

Gazyvaro (obinutuzumab) vid follikulärt lymfom NT-rådets yttrande till landstingen 2018-05-18

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att Gazyvaro kan användas i kombination med kemoterapi för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom (FL) följt av underhållsbehandling hos patienter som svarat på behandling.

Tillståndets svårighetsgrad anses hög

Åtgärdens effektstorlek är måttlig

Tillståndet är vanligt

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY till cirka 600 000 kronor vid användning av Gazyvaro till tidigare obehandlade patienter i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med Gazyvaro hos patienter som svarat på behandling.

Vid en sammanvägd bedömning av ovanstående bedömer NT-rådet behandlingen som kostnadseffektiv.

Om läkemedlet

Obinutuzumab är en rekombinant monoklonal humaniserad och glykomodifierad typ II anti-CD20-antikropp. Den riktar sig specifikt mot den extracellulära delen av CD20-transmembranantigen som finns på ytan hos icke-maligna och maligna pre-B- och mogna B-lymfocyter, men som saknas hos de hematopoetiska stamcellerna, pro-B-celler, normala plasmaceller och normal vävnad.

Glykomodifiering av Fc-delen av obinutuzumab resulterar i högre affinitet för FcγRIII-receptorer på immuneffektorceller såsom NK-celler (natural killer cells), makrofager och monocyter jämfört med icke-glykomodifierade antikroppar.

Indikation enligt produktresumén:

Gazyvaro i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med Gazyvaro hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom.

Gazyvaro har sedan tidigare även indikationen kronisk lymfatisk leukemi. Den tidigare NLT-gruppen rekommenderade 2014 användning vid denna indikation.

Gazyvaro fick marknadsföringsgodkännande som andra linjens behandling av follikulärt lymfom i juni 2016, samt som första linjens behandling av follikulärt lymfom i september 2017.

Aktuell ICD 10-kod är C82

Dosering enligt produktresumén:

Induktion: Gazyvaro administreras som infusion i kombination med kemoterapi i behandlingscykler.

Underhållsbehandling: Patienter med komplett eller partiell respons på induktionsbehandling ska fortsätta med Gazyvaro som monoterapi en gång varannan månad i två år eller tills sjukdomsprogression.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

Motivering: Svårighetsgraden för patienter med symtomgivande sjukdom i primärt behandlingsskede är hög. Tillståndet är obotligt och progredierande till död men många patienter har en relativt lång överlevnad.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

Godkännandet baseras på en öppen fas III-studie. 1202 patienter med CD20-positiva indolenta non-Hodgkin lymfom (iNHL), bestående av follikulära lymfom (FL) och marginalzonslymfom (MZL). Patienter randomiserades till att få antingen Gazyvaro (n=601 patienter) eller rituximab (n=601 patienter) i kombination med kemoterapi med antingen bendamustin, CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) respektive CVP (cyklofosamid, vinkristin, prednisolon) följt av Gazyvaro eller rituximab som underhållsbehandling hos patienter med komplett eller partiell respons under 2 år. GALLIUM-studien visade en statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad (PFS) vid 3 år för de patienter som fick Gazyvaro (obinutuzumab, "G") jämfört med de som fick rituximab ("R"), 80% för obinutuzumab vs 73.3% för rituximab hazardkvot 0.66 (prövare) (95% konfidensintervall (CI) 0.51 – 0.85; P = 0.001), och 88.5% för obinutuzumab vs 86.9% för rituximab hazardkvot 0.71 (oberoende kommitté) (95% konfidensintervall (CI) 0.54 – 0.93; P = 0.01). Total överlevnad (OS) visar en statistik icke-signifikant hazardkvot 0.75, beräknad procentuell överlevnad vid 3 år var 94% för obinutuzumab och 92.1% för rituximab (95% konfidensintervall (CI) 0.49 – 1.17; P = 0.21).

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

Motivering: Studien var öppen och det finns viss tendens till att prövarna har gjort något mer gynnsamma bedömningar av utfallen (progress/ej progress) i Gazyvaro-armen jämfört med rituximab-armen vilket också avspeglas i hazardkvoterna.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet gällande differentiering i mortalitetsrisk beroende på om patienter progredierar inom eller efter 24 månader från behandlingsstart. Det finns även en osäkerhet gällande effekten av Gazyvaro över tid.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Motivering: Follikulärt lymfom (FL) är det vanligaste indolenta (lågaktiva) nodala lymfomet, och utgör omkring 15 % av alla lymfom. Ca 250 personer insjuknar per år enligt Svenska Lymfomregistret. Någon uppgift om prevalens finns inte tillgänglig, men med en medianöverlevnad på 10 år, kan denna uppskattas till ca 2500 individer.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

I den hälsoekonomiska modellen jämförs Gazyvaro med rituximab, som i likhet med Gazyvaro antas ges i kombination med kemoterapi under induktionsbehandlingen, därefter ges underhållsbehandling med Gazyvaro respektive rituximab som monoterapi. Den viktigaste faktorn för kostnadseffektiviteten av Gazyvaro är den relativa effekten över tid.

TLV:s bedömning utifrån nuvarande tillgänglig dokumentation är att behandling med Gazyvaro innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 600 000 kronor.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

Osäkerheterna bedöms vara höga och ligger främst i antaganden om längd av bibehållen effektfördel på progressionsfri överlevnad. Det har även identifierats osäkerheter gällande skillnad i mortalitet för tidigt och sent progredierade patienter samt behandlingslängd.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Gazyvaro](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

Pivotal studie

Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614598>

Närvarande vid beslut

Mårten Lindström, tf ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.