



versio 13.3.2019

## Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

# **TISAGENLEKLEUSEELI (KYMRIAH<sup>®</sup>) UUSIUTUNEEN TAI HOITORESISTENTIN DIFFUUSIN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN (DLBCL) HOIDOSSA**

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology



versio 13.3.2019

## Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen .....	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus .....	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio .....	1
3.	Terveysongelman vakavuus .....	2
4.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset .....	2
4.1.	Selvitys/Fimean arviointiraportti tms .....	2
4.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset .....	2
4.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset .....	2
5.	Intervention sisällöstä .....	3
6.	Vaihtoehdot interventiolle .....	4
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys .....	4
8.	Intervention vaikuttavuus .....	4
9.	Intervention turvallisuus .....	6
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset .....	6
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus .....	7
12.	Eettinen tarkastelu .....	7
13.	Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta .....	8
14.	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta .....	8
15.	Johtopäätökset .....	9
16.	Palkon suosituslause .....	10
Liite 1.	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	11
Liite 2.	Lähteet .....	12

1) European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

## 1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013). Tämä suositus ja perustelumuuisto käsittelevät tisagenlekleuseeliä (Kymriah<sup>®</sup>) uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa. Tisagenlekleuseeli-hoidosta ei ole annettu aiempaa Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston suositusta tässä käyttöaiheessa. Kymriah on rekisteröity tavaramerkki.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin, joka on julkaistu joulukuussa 2018. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009).

## 2. Aiheen määrittely ja rajaus

### 2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

#### *Terveysongelma*

Tämä suositus koskee aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet sairautensa hoidoksi aiemmin kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa.

Lymfooma eli imusolmukeesyöpä alkaa imusolmukkeista tai muissa elimissä sijaitsevasta imukudoksesta. Lymfoomat jaetaan kahteen päätyyppiin eli Hodgkinin tautiin ja non-Hodgkin lymfoomiin, jotka edelleen jaetaan B-solu- ja T-solulymfoomiin.

DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkin lymfoomista. DLBCL:aa hoidetaan solunsalpaajien ja CD-20-vasta-aineiden yhdistelmällä, jolla noin 60% paranee pysyvästi. Osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoitovastetta ei saavuteta useammasta hoitolinjasta huolimatta.

#### *Interventio*

Tisagenlekleuseeli (Kymriah) on CAR-T hoito, jonka toiminta perustuu potilaan elimistön omien T-solujen muokkaukseen.

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

### 3. Terveysongelman vakavuus

DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkinin lymfoomien alatyypeistä. Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta.

Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavien potilaiden ennuste on huono. Tisagenlekleuseeli on tarkoitettu näiden potilaiden hoitoon tilanteissa, joissa on aiemmin annettu systeemisiä syövän lääkehoitoja kahdessa tai useammassa linjassa. Tavanomaisilla syövän lääkeshoitoilla, joiden tuloksia on raportoitu SCHOLAR-1-tutkimuksessa, tämän potilasryhmän mediaanielossaoloaika oli noin 6 kk ja vain noin 20% potilaista oli elossa 2 vuoden kuluttua.

### 4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

#### 4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin (Arola ym. 2018).

#### 4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomen lymfoomaryhmä on julkaissut hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta (Suomen lymfoomaryhmä 2017). Tässä hoitosuosituksessa suositellaan relapsin lääkehoitoon ensisijaisesti platinapohjaista immunokemoterapiaa. Suosituksessa ei oteta kantaa hoitoon taudin uusiutuessa toista kertaa.

#### 4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Eurooppalainen syöpälääkäreiden järjestö ESMO<sup>1</sup> on julkaissut suosituksen DLBCL:n hoidosta 2015 (Tilly ym. 2015). Tämän suosituksen mukaan taudin uusiutuessa toista kertaa hoitovaihtoehtoja ovat osallistuminen kliniseen lääketutkimukseen, tai hyvin pienelle osalle potilaista voidaan harkita allogeenista kantasolusiirtoa.

Arviointeja, joiden tavoite on informoida tisagenlekleuseeli- hoidon käyttöön liittyvää päätöksentekoa on meneillään useissa maissa. Yhteenvedo keskeisten maiden arvioinneista on taulukossa 1.

Taulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista.

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 16.3.2019
Englanti & Wales (NICE)	Suositus julkaistu. 13.3.2019. Suosituksen mukaan tisagenleukseeli-hoitoa voi toteuttaa hallitun käyttöönotto sopimuksen edellytyksin Cancer Drug Fundin varoista. Edellyttää mm. systemaattista tiedon keruuta. Tilanne arvioidaan uudestaan viimeistään 2023 kun Juliet tutkimuksen tiedonkeruu päättyy  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10269">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10269</a>
Kanada (CADTH)	Suositus julkaistu 15.1.2019. Tisagenleukseeli-hoitoa voi käyttää myyntiluvan mukaisessa kohderyhmässä edellyttäen, että hinnanalennus on merkittävä ja tietoa vaikutuksista kerätään systemaattisesti.  <a href="https://www.cadth.ca/tisagenleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma">https://www.cadth.ca/tisagenleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma</a>
Ruotsi (Janusinfo)	Arviointi käynnissä  <a href="https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/kymriah-tisagenleucel.4.7c82b0fc1638b8db71b1bdfc.html">https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/kymriah-tisagenleucel.4.7c82b0fc1638b8db71b1bdfc.html</a>
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä  <a href="https://nyemetoder.no/metoder/tisagenleucel-kymriah-indikasjon-ii">https://nyemetoder.no/metoder/tisagenleucel-kymriah-indikasjon-ii</a>
Tanska (Medicinerådet)	Ei tietoa  Alla olevassa ei ole mitään, ei löydy Meidnirådetin sivuilta <a href="https://medicineradet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvaldelser/tisagenleucel-kymriah-b-celle-lymfom">https://medicineradet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvaldelser/tisagenleucel-kymriah-b-celle-lymfom</a>
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi on valmistunut 18.10.2018 ja sen perusteella HTA arviointi käynnistynyt  <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/tisagenleucel-kymriah-for-dlbcl/">http://www.ncpe.ie/drugs/tisagenleucel-kymriah-for-dlbcl/</a>
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Ranska (HAS)	Myönteinen suositus, ehdollisena mm. lisätietojen keräämiselle ja keskittämiseksi.  <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891692/en/kymriah-ldgcb">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891692/en/kymriah-ldgcb</a>
Saksa (IQWiG ja G-BA)	Arviointi 13.12.2019. Luotettavaa arviota ei mahdollista tehdä?  <a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>
Skotlanti (SMC)	Arviointi valmistunut 13.3.2019. Ei suositella koska luotettavaa terveystaloudellista selvitystä ei ole mahdollista tehdä  <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenleucel-kymriah-full-submission-smc2141/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenleucel-kymriah-full-submission-smc2141/</a>

**AEMPS** = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **AIFA** = Agenzia Italiana del Farmaco; **CADTH** = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **G-BA** = Gemeinsame Bundesausschuss; **HAS** = Haute Autorité de santé; **IQWiG** = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **Janusinfo** = Tukholman läänin verkkosivusto, johon on koottu riippumatonta lääkeinformaatiota; **NCPE** = National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** = National Institute for Health and Care Excellence; **NT** = nya terapier; **SMC** = Scottish Medicine Consortium.

## 5. Intervention sisällöstä

Kymriah-valmisteen vaikuttava aine on tisagenleukseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja kerätään ja lähetetään muualla sijaitsevaan keskukseseen geneettisesti muokattavaksi siten, että ne tunnistavat CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja pystyvät tuhoamaan niitä. Muokkauksen jälkeen T-solut siirretään takaisin potilaalle. Suurin osa B-soluista ilmentää CD19-antigeenia.

1) European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

Tisagenlekleuseeli-hoitoa, sen vaikutusmekanismia ja valmistusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.1, s. 13–14) ja valmisteyhteenvedossa.

## 6. Vaihtoehdot interventiolle

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n lääkehoidossa käytetään Suomessa pääasiassa ICE<sup>1</sup>-, GDP<sup>2</sup>- ja DHAP<sup>3</sup>-yhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi. Pieni osa potilaista voi saada myös allogeenisen kantasolusiirron, mutta siirtoon soveltuvia potilaita on hyvin vähän. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin.

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n hoitoa on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.2, s. 15).

## 7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuisivat saamaan CAR-T-hoitoa tämän suosituksen kohteena olevassa käyttöaiheessa.

## 8. Intervention vaikuttavuus

Näyttö tisagenlekleuseeli-lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta DLBCL:n hoidossa perustuu ensisijaisesti yhteen faasin 2 yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (C2201, JULIET).

JULIET-tutkimuksen päivitettyyn analyysiin mennessä tutkimukseen oli rekrytoitu 165 potilasta (ITT-analyysi). Heistä 111 sai tisagenlekleuseeli-infuusion (FAS-analyysi). Päivitettyyn tehoanalyysikohorttiin sisältyi 93 potilasta, jotka olivat saaneet infuusion ja joita oli seurattu vähintään kolme kuukautta infuusion jälkeen. Yksityiskohtaisemmin JULIET-tutkimusta ja sen tuloksia on kuvattu Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 16–24).

JULIET-tutkimuksessa potilaille oli sallittua antaa tarvittaessa siltahoitoa stabiloimaan tautia tutkimukseen ottamisen ja

<sup>1</sup> ICE = ifosfamidi + karboplatiini + etoposide

<sup>2</sup> GDP = sisplatiini + gemsitabiini + deksametasoni

<sup>3</sup> DHAP = sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni.

1) European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

tisagenlekleuseeli-infuusion välisenä aikana. Siltahoitoa sai noin 90 % infuusion saaneista potilaista. Yleisimmin käytetyt siltahoidot olivat samoja, usein rituksimabia sisältäviä yhdistelmiä, joita käytetään kolmannessa hoitolinjassa.

JULIET-tutkimuksessa infuusion saaneista potilaista (n = 93) 52 % saavutti hoitovasteen ja 40 % täydellisen vasteen. Kaikista tutkimukseen osallistuneista potilaista (n = 165) 34 % saavutti hoitovasteen ja täydellisen vasteen 24 %. Puolen vuoden kohdalla vasteisuus oli infuusion saaneilla 33 % ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla 21 %. Vasteen saaneista potilaista 65 %:lla ja täydellisen vasteen saaneista 79 %:lla tauti ei ollut uusiutunut 12 kk kohdalla.

Kokonaiselossaoloajan mediaani JULIET-tutkimuksen kaikilla mukaan otetuilla potilailla (n = 165) oli 8,2 kk. Eloassaolo-osuus 6 kk kohdalla oli 56 % ja 12 kk kohdalla 40 %. Infuusion saaneilla potilailla (n = 111) mediaanielossaoloaika oli 11,7 kk infuusiosta. Eloassaolo-osuudet tässä populaatiossa 6 kk ja 12 kk kuluttua infuusiosta olivat 62,1 % ja 49,0 %. Mediaanielossaoloaika (tutkimukseen osallistumisesta) ennen taudin etenemistä (PFS) infuusion saaneilla potilailla oli 5,1 kk ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla (ITT) 4,4 kk. Infuusion jälkeinen PFS mediaani oli 2,9 kk.

Vertailuhoitoaaran puuttuminen JULIET-tutkimuksesta vaikeuttaa oleellisesti tisagenlekleuseeli-hoidon vertailua muihin hoitoihin. Tuloksia voi pyrkiä esittämään rinnakkain muiden tutkimusten kanssa, mutta tällaisen vertailun tulos on hyvin epäluotettava, kun satunnaistettuun tutkimusasetelmaan perustuva tieto puuttuu kokonaan. Tisagenlekleuseeli-hoitoa on vertailtu standardihoitoon (SCHOLAR-1-tutkimus) sekä toiseen CAR-T-hoitoon (aksikabtagenisiloleuseeli, ZUMA-1-tutkimus).

### **Vertailu standardihoitoon**

SCHOLAR-1 on retrospektiivinen tutkimus, jossa yhdistettiin potilastason tietoja hoitoa antavien keskusten tutkimusaineistoista ja kliinisistä tutkimuksista. SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysissä 26 % (95 % LV: 21–31%) potilaista sai hoitovasteen (ORR). Vastaavasti JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 165) hoitovasteen sai 34 % (95 % LV: 27–42%). Täydellisen hoitovasteen (CR) SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysissä sai 7 % (95 % LV: 3–15%). Vastaavasti JULIET-tutkimuksessa täydellisen hoitovasteen sai ITT-populaatiossa (n = 165) noin 24 % potilaista. Tisagenlekleuseeli-hoidolla on saavutettu selvästi enemmän täydellisiä hoitovasteita (CR) kuin SCHOLAR-1-

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

tutkimuksessa. Kokonaisvasteosuudet (ORR) puolestaan ovat melko lähellä toisiaan vertailtaessa JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiota ja SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysia.

SCHOLAR-1-tutkimusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.4.1, s. 22 ja liitteet 3 ja 4.

### **Vertailu aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoon**

ZUMA-1-tutkimus oli faasien 1–2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon (Yescarta) vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. ZUMA-1-tutkimuksessa ei sallittu siltahoitoja. ZUMA-1-tutkimuksessa aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon ORR infuusion saaneilla potilailla oli 72 % ja täydellisiä vasteita oli 51 %. JULIET-tutkimuksessa tisagenlekleuseeli-hoidon ORR oli infuusion saaneilla potilailla 52 % ja täydellisiä vasteita oli 40 %. Erot tutkimusprotokollissa ja -populaatioissa vaikeuttavat kuitenkin vertailua, ja koska satunnaistettu tutkimusnäyttö puuttuu kummastakin hoidosta, ei johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta tisagenleukseelin ja aksikabtageenisiloleuseelin välillä voi tehdä.

## **9. Intervention turvallisuus**

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa henkeä uhkaavia (aste 3–4) haittavaikutuksia. CAR-T- hoitoihin liittyviä erityisseurantaa vaativia haittavaikutuksia ovat mm. sytokiinioireyhtymä ja neurologiset haitat.

Sytokiinioireyhtymä liittyy hoidon vaikutusmekanismiin ja se raportoitiin JULIET-tutkimuksessa 58 %:lla, 22 %:lla reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3–4). Neurologisia haittoja ilmaantui 21 %:lla potilaista (12 %:lla vaikea tai henkeä uhkaava) kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta.

Tisagenlekleuseeli-hoidon turvallisuutta on käsitelty yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.5, s. 23 - 25).

## **10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset**

Tisagenlekleuseeli-valmisteen tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 12 000 € muita kustannuksia. Nämä kustannukset liittyvät esihoittoon, hoidon antamiseen ja seurantaan sekä sytokiinioireyhtymän hoitoon.

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

Hoitovaihtoehtoista aksikabtagenisiloleuseeli-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Fimea on arvioinut Suomessa yleisimmin käytettävien solusalpaajyhdistelmien keskimääräisten kustannusten olevan noin 15 000 €.

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 40 potilasta, jotka voisivat soveltua saamaan CAR-T-hoitoa (tisagenlekleuseelia tai aksikabtagenisiloleuseelia) arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi CAR-T-hoitoa, vuosittaiset lisäkustannukset yleisimmin käytettyihin solusalpaajyhdistelmiin verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa.

Budjettivaikutus olisi kuitenkin ensimmäisten vuosien aikana edellä arvioitua pienempi, koska mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja osa potilaista voisi saada muita CAR-T-valmisteita meneillään olevien tutkimusten puitteissa.

## 11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusanalyysiä ja siksi Fimean arviointiraportissa ei arvioida tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE arvio, että tisagenlekleuseeli-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) standardihoitoon verrattuna on todennäköisesti yli 54 000<sup>4</sup> £/QALY.

## 12. Eettinen tarkastelu

### *Oikeudenmukaisuus*

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluita tarvitsevien kesken. Tärkeää on taata yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa oleville. Tästä seuraa, että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Terveydenhuoltoon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulee käyttää siten, että niillä saadaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Jos voimavarat käytetään

---

<sup>4</sup> Noin 63 000 euroa (4.3.2019 kurssilla)

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytössä voitaisiin muissa tilanteissa saada.

Tisagenlekleuseeli-hoidolla DLBCL:n hoidossa saavutetut tulokset koskevat huonoennusteista potilasryhmää, jolle on rajallisesti muita hoitovaihtoehtoja. Hoidon tulosten kliinistä vaikuttavuutta ja hoidollisen arvon määrittämistä rajoittavat arvioitavan tutkimuksen yksihaaraisuus ja lyhyt seuranta-aika.

### *Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen*

Hoitoihin liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, joiden riski on korostunut etenkin hoitoa seuraavien viikkojen aikana. Näiden haittavaikutusten mahdollisuus edellyttää infuusion jälkeisenä varotoimena tiivistä seuranta- ja pysymistä hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä useiden viikkojen ajan. Kaikilla potilailla solujen käsittely ei onnistu teknisesti tai sairaus ehtii edetä solujen valmistuksen aikana siten, että hoitoa ei ole enää mahdollista antaa tai se ei ehdi auttamaan potilasta. Hoidon aiheuttamia pidempiaikaisia haittavaikutuksia tai esimerkiksi vaikutuksia potilaiden immunologiseen järjestelmään ei tunneta.

## **13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta**

Potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen.

## **14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta**

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvitaan seuraavia tietoja:

- Hoidettujen potilaiden lukumäärä ja ominaispiirteet
- Hoidon toteutuminen
- Hoidon lopputulokset lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä (esimerkiksi kuolleisuus, hoidon jälkeen tehdyt kantasolusiirrot ja B-soluaplasian immunoglobuliinihoidon tarve ja kesto).

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

Euroopan lääkevirasto (EMA) on asettanut tisagenlekleuseeli-valmisteen myyntiluvan haltijalle velvoitteen tehdä ja raportoida rekisteridataan perustuvan turvallisuustutkimuksen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. EMA:n järjestämässä työpajassa (2018) laadittiin ehdotus CAR-T-hoidoista kerättävistä lisätiedoista (core data elements).

Tietojen keräämistä Suomessa CAR-T-hoitoja saavista potilaista pidetään tärkeänä ja nämä tiedot olisi tärkeää saada myös kansallisen päätöksenteon ja ohjauksen tueksi.

## 15. Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

### *Terveysongelman merkittävyys*

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

Uusiutunut ja hoitoresistentti DLBCL on vakava ja huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

### *Lääketieteellinen perusteltavuus*

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttävää.

Tisagenlekleuseeli-hoidolla saavutetaan selvästi aiempia hoitovaihtoehtoja enemmän täydellisiä hoitovasteita, joista osa saattaa johtaa pysyvään paranemiseen. JULIET-tutkimuksen tulosten tulkintaa vaikeuttaa tisagenlekleuseeli-hoidon ja siltahoidon vaikutusten sekoittuminen ja se, että suunniteltu hoitoinfuusio jäi toteutumatta merkittäväällä osalla tutkimuspotilaista. Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

sen vaikutusmekanismin vuoksi merkittäviä sivuvaikutuksia sekä myös neurologisia haittoja. Elämänlaatuun vaikuttava pitkänajan haittaprofiili on vielä tuntematon.

Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavien potilaiden ennuste on huono. Palko arvioi, että tisagenlekleuseeli-hoito on lääketieteellisesti perusteltua tämän suosituksen kohderyhmän mukaisessa indikaatiossa Palkon suosituslauseessa mainituin rajauksin.

### *Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena*

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitettu terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

Tisagenlekleuseelihoitoon liittyy merkittäviä riskejä ja sen pitkäaikaisvaikutukset elämänlaatuun ovat vielä tuntemattomia. Hoitopäätös edellyttää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät riskit ja hoidon vaikuttavuuteen liittyvät epävarmuustekijät.

Tisagenlekleuseeli-hoito on erittäin kallista. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta. Hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua esimerkiksi ns. hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.

## **16. Palkon suosituslause**

Palko arvioi, että tisagenlekleuseeli-lääke kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa aikuisilla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluihin B-solulyymfooma (DLBCL), ja jotka ovat aiemmin saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyvän epävarmuuden vuoksi suosituksen

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta. Lisäksi Palko toteaa, että kyseinen hoito tulee keskittää vähempään kuin viiteen yliopistolliseen sairaalaan. Tietoa hoidon vaikutuksista tulisi kerätä systemaattisesti ja yhdenmukaisesti.

Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään 2023 kun EMAn edellyttämät seurantatiedot ovat käytettävissä.

## **Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet**

### **Suosituksen valmisteluun osallistuneet**

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiyli lääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto

ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)

dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

professori Marja Blom, Helsingin yliopisto

lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

johtajayli lääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri 18.2.2019 alkaen

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology

STM038:00/2017

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö (1.12.2018 alkaen)

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

### **Suosituksen valmistelun vaiheet**

Joulukuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistiolunnokset

13.3.2019 Palkon kokous hyväksyi suositus- ja muistiolunnokset julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa

21.3.-10.4.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa

## **Liite 2. Lähteet**

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisten B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17/2018.

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2017.

[https://www.onkologiyhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo\\_5dc2199\\_Aggressiivisten\\_B\\_solulymfoomien\\_hoitosuositu.pdf](https://www.onkologiyhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo_5dc2199_Aggressiivisten_B_solulymfoomien_hoitosuositu.pdf)

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. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2015;26(5):116–125.

<sup>1)</sup> European Society for Medical Oncology