalyysit		
POLARIX,IPI 2–5 (5L)	0,87	0,84
POLARIX,IPI 2–5 (Cross Walk to 3L)	0,81	0,77
POLARIX,IPI 3–5 (5L)	0,87	0,84
POLARIX,IPI 3–5 (Cross Walk to 3L)	0,79	0,75
HMRN EQ-5D-5L	0,83	0,66
HMRN EQ-5D-3L	0,76	0,53

4.1.5 Hoidon kesto

Hoidon kestoa arvioitiin ainoastaan Kaplan-Meier estimaattien avulla. Ekstrapolaatiolle ei ollut tarvetta, sillä kaikkien POLARIX-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden hoito oli päättynyt (joko kokonaan annettu tai katkaistu) viimeiseen tarkastelupisteeseen mennessä.

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Mallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidot, haittatapahtumien kustannukset, seurantakustannukset.

Lääke- ja annostelukustannukset

Kaikkien lääkkeiden kustannukset laskettiin listahinnoin. Valmisteyhteenvedon mukaisesti polatutsumabi-vedotiinia annostellaan $1,8 \text{ mg/m}^2$ laskimoinfuusiona kerran hoitosykliä 21 päivän välein kuuden hoitosyklin ajan. Yhden 30 mg mg injeksiopullon veroton tukkumyyntihinta on 2 014,29 € ja 140 mg pullon vastaavasti 9 400,00 €, jolloin kerta-annoksen hinnaksi 76 kg painavalla potilaalla muodostuu 9 400 €.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettiin samoja lääkevalmisteita kuin budjettivaikutusanalyysissä, ja näiden lääkevalmisteiden yksikköhinnat on esitetty **liitteessä 14**.

Lääkkeiden annostelukustannukset saatiin Terveystieteiden ja sosiaali- ja terveysministeriön yksikkökustannukset Suomessa 2017 -julkaisusta (19) sekä HUSin palveluhinnastosta (20). Ensimmäisen annostelukäynnin hintana käytettiin vuodeosastohoidon päiväkustannusta (11) vuoden 2022 hintatasoon muunnettuna (829,74 €). Seuraaville annostelukäynneille käytettiin hematologian osaston käyntihintaa 170 € (12).

Jatkohoitojen kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin mahdolliset jatkohoidot taudin etenemisen jälkeen. POLARIX-tutkimuksesta saatiin niiden potilaiden osuus, jotka saivat jatkohoitona pola-R-CHP ja R-CHOP-hoitoharoissa (**taulukko 9**). Jatkohoitojen kustannukset laskettiin mallissa kertakustannuksena, joka muodostui yhdestä hoidosta

johonkin **taulukon 9** mukaiseen kategoriaan liittyen. Jatkohoidon kustannus sisälsi lääke- ja annostelukustannukset sekä taudin hallintakustannukset. Jatkohoitosten kokonaiskustannukset sekä hoidon kestot ovat tarkemmin eritelty **liitteessä 9**.

Taulukko 9. Jatkohoitosten saaneiden potilaiden osuus hoitohaaroissa.

Jatkohoitoto	pola-R-CHP	R-CHOP
Jatkohoitoto + rituksimabi (ennen kantasolusiirtoa)	40 %	39 %
Jatkohoitoto (ennen kantasolusiirtoa)	7 %	5 %
Kemoterapia	9 %	10 %
Kemoterapia + rituksimabi	34 %	27 %
Polatutsumabi-brendamustiini-rituksimabi	0 %	5 %
Rituksimabi-monoterapia	2 %	3 %
Siltahoitoto + CAR-T-soluhoitoto	8 %	11 %

Seurantakustannukset

Seurantakustannukset (muun muassa kuvantamistutkimukset, verikokeet ja seurantakäyntien kustannukset) huomioitiin mallissa erikseen ajalle ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen. Seurantakustannuksia on eritelty tarkemmin taulukkoina **liitteessä 9**.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä arvioitavan pola-R-CHP-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttokorolla on noin 36 000 €/QALY R-CHOP-vertailuhoitoon nähden (**taulukko 10**). Mallissa muodostui 0,53 elinvuotta ja 0,41 laatupainotettua elinvuotta enemmän pola-R-CHP-yhdistelmähoidolla R-CHOP-vertailuhoitoon nähden. Pola-R-CHP:n kustannukset ovat noin 14 800 € vertailuhoitoa suuremmat.

Taulukko 10. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin ja alaryhmäanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Perusanalyysi							
Pola-R-CHP ^a	13,12	9,96	138 439	-	-	-	-
R-CHOP ^b	12,59	9,55	123 639	0,53	0,41	14 800	35 975
Alaryhmäanalyysi IPI 3–5							
Pola-R-CHP ^a	12,85	9,76	134 317	-	-	-	-
R-CHOP ^b	11,76	8,92	127 463	1,09	0,84	6 854	8 124

^a Polatutsumabi-vedotiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni

^b Rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni

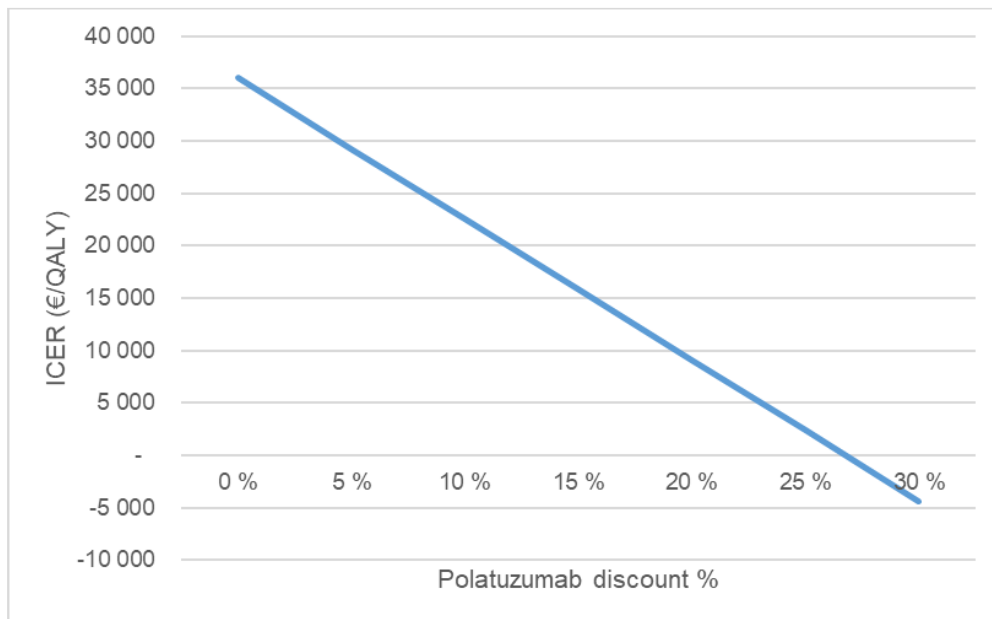
Taulukosta 11 havaitaan suurimman eron kustannuksissa muodostuvan pääosin lääkekustannuksista. Pola-R-CHP-yhdistelmähoidolla on lähes 7-kertaiset lääkekustannukset vertailuhoitoon nähden.

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskonttatut (3 %) kustannukset eriteltyinä.

	Perusanalyysi		Alaryhmäanalyysi IPI 3–5	
	Pola-R-CHP	R-CHOP	Pola-R-CHP	R-CHOP
Lääkekustannukset	68 380	11 698	67 964	11 454
Annostelukustannukset	1 949	1 917	1 942	1 892
Hoitokustannukset (ennen taudin etenemistä)	3 480	3 353	3 439	3 230
Hoitokustannukset (edennyt tauti)	43 313	62 754	40 398	67 375
Haittavaikutusten kustannus	1 082	622	1 082	622
Jatkohoitosten kustannukset	20 235	43 295	19 493	42 890
Yhteensä	138 439	123 639	134 317	127 463

Myyntiluvan haltija esitti lisäksi hinnanalennusskenaarioita, jotka kuvaavat miten ICER muuttuu mahdollisella polatutsumabi-vedotiinin listahintaan tehtävällä hinnanalennuksella.

Kuvio 9 havainnollistaa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen muutosta, kun polatutsumabi-vedotiinin hinnanalennus on 0–30 % ja standardihoidossa käytettävien lääkkeiden hinta pysyy muuttumattomana (listahinta). Alentamalla polatutsumabin hintaa noin 27 % päädytään tilanteeseen, jossa ICER on 0 €/QALY.



Kuvio 9. Myyntiluvan haltijan esittämä polatutsumabi-vedotiinin hinnanalennuksen vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER) perustanalyysissä ITT-populaatiossa.

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen ja yksisuuntaisen herkkyysanalyysin avulla.

Probabilistinen herkkyysanalyysi perustui 1 000 simulaatioon, joissa mallin parametrien arvoja vaihdeltiin POLARIX-tutkimuksen tietojen mukaisesti. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on raportoitu **liitteessä 11**. ICER-keskiarvoiksi saatiin ITT-populaatiossa 34 693 €/QALY ja IPI 3–5 alaryhmässä 8 527 €/QALY, jotka ovat lähellä perusanalyysin vastaavia arvoja 35 975 €/QALY ja 8 124 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti edenneen taudin hoitokustannuksille sekä myyntiluvan haltijan esittämille skenaarioille mahdollisen listahintaan annettavan alennusprosentin suuruudesta. Tarkemmat tulokset yksisuuntaisesta herkkyysanalyysistä on esitetty **liitteessä 11**.

Skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tutki mallinnuksessa tehtyjen ratkaisujen vaikutusta lopputulokseen skenaarioanalyysien avulla. Tutkittavia skenaarioita olivat muun muassa erilainen mallin rakenne (mixture-cure tai ilman), jatkohoitojen jakautuminen, hoidon vaikutus sekä utiliteettiarvojen tarkastelutavat. Skenaarioiden ICER:ssa vaihtelu oli suurta (13 100–150 300 €/QALY). Tarkemmat tulokset skenaarioanalyysistä on esitetty **liitteessä 12**.

Myyntiluvan haltijan tekemien skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on herkkä hoidon vaikutuksen arvioinnille, utiliteettiarvojen määrittelylle (ICER:n vaihteluväli 25 700–43 400 €/QALY), ekstrapoloinnissa käytettävien jakaumien valitsemiselle (ICER välillä 37 500–47 200 €/QALY) sekä jatkohoidoille (ICER 46 200–54 200 €/QALY). Jos arvioidaan hoidon

vaikutusta OS:n avulla, OS:n väheneminen 20 kk:n jälkeen nollaan 40 kk:n kohdalla antaa ICER-arvion 150 300 €/QALY, kun taas OS:n väheneminen 40 kk:n jälkeen nollaan 80 kk:n kohdalla antaa ICER-arvion 62 800 €/QALY. Mallin mixture-cure oletuksen poistaminen antaa eri sovitejakaumilla ICER-arvion 13 100–54 600 €/QALY.

4.2.3 Alaryhmäanalyysit

Myyntiluvan haltija esitti perusanalyysin lisäksi erillisen alaryhmäanalyysin IPI 3–5 luokituksen potilaille. Alaryhmäanalyysissa käytettiin mixture-cure-mallia. Sovitejakaumista parhaimman tuloksen antoi log-normaali-jakauma molemmissa tarkasteluhaaroissa. Parantuneiden osuus oli tällöin pola-R-CHP-haarassa 77 % ja R-CHOP-haarassa 63 %.

Alaryhmässä IPI 3–5 inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttokorolla on noin 8 100 €/QALY (**taulukko 10**). Alaryhmäanalyysissä pola-R-CHP-yhdistelmähoidolla muodostui 1,09 elinvuotta ja 0,84 laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin vertailuhoidolla kustannuseron ollessa noin 6 900 €. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 10**. Suurin ero alaryhmäanalyysin ja perusanalyysin kustannusten välillä muodostui edenneen taudin hoitoon liittyvistä kustannuksista (**taulukko 11**).

Myyntiluvan haltijan alaryhmälle tekemien herkkyys- ja skenaarioanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 13**.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli on teknisesti hyvin rakennettu. Keskeisin haaste liittyykin hoidon vaikuttavuuden pitkän ajan arviointiin, sillä tutkimusnäyttöä on toistaiseksi vain hyvin lyhyeltä ajalta (seuranta-ajan mediaani 28,2 kuukautta). Mallin aikahorisonttina on elinikä (60 vuotta), ja siksi hoidon vaikuttavuudesta joudutaan tekemään hyvin voimakkaita ja kauaskantoisia oletuksia.

Kokonaiselossaoloajan (OS) mallintamiseen käytettiin ns. mixture-cure -menetelmää. Siinä potilas oletetaan parantuneeksi ja että kuolleisuus vastaa iän ja sukupuolen suhteen kaltaistetun väestön kuolleisuutta, mikäli potilas saavuttaa pitkäaikaisen remission (≥24 kk). Mallinnuksen mukaan 76 % potilaista saavutti tällaisen pitkäaikaisen remission.

Parantuneiden osuus perustuu 24 kuukauden PFS-osuuteen (noin 76 %). Kuitenkin jo 30 kuukauden kohdalla PFS-osuus on enää noin 72 % (13). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan remission saaneiden osuus on jonkin verran ylioptimistinen. Tutkimuksen (21) perusteella myöhäisen relapsin riski oli 6,9 % kolmen vuoden, 9,3 % viiden vuoden ja 10,3 % kahdeksan vuoden jälkeen niillä potilailla joilla oli R-CHOP-hoidon jälkeen event-free survival (EFS) 24 kuukauden kuluttua hoidosta.

Myyntiluvan haltija on käsitellyt epävarmuutta skenaarioanalyysien avulla. Mallin mixture-cure oletuksen poistaminen antaa eri sovitejakaumilla ICER-arvion 13 100–54 600 €/QALY. Vaihteluvälin suuruus korostaa sovitejakauman valinnan tärkeyttä.

4.4 Pohdinta

Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli pohjautuu pääosin POLARIX-tutkimukseen, jossa arvioitavaa hoitoa on verrattu R-CHOP-hoitoon. Satunnaistettuun tutkimukseen nojaava vertailuasetelma on luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen, vaikka tutkimuspopulaatio harvoin vastaa täysin reaali maailmassa hoidettavaa populaatiota. Keskeiset erot hoitojen kustannuksissa aiheutuvat lääkekustannuksista, edenneen taudin hoitokustannuksista sekä jatkohoitojen kustannuksista.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin keskeinen epävarmuustekijä on hoidon vaikutuksen ja kokonaiselossaoloajan arviointi. DLBCL on aggressiivinen tauti, josta kuitenkin kirjallisuuden (3) mukaan 75 % alle 65-vuotiaista ja 46 % yli 65-vuotiaista parantuvat nykyisillä ensilinjan hoidolla. Tämä puoltaa myyntiluvan haltijan mallissaan käyttämää mixture-cure-mallia. Näiden potilaiden osuus myyntiluvan haltijan perusanalyysissä ITT-populaatiossa oli 75 % pola-R-CHP-haarassa ja 64 % R-CHOP-haarassa. Oletus parantuneiden osuudesta perustui niiden potilaiden osuuteen, joilla tauti ei ollut edennyt kahden vuoden aikana hoidon jälkeen. POLARIX-tutkimuksen seuranta-aika oli vielä varsin lyhyt (28,2 kk, data cut-off 28.6.2021), minkä takia tuloksia täydennettiin GOYA-tutkimuksen 5-vuoden seuranta-ajalla R-CHOP-hoidosta. POLARIX-tutkimuksessa 24 kk:n PFS oli 76,7 % pola-R-CHP-haarassa ja 70,2 % R-CHOP-haarassa, ja 24 kk:n event free rate (EFR) pola-R-CHP-haarassa 75,6 % ja R-CHOP-haarassa 69,4 % (13). GOYA-tutkimuksessa R-CHOP-haaran PFS oli 36 kk:n kohdalla 66,9 % ja 60 kk:n kohdalla 62,6 % (15,18). POLARIX-tutkimuksen PFS on siis jokseenkin linjassa GOYA-tutkimuksen PFS:n kanssa. Tulokset osoittavat myös sen, että tauti voi edetä vielä kahden vuoden jälkeen. Huomattavaa kuitenkin on, että R-CHOP:n PFS:n arviointi GOYA-tutkimuksen avulla ei suoraan lisää tietoa arvioitavan lääkehoidon (pola-R-CHP) vaikutuksesta kokonaiselossaoloaikaan.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan OS-etua ei pola-R-CHP hoidolla todennäköisesti saavuteta R-CHOP-hoitoon verrattuna ja vasta pitempi seuranta-aika näyttää mahdollisen riskin myöhäiselle relapsille (yli 2 (3) vuotta hoidosta), joka on kuitenkin osoitettu olevan mahdollinen R-CHOP-hoidon jälkeen. Tästä syystä kokonaiselossaoloajan mallinnus vaikuttaa optimistiselta, eikä ota huomioon mahdollista myöhäistä relapsia.

Huomattavaa on myös, että mixture-cure-mallin parantuneiden osuus on yhteydessä valittuun sovitteeseen. Esimerkiksi Gompertz-sovitteella parantuneiden osuus niin pola-R-CHP- kuin R-CHOP-hoidon tapauksessa on 0 %, kun muilla sovitetuilla ekstrapolaatiojakaumilla arvot ovat pola-R-CHP-hoidolla välillä 71–76 % ja R-CHOP-hoidolla välillä 60–70 %.

Myyntiluvan haltija tarkasteli mallissaan myös IPI 3–5 riskiluokan potilaista koostuvaa alaryhmää, jolle laskettu ICER oli noin 8 100 €/QALY. Myyntiluvan haltija perustelee alaryhmän valintaa sillä, että ensilinjan hoidon epäonnistuesssa tämän alaryhmän jatkohoidon ja seurannan kustannukset ovat erittäin suuria, joita onnistuneella ensilinjan hoidolla voidaan välttää. Fimea pitää perustelua uskottavana, joskin alaryhmää ei ollut tutkimuksessa määritely etukäteen.

Tässä esitetyt kustannusvaikuttavuuslaskelmat tehtiin listahinnoin. Myyntiluvan haltija esitti kuitenkin mahdollisia listahintaan annettavia hinnanalennusskenaarioita arvioitavalle hoidolle

ITT populaatiossa **kuviossa 9**. ICER-arvio on 5 % alennuksella noin 29 000 €/QALY, 10 % alennuksella noin 23 000 €/QALY, 15 % alennuksella noin 17 000 €/QALY ja 20 % alennuksella noin 10 000 €/QALY. Alennuksen ollessa noin 27 % saadaan ICER-arvio 0 €/QALY. Myyntiluvan haltijan mielestä IPI 3–5 alaryhmän ICER oli jo kohtuullinen eikä esittänyt alennusskenaarioita erikseen tälle alaryhmälle. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella mahdollisesta hinnanalennuksesta.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön kustannuslaskelman, joka ei sisältänyt vertailuhoidon kustannuksia. Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon (pola-R-CHP) kustannukset on arvioitu toimitetun laskelman perusteella. Budjettivaikutusanalyysiä varten Fimea arvioi vertailuhoidon kustannukset myyntiluvan haltijan kustannuslaskelmaa hyödyntäen.

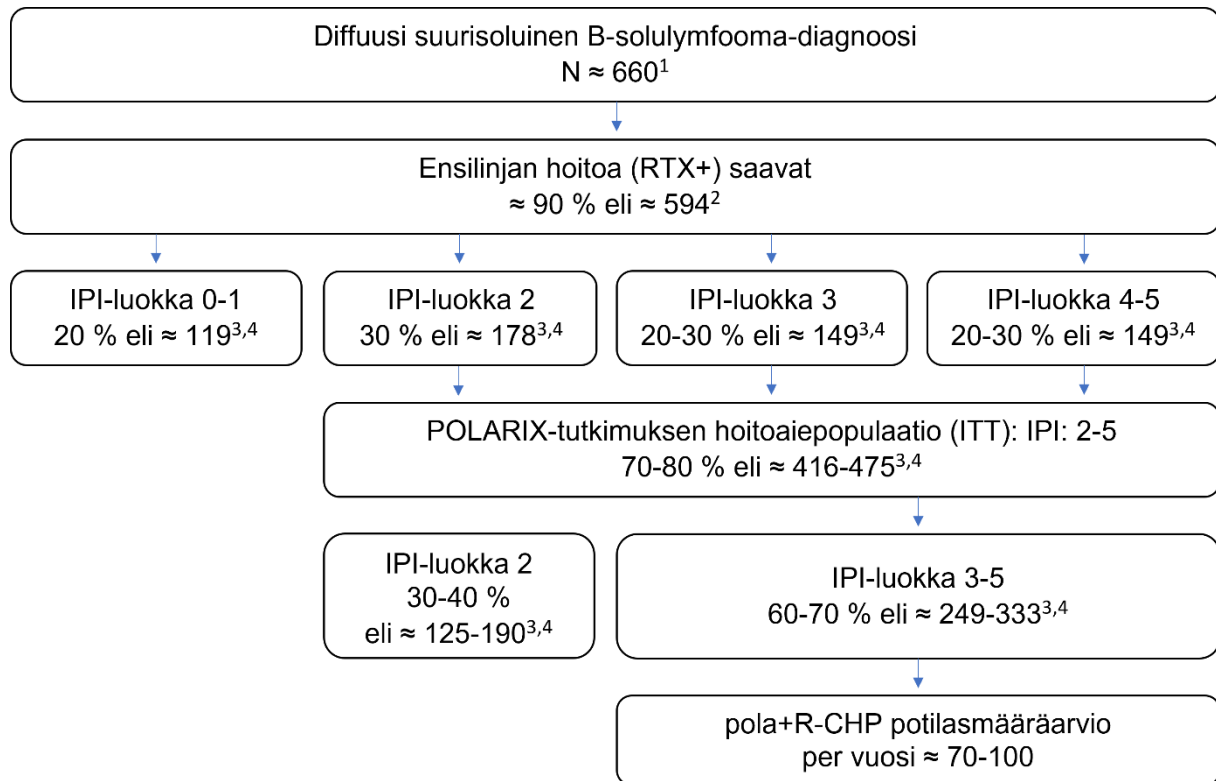
Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmassa on laskettu lääke- ja annostelukustannukset kolmen vuoden ajalle (2023–2025). Analyysissä käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (i.v.) ja verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.) (**liite 14**). Lääkekustannukset on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Lisäksi oletettiin, että infuusiopakkauksia ei jaettu eikä mahdollisesti ylijäävää lääkemäärää hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Suun kautta otettavien lääkkeiden pakkaukset sen sijaan oletettiin jaettavaksi. Annostelukustannuksina käytettiin samoja kustannuksia kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä. Ensimmäisen annostelukäynnin hintana käytettiin vuodeosastohoidon päiväkustannusta (19) vuoden 2022 hintatasoon muunnettuna (829,74 €). Seuraaville annostelukäynneille käytettiin hematologian osaston käyntihintaa 170 € (20).

Laskelmassa huomioitiin POLARIX-tutkimuksen mukainen esimerkkipotilas, jonka paino oli 75,92 kg ja kehon pinta-ala 1,86 m². Lääke- ja annostelukustannukset on laskettu mukaillen POLARIX-tutkimuksessa toteutuneita keskimääräisiä pola-R-CHP- sekä R-CHOP-haarojen hoitosyklejä, jotka olivat rituksimabilla noin seitsemän hoitosykliä ja kaikilla muilla lääkkeillä noin viisi hoitosykliä (**liite 7**).

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio pola-R-CHP-hoidon potilasmäärästä perustui kirjallisuuteen sekä Fimean aiemmin julkaisemaan EUnetHTA-raporttiin polatutsumabi-vedotiinista (12). Suomen syöpärekisterin (2) mukaan vuosina 2016–2022 diagnosoitiin keskimäärin noin 660 uutta DLBCL-tapausta. Potilaista arviolta 90 % saa ensilinjan hoitoa (12). Kirjallisuuden (22,23) perusteella näistä potilaista arviolta 20 % kuuluu IPI-riskiluokitukseen 0–1 ja loput välille 2–5. POLARIX-tutkimuksessa lähtökohtana hoidolle soveltuvasta kohdepopulaatiosta pidettiin IPI-riskiluokituksen 2-5 potilaita (14).

Myyntiluvan haltija olettaa pola-R-CHP-hoidon kohdistuvan kliinisessä käytännössä hyväksyttyä käyttöaihetta rajatumpaan, lääketieteellisesti eniten tehostettua ensilinjan hoitoa tarvitsevaan potilasryhmään (IPI-luokitus 3–5, 60–70 % soveltuvasta kohdepopulaatiosta). Hoidon oletetaan edelleen kohdentuvan niihin noin 30–40 prosenttiin potilaista, joilla tauti todennäköisimmin uusiutuu, vastetta ei saavuteta tai esiintyy kuolemaan johtavia komplikaatioita nykyhoidolla hoidettaessa (5,24). Näin ollen myyntiluvan haltijan arvion mukaan 70–100 potilasta vuodessa voisi todellisuudessa saada pola-R-CHP-hoitoa (**kuvio 10**).



Kuvio 10. Myyntiluvan haltijan esittämä potilasmääräarvio polatuzumabi-vedotiinin yhdistelmähoitoon soveltuvista potilaista. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan aineisto
Kuvan lähdeviittaukset: ¹Suomen syöpärekisteri (2), ²Eunet-HTA-raportin yhteenveto 2020 (12), ³Tuominen et al. 2022 (23), ⁴Tokola 2021 (22)

Fimean arviointiryhmä arvioi potilasmäärää käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa. POLARIX-tutkimukseen perustuen hoitoaiepopulaatioksi oletettiin IPI 2–5 luokan potilaat. Olettamalla edelleen, että hoito kohdentuu edelleen niihin noin 30–40 prosenttiin potilaista, joilla tauti uusiutuu tai vastetta ei saavuteta nykyhoidoilla hoidettaessa, tai joilla hoidon komplikaatiot johtavat kuolemaan. Näin ollen Fimean arviointiryhmän arvion mukaan 140–190 potilasta vuodessa voisi todellisuudessa saada pola-R-CHP-hoitoa.

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Hoitojaksokohtaiset lääke- ja annostelukustannukset pola-R-CHP-hoidossa olivat noin 61 000 € ja R-CHOP-hoidossa noin 12 300 € (**taulukko 12**). Hoitojen kestonä käytettiin molemmissa tapauksissa POLARIX-tutkimuksen mediaania 4,9 kuukautta (13). Kustannukset laskettiin hoitojaksossa keskimääräisten toteutuneiden hoitosyklien mukaan lääkeaineittain. Hoitojen samankaltaisuudesta johtuen potilaskohtaisten kustannusten ero 48 700 € johtuu ainoastaan lääkekustannuksista.

Taulukko 12. Pola-R-CHP ja R-CHOP-hoitojen hoitojakson lääke- ja annostelukustannukset hoitojaksoittain.

Hoito	Lääkekustannukset (€/hoitojakso)	Annostelukustannukset (€/hoitojakso)	Yhteensä (€/hoitojakso)
Pola-R-CHP ^a	58 964	2 020	60 984
R-CHOP ^b	10 231	2 020	12 251
		Erotus	48 733

^a POLARIX-tutkimuksen mukaan toteutuneet keskimääräiset hoitosykliä pola-R-CHP-haarassa: polatutsumabi-vedotiini 5,2 hoitosykliä, rituksimabi 7,1 hoitosykliä, syklofosfamidi ja doksorubisiini 5,2 hoitosykliä ja prednisoni 5,3 hoitosykliä

^b POLARIX-tutkimuksen mukaan toteutuneet keskimääräiset hoitosykliä R-CHOP-haarassa: rituksimabi 6,9 hoitosykliä, syklofosfamidi, doksorubisiini ja vinkristiini 5,1 hoitosykliä ja prednisoni 5,2 hoitosykliä

5.4 Budjettivaikutukset

Budjettivaikutuksen tarkastelu on jaettu seuraavassa kahteen skenaarioon:

- skenaario I: IPI 3–5 alaryhmä
- skenaario II: IPI 2–5, POLARIX-tutkimuksen ITT-populaatio

Molemmissa tapauksissa laskettiin myyntiluvan haltijan toimittaman budjettilaskelman pohjalta pola-R-CHP-yhdistelmähoidon budjettivaikutus hoidettavan populaation keskimääräiselle potilasmäärälle vuosille 1–3 käyttöönoton jälkeen. Lisäksi molemmissa tapauksissa olettiin pola-R-CHP-hoidon korvaavan standardihoidon asteittain kolmessa vuodessa.

5.4.1 Skenaario I: IPI 3–5 alaryhmä

Olettamalla potilasmäärän olevan ensimmäisenä vuonna 29 (vaihteluväli 25–33), toisena vuonna 58 (50–67) ja kolmantena 87 (75–100) potilasta, myyntiluvan haltijan esityksen mukaisesti, saadaan vastaaviksi keskimääräisiksi budjettivaikutuksiksi ensimmäisenä vuonna 1,4 miljoonaa euroa, toisena vuonna 2,8 miljoonaa euroa ja kolmantena vuonna 4,2 miljoonaa euroa (**taulukko 13**). Potilasmäärällä 70–100 potilasta budjettivaikutus on 3,4–4,9 miljoonaa euroa vuodessa.

Taulukko 13. Fimean arvioima pola-R-CHP-yhdistelmähoidon budjettivaikutus 87 potilaalle myyntiluvan haltijan budjettilaskelmaan perustuen vuosille 1-3 käyttöönoton jälkeen IPI 3–5 alaryhmässä.

Hoito	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi
Nykytilanne			
Pola-R-CHP	-	-	-
R-CHOP	1 065 836	1 065 836	1 065 836
Polatutsumabi-vedotiini markkinoilla			
Pola-R-CHP	1 768 541 ^a	3 537 083 ^b	5 305 624 ^c
R-CHOP	710 557 ^b	355 279 ^a	-
Budjettivaikutus (€)	1 413 263	2 826 526	4 239 789

^a Potilasmäärä n=29

^b Potilasmäärä n=58

^c Potilasmäärä n=87

5.4.2 Skenaario II: ITT-populaatio (IPI 2–5)

Olettamalla potilasmäärän olevan ensimmäisenä vuonna 55 (vaihteluväli 45–65), toisena vuonna 110 (95–120) ja kolmantena 165 (140–190) potilasta saadaan vastaaviksi keskimääräisiksi budjettivaikutuksiksi ensimmäisenä vuonna 2,7 miljoonaa euroa, toisena vuonna 5,4 miljoonaa euroa ja kolmantena vuonna 8,0 miljoonaa euroa (**taulukko 14**). Potilasmäärällä 140–190 potilasta budjettivaikutus on 6,8–9,3 miljoonaa euroa vuodessa.

Taulukko 14. Fimean arvioima pola-R-CHP-yhdistelmähoidon budjettivaikutus 165 potilaalle myyntiluvan haltijan budjettilaskelmaan perustuen vuosille 1-3 käyttöönoton jälkeen ITT-populaatiossa.

Hoito	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi
Nykytilanne			
Pola-R-CHP	-	-	-
R-CHOP	2 021 412	2 021 412	2 021 412
Polatutsumabi-vedotiini markkinoilla			
Pola-R-CHP	3 354 130 ^a	6 708 261 ^b	10 062 391 ^c
R-CHOP	1 347 608 ^b	673 804 ^a	-
Budjettivaikutus (€)	2 680 326	5 360 653	8 040 979

^a Potilasmäärä n=55

^b Potilasmäärä n=110

^c Potilasmäärä n=165

5.5 Pohdinta

Potilaskohtaiset kustannukset pola-R-CHP-hoidolle ovat myyntiluvan haltijan laskelman mukaan noin 61 000 euroa. Tähän laskelmaan perustuen Fimean laskema vastaava kustannus vertailuhoidolle on noin 12 300 euroa. Laskelmassa huomioitiin POLARIX-tutkimuksen mukainen esimerkkipotilas ja lääke- ja annostelukustannukset on laskettu mukaillen tutkimuksessa toteutuneita keskimääräisiä hoitosyklejä.

Myyntiluvan haltijan kustannuslaskelmaan perustuva vuosittainen budjettivaikutusarvio kolmantena vuonna käyttöönoton jälkeen on 4,2 miljoonaa euroa 87 potilaalle, kun oletetaan, että pola-R-CHP-hoito korvaa nykyhoitona käytetyn R-CHOP-hoidon täysin. Arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon kestot perustuivat täysin POLARIX-tutkimuksesta saatujen hoitojen kestoihin. Laskelman hoitojen kestot ovat hieman hoitosuosituksia (6 yhdistelmäsykliä + 2 rituksimabisykliä) (7,8) lyhyempiä, mutta tutkimustiedon (3) valossa on kuitenkin todennäköistä, että osalla potilaista hoito keskeytyy taudin etenemisen tai muiden syiden vuoksi. Näin ollen laskemissa käytettyjä hoitojen kestoja voidaan pitää uskottavina.

Budjettivaikutuksen arviointi sisältää merkittävää epävarmuutta potilasmääräarvioon liittyen. Myyntiluvan haltija on rajannut budjettilaskelmansa pelkästään IPI 3–5 alaryhmään. Vaikka hoito rajautuisikin jonkun alaryhmän käyttöön, Fimean arviointiryhmä piti oleellisena arvioida potilasmäärää myös myyntiluvan mukaisessa populaatiossa. Todellista potilasmäärää on kuitenkin vaikea arvioida, sillä ensimmäisessäkin hoitolinjassa tapahtuu potilaiden valikoitumista.

Myyntiluvan haltijan arvio pola-R-CHP-hoitoa saavien potilaiden määrästä on 70–100 potilasta vuosittain. Tälle potilasmäärälle budjettivaikutus olisi 3,4–4,9 miljoonaa euroa vuodessa. Myyntiluvan haltijan arviossa on oletettu, että pola-R-CHP-hoito kohdentuu IPI 3–5 riskitason potilaille (40–50 % ensilinjaa hoitoa saavista potilaista) ja heistä erityisesti korkeimman riskin potilaisiin (30–40 % IPI 3–5 potilaista, joilla tauti todennäköisimmin uusiutuu, vastetta ei saavuteta tai esiintyy kuolemaan johtavia komplikaatioita). Mikäli rajausta ei tehdä ainoastaan IPI 3–5 potilaisiin vaan mukaan otetaan IPI 2 potilaista samalla arviolla korkeimman riskin potilaat, saadaan vuosittaiselle potilasmäärälle 140–190 potilasta budjettivaikutus 6,8–9,3 miljoonaa euroa vuodessa.

Eri lääkevalmisteiden sairaala-alennuksia ei ole huomioitu budjettivaikutusten arvioinnissa.

6 Johtopäätökset

- DLBCL on imusolujen syöpä, joka etenee aggressiivisesti ja johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan. Ensilinjan standardihoitona käytetään rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni (R-CHOP) -yhdistelmähoitoa. Tämä arviointi perustuu POLARIX-tutkimukseen, jossa polatutsumabi-vedotiini + rituksimabi + syklofosfamidi + doksorubisiini + prednisoni (pola-R-CHP) -yhdistelmähoitoa verrattiin R-CHOP-standardihoitoon.
- Tutkimuksessa kahden vuoden kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt, oli pola-R-CHP-haarassa 76,7 % ja R-CHOP-haarassa se oli 70,2 %. Molemmissa haaroissa suurin osa (pola-R-CHP 78,0 % vs. R-CHOP 74,0 %) potilaista sai täydellisen hoitovasteen. Pola-R-CHP-hoidolla saavutettiin 27 % alhaisempi taudin etenemisen, relapsin tai kuoleman riski kuin R-CHOP-hoidolla.
- Alaryhmäanalyysien perusteella on viitteitä siitä, että pola-R-CHP-hoidosta ei ole ehkä hyötyä R-CHOP-hoitoon verrattuna IPI 2 potilailla tai potilailla, joilla on läpimitaltaan yli 7,5 cm kasvain. Vaikutuksissa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitseviä eroja alaryhmien välillä.
- Pola-R-CHP-yhdistelmähoito aiheuttaa enemmän vakavaa kuumeista neutropeniaa sekä infektoita kuin vertailuhoito. Muiden haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen kummassakin haarassa.
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 36 000 €/QALY koko hoidettavalle populaatiolle ja 8 100 €/QALY IPI 3–5 alaryhmälle. Ero johtuu pääosin siitä, että myyntiluvan haltija arvioi alaryhmän edenneen taudin hoitokustannukset koko populaatiota suuremmiksi.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy epävarmuutta, josta suurin osa liittyy elossaoloajan mallinnukseen.
- Budjettivaikutusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan laskelmiin. Potilaskohtaiset kustannukset pola-R-CHP-hoidolle ovat noin 61 000 euroa, ja vertailuhoidon noin 12 300 euroa. Mikäli pola-R-CHP-hoito rajataan IPI 3-5 alaryhmään, budjettivaikutus on 70–100 potilaalle noin 3,4–4,9 miljoonaa euroa. Ilman rajausta hoidon budjettivaikutus on 140–190 potilaalle noin 6,8–9,3 miljoonaa euroa. Laskelmat on tehty listahinnoilla ja oletuksella, että pola-R-CHP korvaa täysin nykyhoitona käytetyn vertailuhoidon.

Lähteet

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16(8):2780–95. [viitattu 14.7.2022]. DOI:10.1200/JCO.1998.16.8.2780
2. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (C83.3). [viitattu 15.6.2022]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Leppä S, Meriranta L, Pasanen A, ym. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. Lääketieteellinen Aikakausk Duodecim. 2019;135(12):1185–92. [viitattu 15.6.2022]. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14979>
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, ym. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800. [viitattu 14.7.2022]. DOI:10.1182/BLOOD-2017-03-769620
5. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, ym. 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. 2014;32(10):1066. [viitattu 16.8.2022]. DOI:10.1200/JCO.2013.51.5866
6. Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. Lääketieteellinen Aikakausk Duodecim. 2018;134(16):1592–9. [viitattu 13.9.2022]. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14476>
7. Leppä S, Aromaa-Häyhä A, Hernberg M, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus. 2020; [viitattu 15.7.2022]. <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>
8. 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
9. Valmisteyhteenveto: Polivy (polatutsumabi-vedotiini). EMEA/H/C/004870/II/0012. 2022. [viitattu 15.7.2022]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155625/anx_155625_fi.pdf
10. European Commission. Polivy. Union Register of medicinal products - Public health. [viitattu 15.7.2022]. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1388.htm>
11. EUnetHTA. PTJA06 – Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. 2020. [viitattu 15.7.2022]. <https://www.eunethta.eu/ptja06/>
12. Rannanheimo P, Oravilahti T, Wikman E. Polatutsumabi-vedotiini. EUnetHTA-raportin yhteenveto ja budjettivaikutusten arviointi. 2020. [viitattu 15.7.2022]. DOI:FIMEA/2020/000016-1
13. CHMP. Polivy. EPAR (Polatuzumab vedotin). 2022. [viitattu 19.8.2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
14. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, ym. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated

- Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351–63. [viitattu 14.7.2022]. DOI:10.1056/NEJMOA2115304
15. Vitolo U, Trneny M, Belada D, ym. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3529–37. DOI:10.1200/JCO.2017.73.3402
 16. Nowakowski GS, Blum KA, Kahl BS, ym. Beyond RCHOP: A Blueprint for Diffuse Large B Cell Lymphoma Research. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2016;108(12). [viitattu 1.9.2022]. DOI:10.1093/JNCI/DJW257
 17. Younes A, Sehn LH, Johnson P, ym. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1285. [viitattu 1.9.2022]. DOI:10.1200/JCO.18.02403
 18. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, ym. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1). [viitattu 31.8.2022]. DOI:10.1186/S13045-020-00900-7
 19. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. THL – Työpaperi 21/2020. 2021;Liitetaulukko 3. [viitattu 17.8.2022]. URN:ISBN:978-952-343-493-6
 20. HUS Palveluhinnasto 2021. Osa 1 Tuoteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut.
 21. Wang Y, Farooq U, Link BK, ym. Late Relapses in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1819. [viitattu 13.9.2022]. DOI:10.1200/JCO.19.00014
 22. Tokola, Susanna. Optimization of treatment in DLBCL patients. URN:ISBN:978-952-62-3054-2
 23. Tuominen S, Uusi-Rauva K, Blom T, ym. Real-world data on diffuse large B-cell lymphoma in 2010–2019: usability of large data sets of Finnish hospital data lakes. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0806>. 2022;18(9):1103–14. [viitattu 16.8.2022]. DOI:10.2217/FON-2021-0806
 24. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125(1):22–32. DOI:10.1182/BLOOD-2014-05-577189

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoitoon diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 2.9.2022.
Englanti ja Wales (NICE)	Ei tietoa
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Arviointi on päätetty tehdä, aikataulusta ei vielä tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Kanada (CADTH)	Ei tietoa
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken.
Ranska (HAS)	Ei tietoa
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointi kesken.
Saksa (IQWiG)	Arviointi tehty. Polatutsumabi-vedotiinia suositellaan käytettävän yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa aikuispotilailla, joilla on aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma.
Skotlanti (SMC)	Arviointi tehty. Polatutsumabi-vedotiinia suositellaan käytettävän yhdessä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa aikuispotilailla, joilla on aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma.
Tanska (Medicinnrådet)	Arviointi kesken.

Liite 2. POLARIX-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (13).**Main Inclusion Criteria**

- Previously untreated patients with CD20-positive DLBCL, included one of the following diagnoses by 2016 WHO classification of lymphoid neoplasms:
 - DLBCL, not otherwise specified (NOS) included germinal center B-cell type, activated B-cell type
 - T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
 - Epstein-Barr virus-positive DLBCL, NOS
 - ALK-positive large B-cell lymphoma
 - HHV8-positive DLBCL, NOS
 - High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (double-hit or triple-hit lymphoma)
 - High-grade B-cell lymphoma, NOS

- Available, archived or freshly collected tumor tissue before study enrollment

The pathology report had to be available for review and a tissue block sent for retrospective central review of diagnosis.

- IPI score of 2-5
- Aged 18-80 years
- ECOG Performance Status of 0, 1, or 2
- Life expectancy ≥ 12 months
- At least one bi-dimensionally measurable lesion available, defined as >1.5 cm in its longest dimension as measured by CT or MRI
- Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$ on cardiac multiple-gated acquisition (MUGA) scan or cardiac echocardiogram (ECHO)
- Adequate hematologic function (unless due to underlying disease, as established for example, by extensive bone marrow involvement or due to hypersplenism secondary to the involvement of the spleen by DLBCL per the investigator), defined as follows:
 - Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL without packed RBC transfusion during 14 days before first treatment
 - ANC $\geq 1,000/\mu\text{L}$
 - Platelet count $\geq 75,000/\mu\text{L}$

Main Exclusion Criteria

- Contraindicated to any of the individual components of R-CHOP
- Prior organ transplantation
- Grade >1 peripheral neuropathy by clinical examination or demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease

- History of indolent lymphoma
- Diagnosis of the following: follicular lymphoma grade 3B; B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma (grey-zone lymphoma); primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; Burkitt lymphoma; CNS lymphoma (primary or secondary involvement), primary effusion DLBCL, and primary cutaneous DLBCL
- Prior treatment with cytotoxic drugs within 5 years of screening for any condition (e.g., cancer, rheumatoid arthritis) or prior use of any anti-CD20 antibody
- Prior use of any monoclonal antibody within 3 months of the start of Cycle 1; any investigational therapy within 28 days prior to the start of Cycle 1; vaccination with live vaccines within 28 days prior the start of Cycle 1
- Prior radiotherapy to the mediastinal/pericardial region
- Prior therapy for DLBCL
- Corticosteroid use > 30 mg/day of prednisone or equivalent, for purposes other than lymphoma symptom control
 - Patients who received corticosteroid treatment with $\leq$ 30 mg/day of prednisone or equivalent for reasons other than lymphoma symptom control had to be documented to be on a stable dose of at least 4 weeks' duration prior to the start of Cycle 1.
 - Patients who required lymphoma symptom control during screening received steroids (up to 30 mg/day of prednisone or equivalent could be used for lymphoma symptom control during screening)
- History of other malignancy that could have affected compliance with the protocol or interpretation of results
- Evidence of significant, uncontrolled, concomitant diseases that could have affected compliance with the protocol or interpretation of results, including significant cardiovascular disease (such as New York Heart Association Class III or IV cardiac disease, myocardial infarction within the last 6 months, unstable arrhythmias, or unstable angina) or pulmonary disease (including obstructive pulmonary disease and history of bronchospasm)
- Recent major surgery (within 4 weeks prior to the start of Cycle 1), other than for diagnosis
- History or presence of an abnormal ECG that was clinically significant in the investigator's opinion, including complete left bundle branch block, second- or third-degree heart block, or evidence of prior myocardial infarction
- Known active bacterial, viral, fungal, mycobacterial, parasitic, or other infection at study enrollment or significant infections within 2 weeks before the start of Cycle 1
- Clinically significant liver disease, including active viral or other hepatitis, current alcohol abuse, or cirrhosis
- Any of the following abnormal laboratory values (unless any of these abnormalities were due to underlying lymphoma):

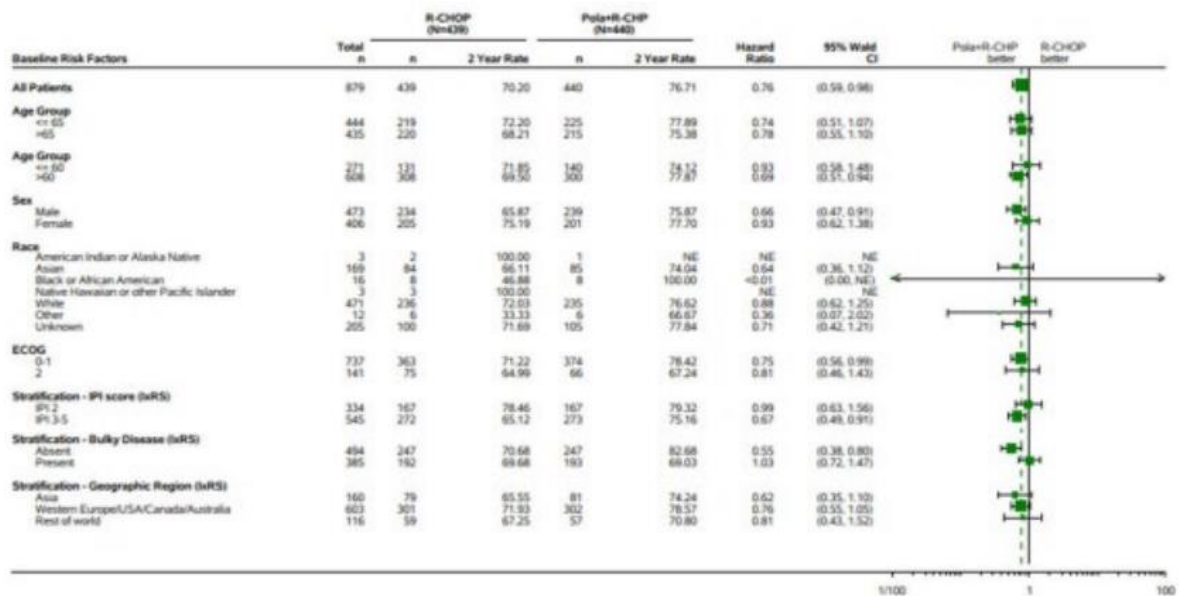
- INR or PT > 1.5 ULN in the absence of therapeutic anticoagulation
 - PTT or aPTT > 1.5 ULN in the absence of a lupus anticoagulant
 - Serum AST and ALT $\geq$ 2.5 ULN
 - Total bilirubin $\geq$ 1.5 ULN
 - Serum creatinine clearance < 40 mL/min (using Cockcroft-Gault formula)
- Patients with suspected active or latent tuberculosis
- Positive test results for chronic hepatitis B infection
- Positive test results for hepatitis C
- Known history of HIV seropositive status
- Positive results for the human T-lymphotrophic 1 virus (HTLV-1)
- Patients with a history of progressive multifocal leukoencephalopathy
- Pregnancy or lactation

Liite 3. POLARIX-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (13, taulukko 14).

	R-CHOP (n = 439)	Pola-R-CHP (n = 440)	Yhteensä (n = 879)
Ikä (vuotta)			
Mediaani (vaihteluväli)	66 (19–80)	65 (19–80)	65 (19–80)
< 65-vuotta, n (%)	203 (46,2)	209 (47,5)	412 (46,9)
≥ 65-vuotta, n (%)	236 (53,8)	231 (52,5)	467 (53,1)
Sukupuoli, n (%)			
Miehiä	234 (53,3)	239 (54,3)	473 (53,8)
Paino (kg)			
Mediaani (vaihteluväli)	75,0 (39,8–191,1)	74,4 (38,4–227,9)	74,5 (38,4–227,9)
Pituus (cm)			
Mediaani (vaihteluväli)	168,0 (141,3–200,0)	167,8 (144,3–200,0)	168,0 (141,3–200,0)
ECOG-suorituskykyluokka, n (%)			
0	173 (39,4)	175 (39,8)	348 (39,6)
1	190 (43,3)	199 (45,2)	389 (44,3)
2	75 (17,1)	66 (15,0)	141 (16,0)
Ann Arbor -luokka, n (%)			
I	9 (2,1)	2 (0,5)	11 (1,3)
II	43 (9,8)	45 (10,2)	88 (10,0)
III	108 (24,6)	124 (28,2)	232 (26,4)
IV	279 (63,6)	269 (61,1)	548 (62,3)
Ekstranodaalisten elinten määrä, n			
0–1	226 (51,5)	227 (51,6)	453 (51,5)
≥ 2	213 (48,5)	213 (48,4)	426 (48,5)
Laktaattidehydrogenaasipitoisuus			
≥ 1 x ULN	154 (35,1)	146 (33,2)	300 (34,1)
> 1 x ULN	284 (64,7)	291 (66,1)	575 (65,4)
IPI-luokitus, n (%)			
1	0	1 (0,2) ^a	1 (0,1) ^a
2	165 (37,6)	164 (37,3)	329 (37,4)
3	156 (35,5)	174 (39,5)	330 (37,5)
4	96 (21,9)	76 (17,3)	172 (19,6)
5	22 (5,0)	25 (5,7)	47 (5,3)

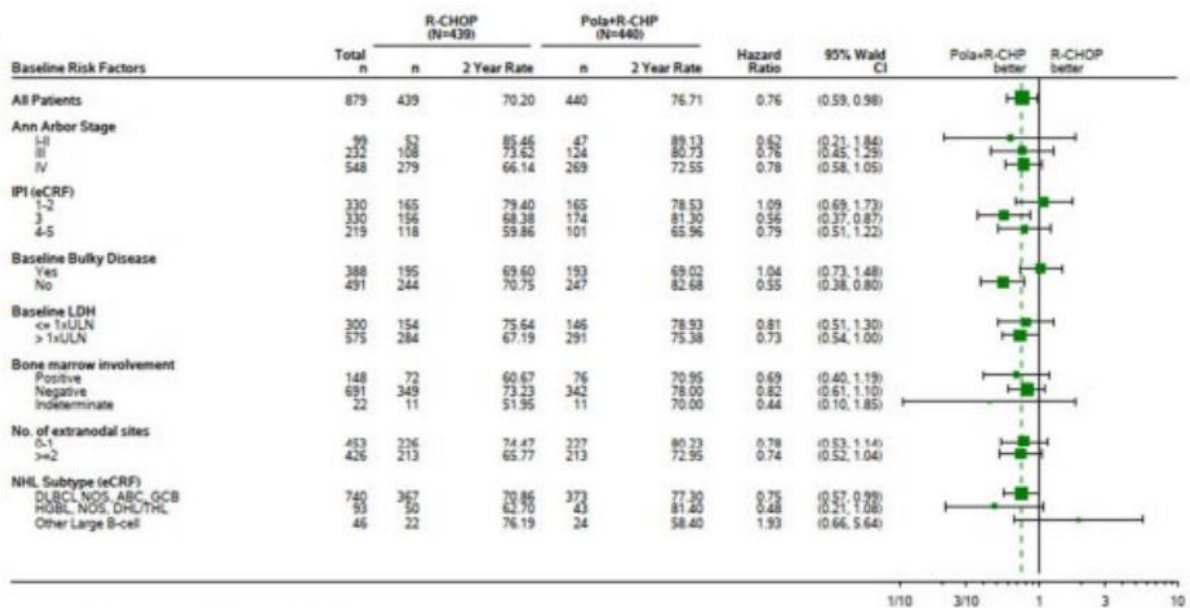
^a Alkuperäisessä datassa virheellisesti luokittelu potilas siirrettiin myöhemmin IPI-luokitukseen 2 (13)

Liite 4. Alaryhmäanalyysin tulokset POLARIX-tutkimuksesta elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) liittyen forest plot -kuviona esitettynä (data cut-off 28.6.2021) (13, kuvio 21).



Unstratified hazard ratio is displayed.

CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021



Unstratified hazard ratio is displayed.

CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

Liite 5. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät polatutsumabi-vedotiinihoitoa aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, jotka oli vedetty pois tai keskeytetty ja koeasetelmaltaan sellaiset tutkimukset, joilla ei selvitetty polatutsumabi-vedotiinin vaikuttavuutta suhteessa vertailuhoitoon.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 25.8.2022. Hakutermit: polatuzumab vedotin | DLBCL - Diffuse Large B Cell Lymphoma.

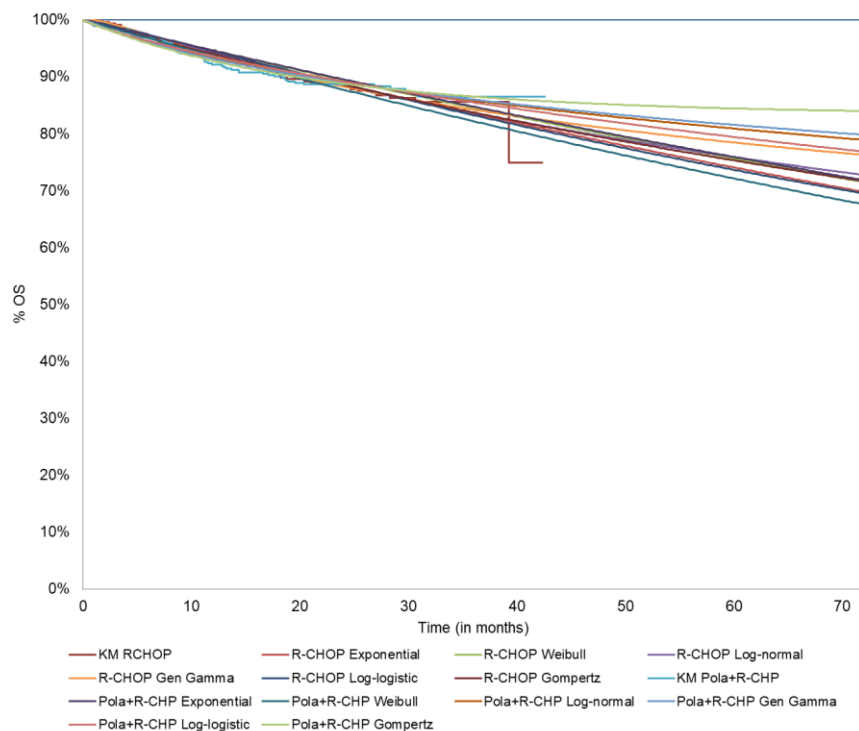
Hakutuloksia löytyi 25 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin yhdeksän tutkimusta, ja 16 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 2)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 2): NCT04236141, NCT01691898
- Retrospektiivinen tutkimus (n = 2)
- Tutkimuksessa ei oltu vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 1)
Ei-satunnaistettu prospektiivinen tutkimus (n = 4)
Faasin 1 tutkimus (n = 3)
Vain yksi koeryhmä (n = 2)

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulospäättely	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulospäättelyä koskevan osalta
NCT04833114	patients with primary refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	• polatutsumabi-vedotiini, rituksimabi, ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi • rituksimabi, ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi	334	EFS	10/2024
NCT04332822	elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma	• R-mini-CHOP: rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni • R-pola-mini-CHP: rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, polatutsumabi-vedotiini, prednisoni	200	PFS	2/2023
NCT02600897	patients with R/R diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	• lenalidomidi, polatutsumabi-vedotiini, rituksimabi	114	Percentage of Participants with CR, AEs, and DLTs	12/2021
NCT03274492	patients with previously untreated diffuse large B-cell	• polatutsumabi-vedotiini, rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni	1000	PFS	6/2026

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
	lymphoma (DLBCL)	rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni, polatutsumabi-vedotiinilume			
NCT04182204	patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	- polatutsumabi-vedotiini, rituksimabi, gemitabiini, oksaliplatiini - rituksimabi, gemitabiini, oksaliplatiini	216	OS	7/2023
NCT03677154	Elderly/unfit participants with previously untreated DLBCL	- mosunetutsumabi (i.v.), tosilitsumabi - mosunetutsumabi (s.c.), polatutsumabi-vedotiini, tosilitsumabi	188	AEs, CR, ORR	2/2024
NCT04914741	younger, higher risk patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)	- glofitamabi+R-CHOP: rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni, glofitamabi - glofitamabi+pola-RCHP: rituksimabi, syklofosfamidi, doksorubisiini, prednisoloni, glofitamabi, polatutsumabi-vedotiini,	80	TRAEs, RDI, early chemotherapy discontinuation rate	1/2024
NCT04844866	patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, who are not eligible for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation	- MB-CART2019.1 - bendamustiini/rituksimabi + polatutsumabi-vedotiini	168	PFS	9/2023
NCT02257567	patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	- bendamustiini, polatutsumabi-vedotiini, rituksimabi - bendamustiini, rituksimabi - bendamustiini, , obinututsumabi, polatutsumabi-vedotiini	331	AEs, CR	10/2021

Liite 6. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset ITT-populaatiossa.



Liitekuvio 6a. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita ITT-populaatiossa. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Liitetaulukko 6a. Pola-R-CHP:n OS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja ITT-populaatiossa. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

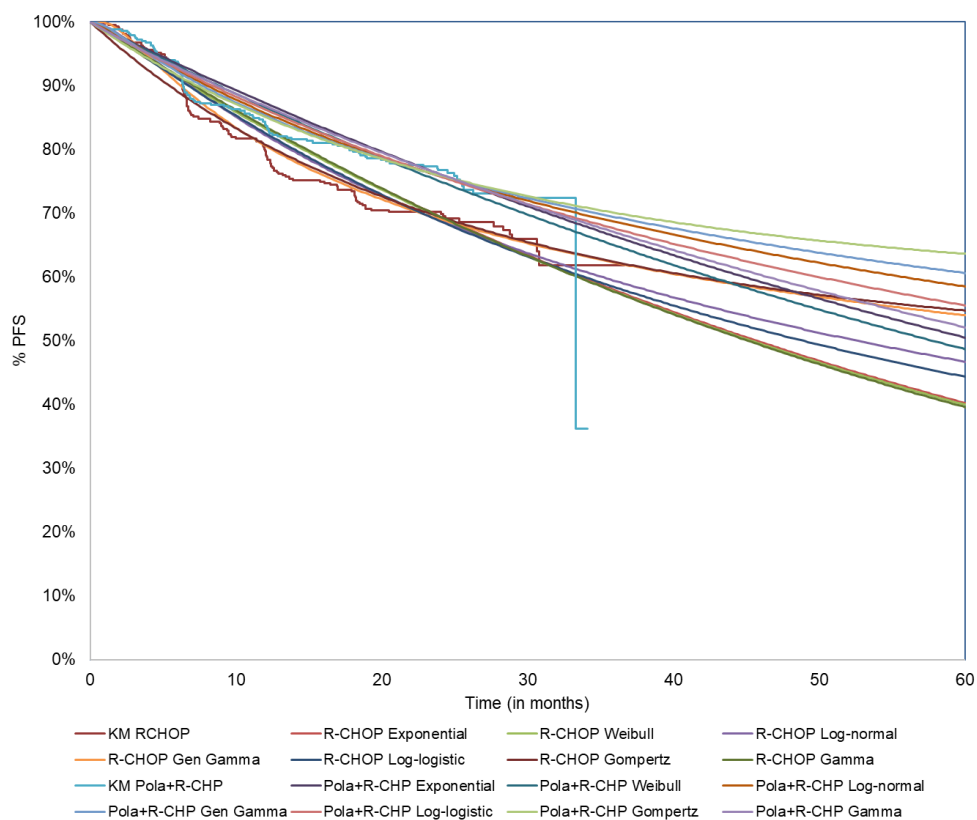
Parametric distribution	Long-term survival fraction	AIC (rank)	BIC (rank)	Visual fit to KM (POLARIX)
Exponential	71%	330.17 (5)	333.32 (5)	×
Weibull	NA	NA	NA	NA
Log-logistic	NA	NA	NA	NA
Log-normal	73%	326.51 (3)	329.67 (3)	✓
Gen Gamma	75%	326.44 (2)	329.6 (2)	✓
Gompertz	0%	324.86 (1)	328.01 (1)	✓
Gamma	76%	328.26 (4)	331.41 (4)	~

AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; ✓ symbol indicates a model has a good fit to the KM data; A ~ symbol indicates a model .has an average fit to the KM data; a × indicates a model has an unsuitable fit to the KM data

Liitetaulukko 6b. R-CHOP:n OS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja ITT-populaatiossa.
Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Parametric distribution	Long-term survival fraction	AIC (rank)	BIC (rank)	Visual fit to KM (POLARIX)
Exponential	60%	358.99 (5)	362.15 (5)	~
Weibull	NA	NA	NA	NA
Log-logistic	NA	NA	NA	NA
Log-normal	68%	355.5 (2)	358.65 (2)	~
Gen Gamma	64%	355.07 (1)	358.22 (1)	✓
Gompertz	0%	358.84 (4)	361.99 (4)	x
Gamma	70%	357.11 (3)	360.27 (3)	~

AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; ✓ symbol indicates a model has a good fit to the KM data; A ~ symbol indicates a model has an average fit to the KM data; a x indicates a model has an unsuitable fit to the KM data



Liitekuvio 6b. Elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita ITT-populaatiossa. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Liitetaulukko 6c. Pola-R-CHP:n PFS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja ITT-populaatiossa. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Parametric distribution	Long-term remission fraction	AIC (rank)	BIC (rank)	Visual fit to KM (POLARIX)
Exponential	71%	510.68 (4)	518.66 (1)	~
Weibull	NA	NA	NA	NA
Log-logistic	NA	NA	NA	NA
Log-normal	73%	507.46 (1)	519.43 (2)	✓
Gen Gamma	75%	508.92 (3)	524.88 (5)	✓
Gompertz	0%	512.84 (5)	524.81 (4)	~
Gamma	76%	507.81 (2)	519.79 (3)	✓

AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; ✓ symbol indicates a model has a good fit to the KM data; A ~ symbol indicates a model .has an average fit to the KM data; a × indicates a model has an unsuitable fit to the KM data

Liitetaulukko 6d. R-CHOP:n PFS:n sovitejakaumien tilastollisia arvoja ITT-populaatiossa. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

Parametric distribution	Long-term remission fraction	AIC (rank)	BIC (rank)	Visual fit to KM (POLARIX)
Exponential	60%	621.55 (4)	629.49 (4)	~
Weibull	NA	NA	NA	NA
Log-logistic	NA	NA	NA	NA
Log-normal	68%	598.43 (1)	610.35 (1)	✓
Gen Gamma	64%	599.47 (2)	615.35 (3)	✓
Gompertz	0%	624.21 (5)	636.12 (5)	~
Gamma	70%	602.54 (3)	614.46 (2)	✓

AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; ✓ symbol indicates a model has a good fit to the KM data; A ~ symbol indicates a model .has an average fit to the KM data; a × indicates a model has an unsuitable fit to the KM data

Liite 7. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käyttämät lääkkeiden annostelut ja kustannukset.

Liitetaulukko 7a. Dosing and treatment cycles of the 1L treatments

Regimen	Drug	Dosing	Dose (mg)	Cycle length (in days)	Average cycles ^a
Pola-R-CHP	Polatuzumab	mg/m2	1.80	21	5.2
Pola-R-CHP	Rituximab	mg/m2	375.00	21	7.1
Pola-R-CHP	Cyclophosphamide	mg/m2	750.00	21	5.2
Pola-R-CHP	Doxorubicin	mg/m2	50.00	21	5.2
Pola-R-CHP	Prednisone	Fixed dose	100.00	21	5.3
R-CHOP	Rituximab	mg/m2	375.00	21	6.9
R-CHOP	Cyclophosphamide	mg/m2	750.00	21	5.1
R-CHOP	Doxorubicin	mg/m2	50.00	21	5.1
R-CHOP	Vincristine	mg/m2	1.40	21	5.1
R-CHOP	Prednisone	Fixed dose	100.00	21	5.2

^a Reference: POLARIX Time-to-off- treatment data

Liitetaulukko 7b. Drug acquisition unit costs.

Drug	Composition (mg)	List price (€)	Composition (mg)	List price (€)	Source
Polatuzumab	30	2 014,29	140	9 400,00	AFP price list 15 May, 2022: Polivy
Rituximab	100	197,38 ¹	500	986,87	AFP price list 15 May, 2022: Rixathon / Truxima 100mg (x2 vials)/500mg
Cyclophosphamide	500	33,00	1000	17,93	AFP price list 15 May, 2022: Sendoxan 500 mg (Baxter)/ 1000 mg (Orifarm)
Doxorubicin	10	3,88	50	8,10	AFP price list 15 May, 2022: Doxorubicin (Accord) 2 mg/ml. 5 ml and 25 ml packages.
Prednisone ²	20	0,15	40	0,46	AFP price list 15 May, 2022: Prednisolon (Orifarm, reimbursed), 20 mg/40 mg 100 tabl. Retail price excl. VAT, price per tabl.
Vincristine	1	28,80	1	28,80	AFP price list 15 May, 2022: Oncovin 1mg/ml
Gemcitabine	200	9,90	1000	16,66	AFP price list 15 May, 2022: Gemcitabine (Accord) 100 mg/ml. 2 ml and 10 ml packages.
Oxaliplatin	50	16,13	100	32,25	AFP price list 15 May, 2022: Oxaliplatin Accord 5 mg/ml. 10 ml and 20 ml packages.
Bendamustine	25	39,00	100	156,00	AFP price list 15 May, 2022: Bendamustine Medac 2.5 mg/ml. 25 mg and 100 mg packages.
Carboplatin	150	11,25	150	11,25	AFP price list 15 May, 2022: Carboplarin Accord. 15 ml package.

Etoposide	100	15,00	200	43,72	AFP price list 15 May, 2022: Etoposide Fresenius Kabi 20 mg/ml, 100 mg/Etoposide Accord 20 mg/ml, 200 mg.
Ifosfamide	1000	82,00	2000	63,92	AFP price list 15 May, 2022: Holoxan 1 g/ Holoxan (Orifarm) 2g
Mesna	400	11,20	1000	36,50	AFP price list 15 May, 2022: Uromitexan 100 mg/ml, 15x4 ml (Orifarm)/ 10x10 ml package (Baxter)
Dexamethasone ²	4	1,26 ¹	4	1,26 ¹	AFP price list 15 May, 2022: Deksametason Abcur 4 mg, 100 tabl. Retail price excl. VAT.
Cisplatin	50	20,69	100	41,38	AFP price list 15 May, 2022: Cisplatin Accord 1 mg/ml, 50 ml and 100 ml packages.
Cytarabine	1000	12,50	2000	26,68	AFP price list 15 May 2022: Cytarabine 100 mg/ml, 1000 mg (Stada) and 2000 mg (Accord) packages.
Axicabtagene ciloleugel	1	327 000,00	1	327 000,00	AFP price list 15 May, 2022: Yescarta
Fludarabine	50	58,99	50	58,99	AFP price list 15 May 2022: Fludarabine Ebewe 25 mg/ml, 5 x 2 ml package.
Tisagenlecleucel	1	320 000,00	1	320 000,00	

¹ Price per vial/tablet

² Oral administration

Liite 8. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa huomioimien haittatapahtumien disutiliteetti- ja kustannukset.

Haittatapahtuma	Disutiliteetti	Yleisyys pola-R-CHP (%)	Yleisyys R-CHOP (%)	Kesto (päivää)	Hoitokustannus (€)
Anemia	0,25	11,49	6,62	16	281
Ripuli	0,103	3,91	0,91	2	1 744
Febriili neutropenia (aste 3)	0,15	14,02	5,48	6	4 114
Febriili neutropenia (aste 4)	0,15	3,91	2,51	6	5 018
Neutropenia (aste 3)	0,09	10,11	13,01	15	281
Neutropenia (aste 4)	0,09	23,68	26,94	15	281
Laskenut neutrofiilien määrä (aste 3)	0,09	2,53	1,83	15	281
Laskenut neutrofiilien määrä (aste 4)	0,09	8,05	5,71	15	281
Pneumonia	0,20	2,99	3,65	14	2 814

Liite 9. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa huomioimat seurantakustannukset.**Liitetaulukko 9a.** Resource use utilization in PFS health state, one-off costs.

Resource use utilization item	Pola + R-CHP/ R-CHOP (% of patients)	Reference
One off laboratory tests ^a	100 %	Clinical expert interview 2022

^a One off laboratory tests: TVK, B-Diffi (valkosolut), kalium, natrium, sytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr -virus (EBV), HBV/HCV- (hepatiitti B/C- infektio), hiv serologia, IgG (immunoglobuliini G1).

Liitetaulukko 9b. Resource use utilization in PFS health state, on treatment.

Resource use utilization item	Pola + R-CHP/ R-CHOP (per year)	Reference
Specialist (visit)	8	Clinical expert interview 2022
Nurse (visit)	1	Clinical expert interview 2022
Inpatient day	0	Clinical expert interview 2022
CT Scan	5	Clinical expert interview 2022
PET-CT	1	Clinical expert interview 2022
Bone marrow biopsy	1.1	Clinical expert interview 2022. 100 % of patients at cycle 1 and for 10 % of patients at cycle 4.
CSF sample	0.1	Clinical expert interview 2022. Once for 5-10 % of patients
Routine laboratory tests ^a	8	Clinical expert estimate, March 2022

^a Routine laboratory tests: pvk, alat, asat, bilirubin, afos, inr, kalium, natrium, crp, neutrofiilit

Liitetaulukko 9c. Resource use utilization in PFS health state, off treatment.

Resource use utilization item	Pola + R-CHP/ R-CHOP (per year)	Reference
Specialist (visit)	4	Clinical expert interview 2022
Nurse (visit)	1	Clinical expert interview 2022
Inpatient day	0	Clinical expert interview 2022
CT Scan	2	Clinical expert interview 2022
PET-CT	0	Clinical expert interview 2022
Bone marrow biopsy	0	Clinical expert interview 2022
CSF sample	0	Clinical expert interview 2022
Routine laboratory tests ^a	4	Clinical expert interview 2022

^a Routine laboratory tests: pvk, alat, asat, bilirubin, afos, inr, kalium, natrium, crp, neutrofiilit

Liitetaulukko 9d. Resource use utilization in PD health state, one-off costs.

Resource use utilization item	Pola + R-CHP/ R-CHOP (% of patients)	Reference
One off laboratory tests ^a	100 %	Clinical expert interview 2022
PET-CT	60 %	Clinical expert interview 2022. Approximately for 30 % of patients 2 times when they receive ASCT/CAR-T therapy
Bone marrow biopsy	100 %	Clinical expert interview 2022. Once for all patients.
CFS sample	7,5 %	Clinical expert interview 2022. Once for 5-10 % of patients

^a Routine laboratory tests: pvk, alat, asat, bilirubin, afos, inr, kalium, natrium, crp, neutrofiilit

Liitetaulukko 9e. Resource use utilization in PD health state.

Resource use utilization item	Pola + R-CHP/ R-CHOP (per year)	Reference
Specialist (visit)	8	Clinical expert interview 2022
Nurse (visit)	1	Clinical expert interview 2022
Inpatient day	25	Roche data on file 2022, [REDACTED]
CT Scan	5	Clinical expert interview 2022
Routine laboratory tests ^a	8	Clinical expert interview 2022

^a Routine laboratory tests: pvk, alat, asat, bilirubin, afos, inr, kalium, natrium, crp, neutrofiilit

Liitetaulukko 9f. Unit costs for resource utilization items.

Procedure	Cost per unit (€, inflated ^a)	Reference
Specialist (visit)	170,00	HUS Palveluhinnasto 2021. Hematologian osasto, 7401 uusintakäynti.
Nurse (visit)	155,00	TAYS tuotteet ja hinnat 2021. 1SYÖ_A03 p. 66.
Inpatient day	829,74	Mäklin & Kokko 2020. Liitetaulukko 3. Vuodeosastohoito, sairaalat yhteensä. Calculated cost per treatment day (3185,58 eur/ 4,12 inpatient days). Cost inflated to year 2022 price level.
CT Scan	214,00	VSSH T11 Kuvantamisen toimialue Hinnasto 2022. JN6AD Vartalon ja kaulan tietokonetomografiatutkimus
PET-CT	1 055,00	"VSSH T11 Kuvantamisen toimialue Hinnasto 2022. JN4DR Keho aineenv. PET-TT"
Bone marrow biopsy	50,00	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. p. 10 Bm-Aspirno
CSF sample	58,00	HUS Diagnostiikkakeskus Hinnasto 2020. p. 36 Li-Syto. Cost inflated to year 2022 price level.
One off laboratory tests, total	151,44	

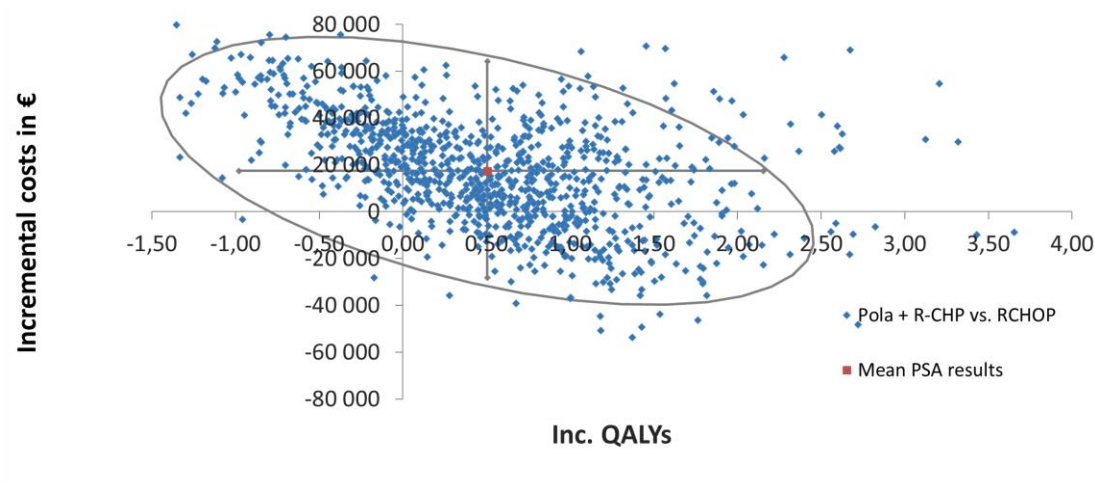
• TVK	58,86	Mäklin & Kokko 2020. p. 38. B-TVK Täydellinen verenkuva (Hb, hkr, MCV, erytrosyytit)
• B-Diffi (valkosolut)	3,00	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. B-Diffi p. 8
• kalium	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Kalium (P-K). Cost inflated to year 2022 price level.
• natrium	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Natrium (S/P-Na). Cost inflated to year 2022 price level.
• sytomegalovirus (CMV)	20,00	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. S-CMVAb p. 22
• Epstein-Barr -virus (EBV)	20,50	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. S-EBVAb. p.22
• HBV/HCV- (hepatiitti B/C- infektio)	38,00	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. S-HCVAb (11 eur) and S-HBcAbM (27 eur) P. 23
• hiv serologia	7,00	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. Li-HIVAb. P.23
• IgG (immunoglobuliini G1)	1,50	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. P-IgG p. 6
Routine laboratory tests, total		17,21
• pvk	2,58	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Perusverenkuva ja trombosyytit (B-PVK+T). Cost inflated to year 2022 price level.
• alat	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Alaniiniaminotransferaasi (S/P- ALAT). Cost inflated to year 2022 price level.
• asat	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Aspartaattiaminotransferaasi (S/P-ASAT). Cost inflated to year 2022 price level.
• bilirubin	0,80	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. P-Bil. P. 6.
• afos	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Alkalinen fosfaatti (S/P-AFOS). Cost inflated to year 2022 price level.
• inr	2,79	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Tromboplastiiniaika, INR-tulostus (P-INR). Cost inflated to year 2022 price level.
• kalium	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Kalium (P-K). Cost inflated to year 2022 price level.
• natrium	1,29	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. Natrium (S/P-Na). Cost inflated to year 2022 price level.
• crp	1,61	Mäklin & Kokko 2020. p. 37. C-reaktiivinen proteiini (P-CRP). Cost inflated to year 2022 price level.
• neutrofiilit	3,00	Tyks Laboratoriot Palveluhinnasto 2022. B-Neut p. 9

^a If relevant costs were inflated to year 2022 price level by using Finnish Healthcare price index (Statistics Finland 2022).

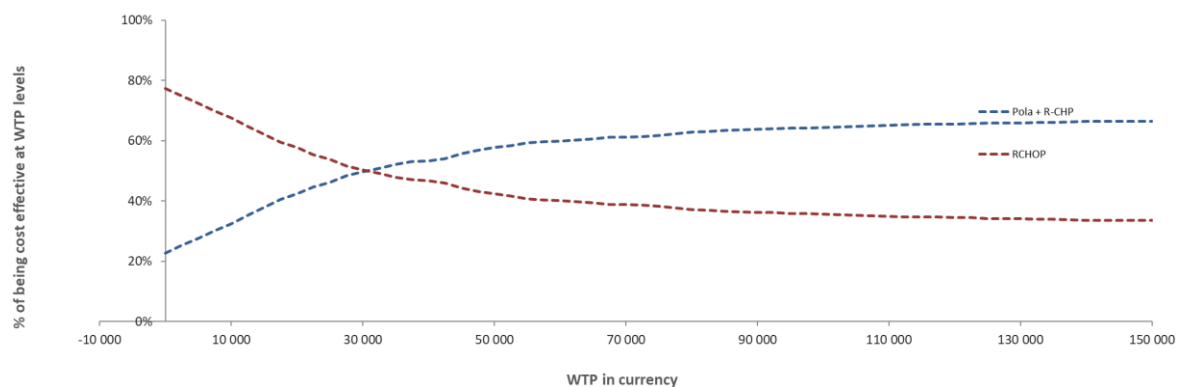
Liite 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Perusanalyysi							
Pola-R-CHP	18,78	14,03	158 882	-	-	-	-
R-CHOP	17,89	13,37	152 572	0,90	0,67	6 210	9 339
Alaryhmäanalyysi IPI 3–5							
Pola-R-CHP	18,41	13,74	152 944	-	-	-	-
R-CHOP	16,58	12,38	157 253	1,83	1,36	-4 309	dominoiva

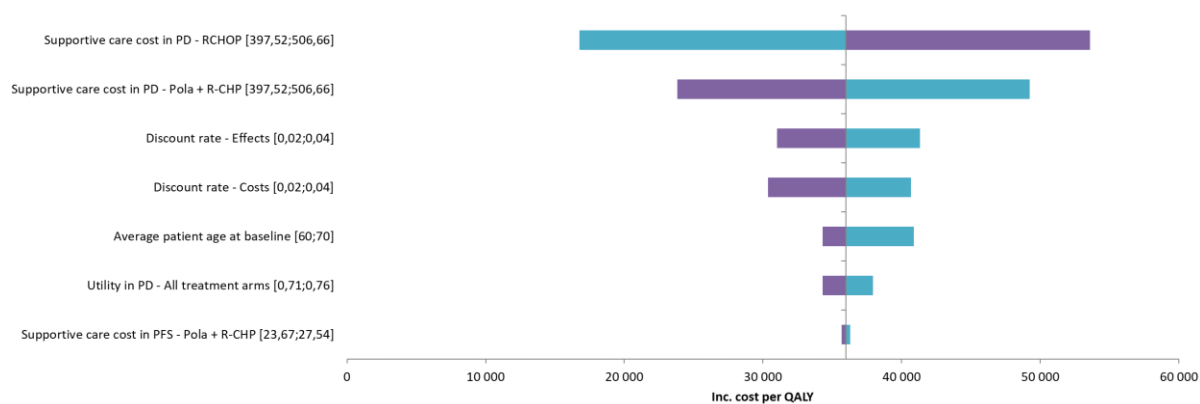
Liite 11. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyyysien tuloksia ITT-populaatiolle.



Liitekuvio 11a. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa ITT-populaatiolle.



Liitekuvio 11b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä ITT-populaatiolle.



Liitekuvio 11c. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyyysin tuloksia ITT-populaatiossa.

Liite 12. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysin tuloksia ITT-populaatiossa.

Scenario	Settings	ICER (EUR/QALY) ITT
Base case		35 975
Time horizon	40 years	37 421
Weight	Average weight (SD=0)	29 694
Age	Single age cohort (65 years + 35 years' time horizon)	40 571
Utility values	Polarix 5L	43 350
	Polarix 3L	38 595
	HMRN EQ-5D-5L	31 232
	HMRN EQ-5D-3L	25 694
Vial sharing	Vial sharing allowed	26 924
Treatment effect	OS effect limited in time: decreasing from 20 m & null at 40 m	150 314
	OS effect limited in time: decreasing from 40 m & null at 80 m	62 784
Extrapolation - Cure-mixture	Cure-mixture - Lognormal (PFS and OS)	47 243
	Cure-mixture - Gamma (PFS and OS)	37 484
Extrapolation - Standard PSM	Standard PSM (with best fitting distributions) - gengamma for PFS and OS.	54 627
	Standard PSM - Gompertz for PFS	13 120
	Standard PSM - Lognormal for PFS	Dominant
	Standard PSM - Lognormal for OS	45 240
Excess mortality hazard	10 %	39 282
	20 %	42 551
Time until set costs for longer term survivors zero	3	36 192
	5	36 645
Subsequent treatments	Distribution from POLARIX	46 227
	Similar distribution for both arms (Pola-R-CHP)	54 219

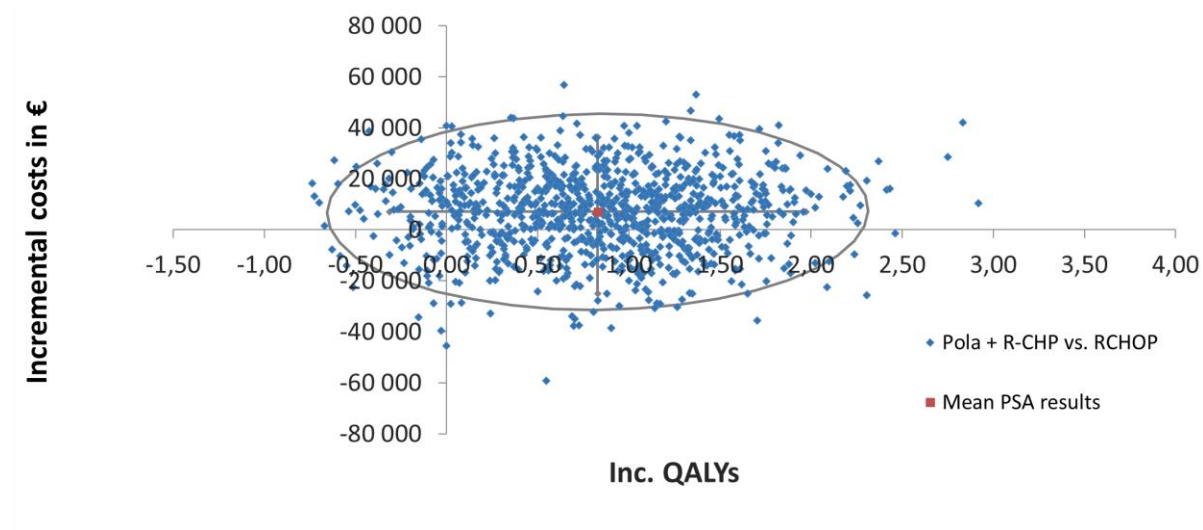
Liite 13. Myyntiluvan haltijan alaryhmään IPI 3–5 analyysiin liittyviä sovitejakaumia ja tuloksia.

KUVIO POISTETTU

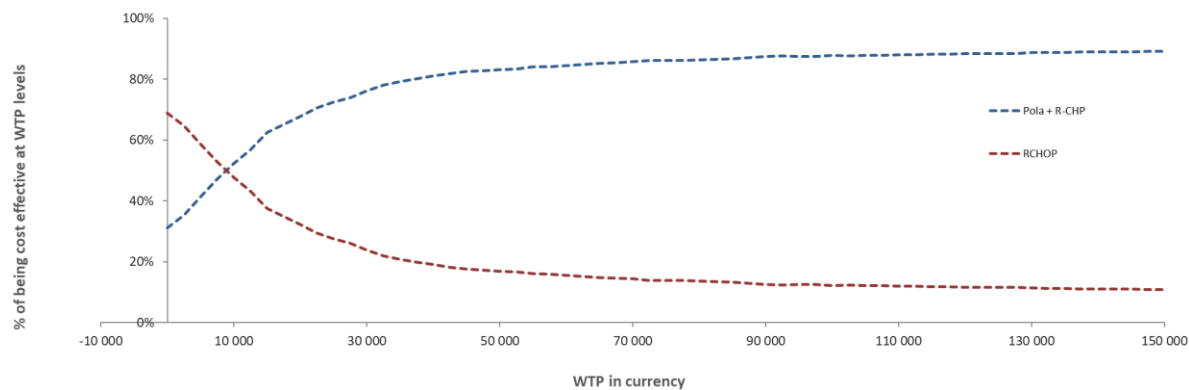
Liitekuvio 13a. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita IPI 3–5-alaryhmässä. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

KUVIO POISTETTU

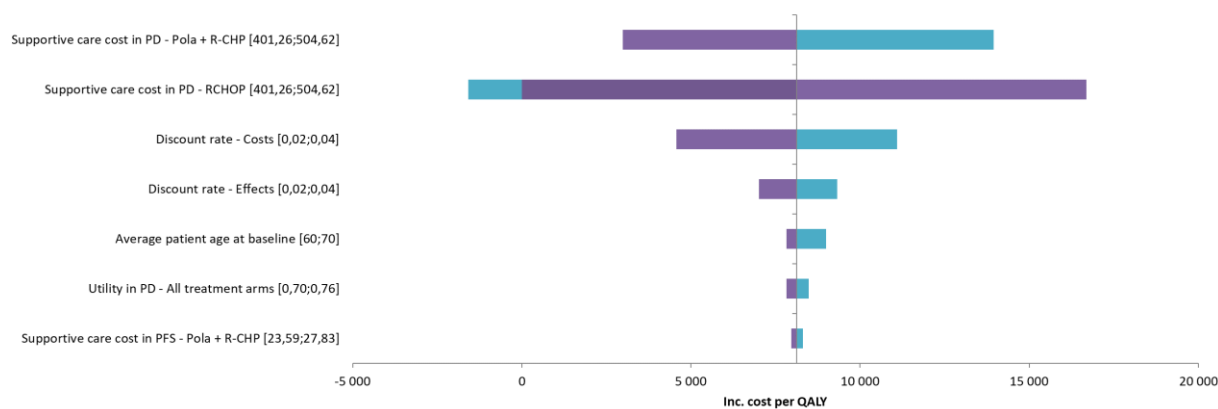
Liitekuvio 13b. Elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita IPI 3–5-alaryhmässä. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto



Liitekuvio 13c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa IPI 3–5 alaryhmälle.



Liitekuvio 13d. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä IPI 3–5 alaryhmälle.



Liitekuvio 13e. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia IPI 3–5 alaryhmässä.

Liitetaulukko 13a. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysin tuloksia IPI 3–5 alaryhmässä.

Scenario	Settings	ICER (EUR/QALY) IPI 3–5
Base case		8 124
Time horizon	40 years	8 691
Weight	Average weight (SD=0)	5 081
Age	Single age cohort (65 years + 35 years time horizon)	9 512
Utility values	Polarix 5L	9 465
	Polarix 3L	8 388
	HMRN EQ-5D-5L	7 418
	HMRN EQ-5D-3L	6 440
Vial sharing	Vial sharing allowed	3 726
Treatment effect	OS effect limited in time: decreasing from 20 m & null at 40 m	20 866
	OS effect limited in time: decreasing from 40 m & null at 80 m	11 352
Extrapolation - Cure-mixture	Cure-mixture - Gamma (PFS and OS)	10 396
	Cure-mixture - Gen gamma (PFS and OS) for R-CHOP arm	Dominant
Extrapolation – Standard PSM	Standard PSM (with best fitting distributions) - gen gamma for PFS and lognormal for OS	35 509
	Standard PSM - Lognormal for PFS	Dominant
	Standard PSM - Gen gamma for OS	15 317
	Standard PSM - Gompertz for OS	29 541
Excess mortality hazard	10 %	9 550
	20 %	10 968
Time until set costs for longer term survivors is zero	3	8 295
	5	8 645
Subsequent treatments	Distribution from POLARIX	13 191
	Similar distribution for both arms (Pola-R-CHP)	16 939

Liite 14. Budjettivaikutusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.**Liitetaulukko 14a.** Lääkkeiden annostelu.

Vaikuttava aine	Annostelu	Kerta-annos (mg)	Syklin pituus (vrk)	Annoksia syklissä	Syklejä hoitojaksossa
Polatutsumabi-vedotiini	1,8 mg/kg	137	21	1	5,2 ^a
Rituksimabi	375 mg/m ²	696	21	1	7,1 ^a
Syklofosfamidi	750 mg/m ²	1 393	21	1	5,2 ^a
Doksorubisiini	50 mg/m ²	93	21	1	5,2 ^a
Prednisoni	100 mg (kiinteä)	100	21	1	5,3 ^a
Vinkristiini	1,4 mg/m ²	2,6	21	1	5,1 ^b

^a Sykliä määrä POLARIX-tutkimuksen mukaan

Liitetaulukko 14b. Yksikkökustannukset.

Vaikuttava aine	Kauppanimi	Vahvuus	Pakkaus	Yksikkökustannus (€) ^a
Polatutsumabi-vedotiini	Polivy	-	30 mg	2 014,29
	Polivy	-	140 mg	9 400, 00
Rituksimabi	Rixathon	-	100 mg x 2 vial	197,38
	Rixathon	-	500 mg	986,87
Syklofosfamidi	Sendoxan (Baxter)	-	500 mg	33,00
	Sendoxan (Orifarm)	-	1 000 mg	17,93
Doksorubisiini	Doxorubicin (Accord)	2 mg/ml	10 mg (5 ml)	3,88
	Doxorubicin (Accord)	2 mg/ml	50 mg (25 ml)	8,10
Prednisoni	Prednisolon (Orifarm)	-	20 mg x 100 tabl	0,15
	Prednisolon (Orifarm)	-	40 mg x 100 tabl	0,46
Vinkristiini	Oncovin	1 mg/ml	1 ml	28,80

^a Veroton tukkumyyntihinta tai veroton vähittäismyyntihinta (prednisoni) 15.5.2022 lääketaksan mukaan



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

ISBN 978-952-7299-43-2