

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 16/2018

AKSIKABTAGEENISILOLEUSEELI
(YESCARTA) AIKUISTEN
SUURISOLUISTEN
B-SOLULYMFOOMIEN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

AKSIKABTAGEENISILOLEUSEELI (YESCARTA) AIKUISTEN SUURISOLUISTEN B-SOLULYMFOOMIEN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018

Julkaisuajankohta joulukuu 2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

Julkaisija

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

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-96-0

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Tuomas Oravilahti

FM, prov, ON
Lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
Tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIINISET ASIAANTUNTIJAT

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä. Tähän arviointiin kliiniset asiantuntijat on rekrytoitu yhteistyössä kansallisen syöpäkeskuksen (FICAN) kanssa.

Maija Itälä-Remes

Dos., sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
TYKS, Turun yliopisto
Sidonnaisuudet: kongressimatkat (Abbvie, Celgene, Gilead, Pfizer, Teva); asiantuntijapalkkiot (Incyte, Pfizer, Teva). Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Sirkku Jyrkkiö

Dos., syöpätautien erikoislääkäri
TYKS
Sidonnaisuudet: kongressimatkat (Roche, Takeda); luentopalkkiot (Janssen, Astellas, Lilly, Roche, Amgen); kokouspalkkiot, tekijänoikeuspalkkio (HILA, Kela, TUKJJA, Duodecim). Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Kaisa Sunela

LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS
Sidonnaisuudet: asiantuntijapalkkiot (Ipsen, Teva, Janssen-Cilag, Roche, Takeda); luentopalkkiot (Roche, Ipsen, Pfizer); kongressimatkat (Roche, Bayer, BMS, Ratiopharm, Gilead); tutkimustyö (Bayer); työsuhde (Takeda, Roche, päättynyt 31.12.2016). Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Sidonnaisuudet: Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	5
RESUMÉ	7
ABSTRACT	9
LYHENTEET	11
1 JOHDANTO.....	12
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	13
2.1 Yescarta, aksikabtageenisiloleusiili.....	13
2.2 Hoitosuosituksien ja hoitovaihtoehdot.....	15
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	16
3.1 Yescartan vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	16
3.2 Yescarta-hoidon vaikutuksiin liittyvät tulokset ...	18
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	20
3.4 Vertailu hoitovaihtoehtoihin.....	20
3.5 Turvallisuus.....	22
3.6 Lisätiedon kerääminen.....	23
3.7 Pohdinta.....	23
4 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS	25
4.1 Yescarta-hoidon kustannukset.....	25
4.2 Kymriah-hoidon kustannukset.....	26
4.3 Standardihoidon kustannukset.....	26
4.4 Yescarta-hoidon budjettivaikutus	27
4.5 Pohdinta.....	28
5 KUSTANNUS-VAIKUTTAVUUS.....	29
5.1 Myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli	29
5.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset.....	33
5.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä valinnoista	35
5.4 Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta	35
5.5 Pohdinta.....	39
6 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	40
LÄHTEET	41
LIITTEET.....	43

TIIVISTELMÄ

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta suurisoluisen B-solulymfoomien hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-96-0.

Yescarta-hoito

Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli) on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkinin lymfoomista. Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta, joista miesten osuus oli hieman suurempi kuin naisten. Pienellä osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoitovastetta ei saavuteta useammasta hoitolinjasta huolimatta.

Yescarta on hoitomuoto, joka perustuu potilaan omien valkosolujen geneettiseen muokkaukseen. Potilaan T-soluja kerätään ja lähetetään geneettisesti muokattavaksi muualla sijaitsevaan keskukseseen, minkä jälkeen muokatut T-solut (CAR-T-solut) siirretään takaisin potilaalle. CAR-T-solut tunnistavat ja tappavat syöpäsoluja (B-soluja) CD19-antigeenin perusteella.

Hoidolliset vaikutukset

Yescartan myyntilupa perustuu tehon ja turvallisuuden osalta ZUMA-1-tutkimukseen sekä retrospektiiviseen SCHOLAR-1-tutkimukseen vertailuhoidoista. ZUMA-1 tutkimus oli faasin 1–2 yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Yescarta-hoidon vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. Tutkimuksessa ei ole vertailuryhmää. Faasi 2:een otettiin 111 potilasta (ITT-populaatio), joilla oli hoitoon reagoimaton tai autologisen kantasolusiirron jälkeen uusiutunut DLBCL tai PMBCL. Yescarta valmistettiin 110 potilaalle, ja infuusion sai lopulta 101 potilasta.

Kokonaiselossaoloajan mediaani ZUMA-1 tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 111) oli 17,4 kuukautta. Elossaolo-osuus 12 kuukauden kohdalla oli 59 % ja 18 kuukauden kohdalla 49 %. Mediaanielossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 9,5 kuukautta. Riippumattoman arvion mukaan täydellisen hoitovasteen sai 47 % ja täydellisen tai osittaisen hoitovasteen 66 % kaikista tutkimukseen mukaan otetuista faasin 2 potilaista (n = 111). Kaikista infuusion saaneista potilaista (n = 101) täydellisen vasteen sai 51 % ja osittaisen tai täydellisen vasteen 72 % potilaista. Vasteen keston mediaani oli riippumattoman arvion mukaan 14,0 kuukautta. Osittaisen vasteen saaneilla vasteen keston mediaani oli vain 1,9 kuukautta. Osittaisen ja täydellisen vasteen saaneilla on huomattava ero vasteen kestossa. Alaryhmä-analyyysien perusteella vaikutus hoitovasteeseen ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on johdonmukainen alaryhmästä riippumatta eli vaikutuksessa alaryhmien välillä ei ole osoitettavissa eroja.

Yescarta-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat mm. sytokiinioreyhtymä, erilaiset infektiot, neutropenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia, enkefalopatia ja sydämen toiminnan häiriöt. ZUMA-1-tutkimuksessa kolme potilasta (3 %) sai kuolemaan johtaneen haittavaikutuksen. Sytokiinioreyhtymää ilmeni 93 % potilaista, ja 12 %:lla tila oli vaikea-asteinen. Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 65 %:lla potilaista ja osa näistä haitoista oli vakavia.

Vertailu hoitovaihtoehtoihin

Vertailuhoitoaaran puuttuminen ZUMA-1-tutkimuksesta vaikeuttaa oleellisesti Yescarta-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.

SCHOLAR-1 on retrospektiivinen tutkimus, jossa yhdistettiin potilastason tietoja hoitoa antavien keskusten tutkimusaineistoista ja kliinisistä tutkimuksista. ZUMA-1 tutkimuksessa havaittu osittainen tai täydellinen hoitovaste Yescarta-hoidossa oli huomattavasti suurempi kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa havaittu (66 % vs. 26 %). Samoin täydellisten vasteiden määrä Yescarta-hoidossa näyttäisi olevan selvästi korkeammalla tasolla kuin standardihoidossa (47 % vs. 7 %). Tutkimuspopulaatioiden eroista huolimatta ero tuloksissa on siinä määrin huomattava, että Yescarta-hoidon voi melko luotettavasti olettaa tuottavan standardihoitoa selvästi parempia hoitotuloksia.

JULIET oli yksihaarainen tutkimus, jossa DLBCL-potilaita hoidettiin toisella juuri myyntiluvan saaneella CAR-T-hoidolla (Kymriah). JULIET-tutkimuksessa Kymriah-infuusion saaneista potilaista 40 % sai täydellisen vasteen ja 52 % sai osittaisen tai täydellisen vasteen. Rinnakkain asetettuna Yescarta-hoidon vaikutus hoitovasteeseen vaikuttaa suuremmalta kuin Kymriah-hoidon vastaava vaikutus. Erot tutkimusprotokollissa ja -populaatioissa vaikeuttavat kuitenkin vertailua, ja koska satunnaistettu tutkimusnäyttö puuttuu kummastakin hoidosta, johdopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta ei voi tehdä.

Budjettivaikutukset ja kustannusvaikuttavuus

Yescartan hintaa ei ole Suomessa julkistettu. Ruotsissa julkaistun hinnan perusteella Yescartan listahinnan Suomessa voidaan olettaa olevan noin 330 000 euroa potilasta kohden. Lääkekustannusten lisäksi hoidosta aiheutuu muita välittömiä kustannuksia reilut 10 000 euroa. Kymriah-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuvat saamaan Yescarta-hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa (DLBCL tai PMBCL). Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi Yescarta-hoitoa, vuosittaiset lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa. Budjettivaikutus olisi kuitenkin ensimmäisten vuosien aikana edellä arviotua pienempi, koska mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja osa potilaista voi saada muuta CAR-T-hoitoa meneillään olevan tutkimuksen puitteissa.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusmallin, jossa Yescarta-hoitoa verrataan standardihoitoon. Fimean tällä mallilla tekemässä perusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 69 000 euroa/QALY. Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoidollisten vaikutusten mallintaminen. Tutkimusnäyttöä on saatavilla hyvin lyhyeltä seuranta-ajalta ja siksi myös kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Kustannusvaikuttavuusmallin tuloksia tarkasteltaessa on huomattava, että mallinnus perustuu oletukseen, jonka mukaan [REDACTED] hoitoa saaneista potilaista paranee pysyvästi. Oletuksen perusteet jäivät mallin kuvauksessa epäselväksi. Arvio kustannusvaikuttavuudesta heikkenee olennaisesti, jos tätä oletusta ei hyväksytä. Oletuksen tueksi ei ole saatavilla pitkän aikavälin tietoa hoidon vaikutuksista. Lisäksi kustannusvaikuttavuusarvion luotettavuuden kannalta keskeinen vertaileva näyttö hoidon suhteellisesta vaikutuksesta standardihoitoon nähdään puuttuvan kokonaan.

Yhteenvedon, arvioinnin perusteella voidaan todeta, että Yescarta-hoidolla saavutetaan selvästi aiempia hoitovaihtoehtoja parempia hoitovasteita, joista osa saattaa johtaa pysyvään paranemiseen. Hoito on erittäin kallista, ja hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Tämän vuoksi mahdollinen käyttöönotto ja hankinta voisi olla perusteltua toteuttaa hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä 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

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta vid behandling av storcelligt B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 16/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-96-0.

Behandling med Yescarta

Yescarta (axicabtagenciciloleucel) är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) efter två eller flera linjer av systemisk terapi. DLBCL är den vanligaste formen av non-Hodgkin-lymfom i Finland. År 2015 konstaterades 590 nya fall av DLBCL, med en aning fler fall hos män än hos kvinnor. Hos en liten del av patienterna recidiverar sjukdomen eller så uppnås inte behandlings svar oberoende av flera behandlingslinjer.

Yescarta är en behandlingsform som bygger på en genetisk modifiering av patientens egna vita blodkroppar. Patientens T-celler samlas och skickas för genetisk modifiering till ett center på annat håll och därefter överförs de modifierade T-cellerna (CAR-T-celler) tillbaka till patienten. CAR-T-cellerna identifierar och dödar cancerceller (B-celler) baserat på CD19-antigenen.

Terapeutiska effekter

Försäljningstillståndet för Yescarta baserar sig på den effekt och säkerhet som påvisats genom ZUMA-1-studien och den retrospektiva SCHOLAR-1-studien om referensbehandlingar. ZUMA-1-studien var en enarmad fas 1- och 2-multicenterstudie för att utvärdera effekten av Yescarta vid behandling av DLBCL och PMBCL. Studien omfattade ingen kontrollgrupp. Den andra fasen omfattade 111 patienter (ITT-population) med refraktär DLBCL eller PMBCL eller recidiv efter autologisk stamcellstransplantation. Yescarta framställdes för 110 patienter, och gavs slutligen som infusion till 101 patienter.

Medianen för den totala överlevnadstiden i ZUMA-1-studiens ITT-population (n=111) var 17,4 månader. Överlevnadsandelen var 59 % vid 12 månader och 49 % vid 18 månader. Medianen för den progressionsfria överlevnadstiden (PFS) var 9,5 månader. Av andra fasens patienter (n = 111) uppnådde 47 % komplett svar och 66 % komplett eller partiellt svar enligt en oberoende bedömning. Av alla patienter som fick infusion (n=101) uppnådde 51 % komplett svar och 72 % komplett eller partiellt svar. Medianen för behandlingssvarets varaktighet var 14,0 månader enligt en oberoende bedömning. Medianen för behandlingssvarets varaktighet hos patienter med partiellt svar var endast 1,9 månader. Varaktigheten av terapivaret skiljer sig märkbart mellan patienter med partiellt och komplett svar. Utifrån analysen av undergrupper är effekten på behandlingssvaret och den progressionsfria överlevnadstiden enhetlig oberoende av undergrupp, dvs. inga skillnader kan påvisas mellan undergrupperna.

Behandlingen med Yescarta medför allvarliga och i vissa fall dödliga biverkningar. Mycket vanliga biverkningar omfattar bl.a. cytokinsyndrom, diverse infektioner, neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, encefalopati och hjärtstörningar. I ZUMA-1-studien fick tre patienter (3 %) dödliga biverkningar. Cytokinsyndrom inträffade hos 93 % av patienterna, varav 12 % drabbades allvarligt. Neurologiska biverkningar inträffade hos 65 % av patienterna, varav en del drabbades allvarligt.

Jämförelse med andra behandlingsalternativ

Avsaknaden av kontrollarm i ZUMA-1-studien gör det märkbart svårare att jämföra Yescarta-behandlingen med andra behandlingar. Resultaten kunde granskas parallellt med andra studier, men en sådan jämförelse vore mycket opålitlig eftersom data från randomiserade studier saknas helt.

SCHOLAR-1 är en retrospektiv studie där man kombinerade patientdata från forskningsmaterial och kliniska studier vid behandlingscentra. ZUMA-1-studien påvisade märkbart fler kompletta eller partiella svar vid behandling med Yescarta jämfört med SCHOLAR-1-studien (66 % respektive 26 %). Andelen patienter med komplett svar vid behandling med Yescarta verkar även vara märkbart högre i jämförelse med standardbehandlingen (47 % respektive 7 %). Oberoende av skillnaderna i populationerna påvisar dessa resultat relativt tillförlitligt att behandling med Yescarta är märkbart effektivare jämfört med standardbehandlingen.

JULIET var en enarmad studie, där patienter med DLBCL behandlades med en annan CAR-T-behandling som nyss erhållit försäljningstillstånd (Kymriah). Av de patienter som fick infusion med Kymriah i JULIET-studien uppnådde 40 % komplett svar och 52 % partiellt eller komplett svar. Genom parallell granskning av resultaten verkar Yescarta vara effektivare än Kymriah. Skillnaderna i studiernas protokoll och populationer gör det dock svårt att jämföra dem, och eftersom båda studierna var icke-randomiserade, kan man inte dra några slutsatser om eventuella verkliga skillnader mellan behandlingarnas effekt.

Budgetpåverkan och kostnadseffektivitet

Kostnaden för Yescarta-behandling i Finland är ännu oklar. Utifrån listpriset i Sverige kommer listpriset i Finland för Yescarta antagligen att ligga runt 330 000 euro per patient. Utöver läkemedelskostnaderna tillkommer ännu dryga 10 000 euro i övriga direkta kostnader. Kostnaderna för behandling med Kymriah ligger i samma storleksklass. Enligt Fimeas uppskattning skulle Yescarta-behandling kunna inledas hos cirka 40 patienter årligen för den sjukdom som är föremål för utvärdering (DLBCL eller PMBCL). Om 40 patienter årligen behandlas med Yescarta, uppgår de årliga tilläggskostnaderna till cirka 13 miljoner euro jämfört med standardbehandlingen. Budgetpåverkan skulle dock under de första åren vara mindre än uppskattat, eftersom eventuella behandlingar skulle påbörjas stegvis och en del av patienterna kunde få någon annan typ av CAR-T-behandling i samband med pågående prövningar.

Innehavaren av försäljningstillståndet har tillhandahållit Fimea en mall för kostnadseffektivitet för att jämföra Yescarta-behandling med standardbehandlingen. Enligt en grundscenario som Fimea utfört med mallen uppgår den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) till cirka 69 000 euro/QALY. En central osäkerhetsfaktor i kostnadseffektivitetsanalysen är modelleringen av behandlingseffekterna. Forskningsdata finns att få endast från en kort uppföljningsperiod, och således är utvärderingen av kostnadseffektiviteten också märkbart osäker.

När man granskar resultaten av kostnadseffektivitetsanalysen bör man observera att modelleringen baserar sig på ett antagande att ■■■■■ av de behandlade patienterna botas fullständigt. Grunderna för detta antagande beskrivs dock oklart i modellen. Den uppskattade kostnadseffektiviteten minskar märkbart om antagandet inte stämmer. Det finns inga tillgängliga långtidsdata om behandlingens effekt som skulle stöda detta antagande. Dessutom fattas det helt bevis på behandlingens relativa effekt i jämförelse med standardbehandlingen, vilket försvagar kostnadseffektivitetsanalysens tillförlitlighet.

Sammanfattningsvis kan man utifrån utvärderingen konstatera att man med Yescarta-behandling kan uppnå tydligt bättre behandlingssvar jämfört med tidigare alternativ, och åtminstone en del patienter kan förväntas tillfriskna helt. Behandlingen är mycket dyr och effekten och kostnadseffektivitet är märkbara osäker. För denna orsak eventuell inbrukande och anskaffning kunde vara argumenterat inom ett avtal om kontrollerat införande.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlens behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. 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

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta in large B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication "Fimea Develops, Assesses and Informs" 16/2018. 52 p. ISBN 978-952-5624-96-0.

Yescarta

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) after two or more lines of systemic therapy. DLBCL is the most common of non-Hodgkin's lymphomas in Finland. In 2015, 590 new cases of DLBCL were diagnosed, of which the proportion of men was slightly higher than that of women. In a small part of patients, the disease relapses recurrently, or no therapeutic response is obtained despite multiple lines of therapy.

Yescarta is a treatment that is based on genetic modification of the patient's own white blood cells. The patient's T cells are collected and sent for genetic modification to an outside laboratory centre, following which the modified T cells (CAR-T cells) are transferred back to the patient. The CAR-T cells recognise and kill cancer cells (B-cells) based on the CD19 antigen.

Clinical effectiveness

As regards efficacy and safety, the marketing authorisation of Yescarta is based on the ZUMA-1 study and the retrospective SCHOLAR-1 study on comparison therapies. The ZUMA-1 study was a single-arm multicentre study of phases 1–2 investigating the effects of Yescarta therapy on the treatment of DLBCL and PMBCL. The study has no control group. 111 patients with a refractory or relapsed DLBCL or PMBCL after autologous stem cell transplant were recruited to phase 2 (the ITT population). Yescarta was prepared for 110 patients, of whom 101 eventually received the infusion.

The median overall survival in the ITT population of the ZUMA-1 study (n=111) was 17.4 months. The survival rate at 12 months was 59%, and at 18 months, 49%. The median progression-free survival (PFS) was 9.5 months. According to an independent review committee, 47 % of all phase 2 patients recruited (n=111) had a complete response and 66 % had a complete or partial response. Of the patients who received infusion (n=101), 51% had a complete response and 72% a complete or partial response. According to the independent review committee, the median duration of response was 14.0 months. In patients who achieved a partial response, the median duration of response was only 1.9 months. The duration of response differed considerably between those with a partial response and those with a complete response. Based on subgroup analyses, the effect on therapeutic response and progression-free survival is consistent irrespective of the subgroup, i.e. there are no differences between subgroups.

Yescarta treatment may cause adverse reactions that are severe and, in some cases, led to death. Very common adverse reactions include the cytokine release syndrome, various kinds of infections, neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia, encephalopathy and cardiac dysfunctions. In the ZUMA-1 study, three patients (3%) had an adverse reaction that led to death. The cytokine release syndrome was experienced by 93% of the patients, and in 12% of the patients, the condition was severe. Neurological adverse reactions were experienced by 65% of the patients, a part of which were severe.

Comparison with treatment options

The absence of a comparator arm in the ZUMA-1 study significantly complicates the comparison of the Yescarta therapy with other therapies. Efforts can be made to present the results side by side with those of other studies, but the result of such comparison is highly unreliable, because data that is based on a randomised study setting is entirely absent.

SCHOLAR-1 is a retrospective study where patient-level data was aggregated from the research data of treatment centres and from clinical studies. The complete or partial response to the Yescarta treatment observed in the ZUMA-1 study was significantly higher than that observed in the SCHOLAR-1 study (66% vs. 26%). Similarly, the number of complete responses obtained in the Yescarta treatment seems to be at a clearly higher level than in the standard treatment (47% vs. 7%). Despite the differences between the study populations, the difference in treatment outcomes between Yescarta and standard treatment is large to such an extent that the Yescarta therapy can be relatively reliably assumed to produce better treatment outcomes.

JULIET was a single-arm study where DLBCL patients were treated with another recently authorised CAR-T therapy (Kymriah). Of the patients who received the Kymriah infusion in the JULIET study, 40% had a complete response and 52% a complete or partial response. When set side by side, the effect of the Yescarta therapy on the response appears larger than the corresponding effect of the Kymriah therapy. However, the differences in study protocols and populations complicate the comparison, and because randomised trial is missing from both therapies, no conclusions can be drawn as to the existence of an actual difference.

Budget effects and cost-effectiveness

The price of Yescarta has not been yet disclosed in Finland. Based on the price disclosed in Sweden, the list price of Yescarta in Finland can be expected to be around EUR 330,000 per patient. In addition to the medicine costs, the therapy gives rise to other direct treatment costs in the amount of slightly over EUR 10,000. The costs of the Kymriah therapy are of the same order of magnitude. According to Fimea's estimate, there could be around 40 patients per year in Finland who are eligible for the Yescarta therapy for the therapeutic indication being assessed (DLBCL or Yescarta). If 40 patients per year were to receive Yescarta therapy, the annual additional costs compared to the standard treatment would amount to around EUR 13 million. However, the budget impact would be smaller than the above estimate during the first few years, because the potential uptake would occur in stages and part of the patients may receive other CAR-T therapy under an ongoing study.

The marketing authorisation holder submitted a cost-effectiveness model for assessment where the Yescarta therapy was compared with the standard therapy. In the base case analysis carried out by Fimea using this model, the incremental cost effectiveness rate (ICER) is around EUR 69,000 / QALY. The major uncertainty in the cost-effectiveness analysis is related to the modelling and extrapolating therapeutic effects. Research evidence is available for a very limited follow-up time, for which reason also the assessment of cost-effectiveness involves considerable uncertainty.

In terms of cost effectiveness analysis, it should be borne in mind that the modelling is based on the assumption that [REDACTED] of the patients who received therapy will be cured permanently. The grounds for this assumption remain unclear in the description of the modelling. The assessment of the cost-effectiveness will be essentially impaired if this assumption is not accepted. No long-term data on the effects of the therapy is available to support the assumption. Another crucial uncertainty in the cost-effectiveness analysis is related to the lack of comparative effectiveness results between Yescarta and standard treatment.

In conclusion, based on the assessment, it can be concluded that clearly higher response rates than those achieved with the previous treatment options can be achieved with the Yescarta treatment. Some of these responses may lead to permanent cure. The treatment is highly expensive and its treatment effects and cost-effectiveness involve considerable uncertainty. For these reasons, a managed entry agreement could be a viable option while considering the uptake of the Yescarta treatment.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. 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

ASCT	Autologinen kantasolusiirto
CAR	Kimeerinen antigeenireseptori (chimeric antigen receptor)
CD19	Solukalvon biomarkeriproteiini, jota suurin osa B-soluista ilmentää
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRS	Sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome)
DOR	Remission kesto (duration of remission)
DLBCL	Diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
PMBCL	Primaarinen välikarsinan suurisolainen B-solulymfooma
ORR	Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä, progression-free survival
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)
SCT	Kantasolujen siirto (stem cell transplantation)
TFL	follikulaarisesta lymfoomasta muuntunut diffuusi suurisolainen B-solulymfooma

1 JOHDANTO

Lymfooma eli imusolmukeesyöpä alkaa imusolmukkeista tai muissa elimissä sijaitsevasta imukudoksesta (Salonen 2014). Erilaisia lymfoomatyyppejä on useita kymmeniä, ja osa niistä kasvaa ja leviää nopeasti. Lymfoomat jaetaan kahteen päätyyppiin eli Hodgkinin tautiin ja muihin lymfoomiin eli non-Hodgkinin lymfoomiin. Lisäksi non-Hodgkin-lymfoomista voidaan erottaa pahanlaatuisen solun alkuperän mukaan B-solu- ja T-solulymfoomat (Swerdlow 2016).

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL) on Suomessa yleisin non-Hodgkinin lymfoomista (Jyrkkiö 2016). Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta (Syöpärekisteri, C83.3), joista miesten osuus oli hieman suurempi kuin naisten. Tavallisin syy tutkimuksiin hakeutumiseksi on suurentunut imusolmuke esimerkiksi kaulalla, kainalossa tai nivustaipeessa (Riihijärvi ym. 2014). Noin puolella potilaista syöpä on levinnyt laajemmalle sen toteamisvaiheessa. DLBCL:aa hoidetaan solunsalpaajien ja CD20-vasta-aineiden yhdistelmällä, jolla noin 60 % potilaista paranee pysyvästi.

Osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoitovastetta ei saavuteta useammasta hoitolinjasta huolimatta. Yescarta (aksikabtageenisiloleusiili) on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman taudin hoitoon kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen.

Yescarta on CAR-T-hoito, jonka toiminta perustuu potilaan elimistön omien T-solujen muokkaukseen. CAR-T (chimeric antigen receptor-T) lyhenne viittaa Yescartan vaikuttavan aineen rakenteeseen. Hoidon toteutustapa on poikkeuksellinen. Potilaan T-soluja kerätään ja lähetetään geneettisesti muokattavaksi muualla sijaitsevaan keskukseseen, minkä jälkeen T-solut siirretään takaisin potilaalle (Yescarta-valmisteyhteenveto). Muokatut T-solut tunnistavat ja tappavat B-soluja CD19-antigeenin perusteella.

Tässä arvioinnissa on hyödynnetty sekä julkaistua materiaalia, että Yescartan myyntiluvan haltijalta saatua materiaalia. Näistä jälkimmäinen sisältää liikesalaisuutena salassa pidettäviä lukuarvoja ja kuvia, jotka on tästä raportista peitetty.

Taulukko 1. *Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.*

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluihin B-solulymfooma, jota on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa.
Arvioitava lääkehoito	Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Solunsalpaajahoido, johon voi liittyä rituksimabi• Tisageenilekuseeli (Kymriah)
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">• Elossaoloaika (OS)• Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)• Objektiiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)• Täydellinen hoitovaste (CR)• Vasteen kesto (DOR)• Elämänlaatu• Haittavaikutukset• Kustannukset• Kustannusvaikuttavuus

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Yescarta, aksikabtagenisiloleusiili

2.1.1 Myyntilupa ja käyttöaihe

Euroopan komissio myönsi Yescartalle myyntiluvan elokuussa 2018. Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (Yescarta-valmisteyhteenveto). Yescarta on rekisteröity tavaramerkki.

2.1.2 Vaikuttava aine ja vaikutusmekanismi

Yescartan vaikuttava aine on aksikabtagenisiloleuseeli. Kyseessä on CAR-T-hoito, jonka toiminta perustuu potilaan elimistön omien T-solujen muokkaukseen. CAR-T (chimeric antigen receptor-T) lyhenne viittaa vaikuttavan aineen rakenteeseen.

Aksikabtagenisiloleuseeli on fuusioproteiini, jossa solunulkoinen CD-19-antigeenin tunnistava osa (vasta-aineen kaltainen scFv) on yhdistetty kahteen solun sisäpuoliseen signaloivaan osaan, CD3ζ ja CD28, jotka aktivoivat T-solua (Yescarta-valmisteyhteenveto). CD3ζ on osa normaalia T-solureseptorikompleksia (Abbas ym. 2012). CD28 on T-solujen ilmentämä proteiini, joka vahvistaa T-solureseptorikompleksin signalointia antigeenin tunnistuksessa ja lisää T-solujen sytokiini tuotantoa, proliferaatiota ja erilaistumista (van der Stegen ym. 2015). Fuusioproteiinia ilmentävät CAR-T-solut tunnistavat ja tappavat B-soluja CD19-antigeenin perusteella.

Muokattujen T-solujen määrä veressä on suurimmillaan 7–17 päivän kuluttua infuusiosta (Kochenderfer ym. 2015). Maksimipitoisuuden ajankohdassa ja pitoisuudessa on paljon potilaskohtaista vaihtelua. CAR-T-soluja on havaittu potilaan verenkierrossa vielä kahden vuoden kuluttua infuusiosta (Neelapu ym. 2017).

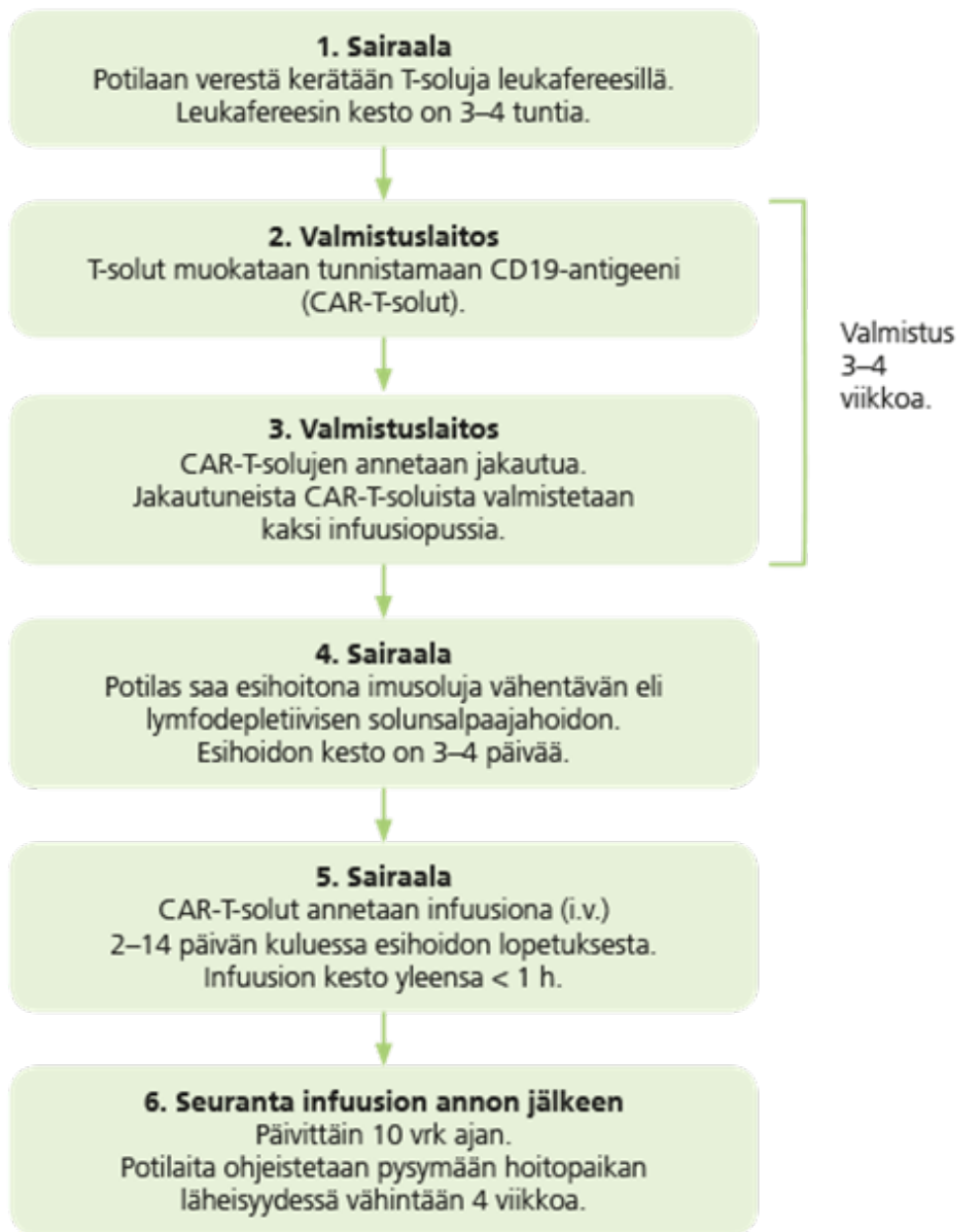
2.1.3 Hoidon toteuttaminen ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yescarta-hoitoa on mahdollista antaa vain kvalifioiduissa keskuksissa. Yescarta-hoitoon liittyvien riskien minimoimiseksi myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että hoitoa antavilla sairaaloilla on erityinen pätevyys hoidon antamiseen. (Yescarta-valmisteyhteenveto) Tämä tarkoittaa muun muassa, että hoitoa voidaan antaa vain, jos potilaan hoitoon osallistuvat henkilöt ovat suorittaneet erityisen Yescarta-hoidon antamiseen tarvittavan koulutusohjelman. Koulutuksessa perehdytään Yescarta-hoidon haittavaikutuksina usein ilmenevien neurologisten haittojen ja sytokiinioreyhtymän tunnistamiseen ja hoitoon sekä hoidon käytännön toteuttamiseen. Lisäksi sairaalassa on oltava sytokiinioreyhtymän hoitoa varten vähintään neljä annosta tosilitsumabia jokaista hoidettua potilasta kohti. Hoitoa antavia sairaaloita tulee Suomessa olemaan todennäköisesti yksi tai kaksi.

Hoidon toteuttamista on havainnollistettu **kuviossa 1**. Aluksi potilaan T-soluja kerätään ja lähetetään geneettisesti muokattavaksi muulla sijaitsevaan keskukseseen. Muokkauksen jälkeen T-solut (CAR-T-solut) siirretään takaisin potilaalle. Solujen keräämisestä infuusioon kuluva aika on myyntiluvan haltijan mukaan noin 30 päivää. Yescarta annostellaan yhtenä infuusiona. Annos on noin 2×10^6 CAR-T-solua potilaan painokiloa kohti. Maksimiannos (yli 100 kg painavalle potilaalle) on 2×10^8 CAR T-solua. Akuuttien haittojen havaitsemiseksi potilasta on tarkkailtava vähintään päivittäin 10 vuorokauden ajan infuusion jälkeen (Yescarta-valmisteyhteenveto). Tämän jälkeen potilaan on pysyteltävä alle kahden tunnin matkan päässä hoitoa antavasta sairaalasta, kunnes neljä viikkoa on kulunut infuusioista.

Ennen Yescarta-infuusiota potilaalle annetaan esihoidona lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa (Yescarta-valmisteyhteenveto). Esihoito annetaan päivinä 5–3 ennen Yescarta-

infuusiota. Solunsalpaajahoito sisältää fludarabiinia (30 mg/m²/vrk) ja syklofosfamidia (500 mg/m²/vrk).



Kuvio 1. Vuokaavio CAR-T-hoidon valmistuksesta ja käytöstä. Lähde: Tenhunen ym. 2018.

2.2 Hoitosuositukset ja hoitovaihtoehdot

2.2.1 Edenneen tai huonosti hoitoon reagoivan taudin hoito

Suomen Lymfoomaryhmä on julkaissut syksyllä 2017 hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta (Suomen lymfoomaryhmä 2017). Suosituksen mukaan ensilinjan hoidon tavoite on ensisijaisesti taudin paraneminen. Hoidon pohjana on immunokemoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito).

DLBCL uusiutuu yli 30 %:lla potilasta (ESMO 2015). Suomen Lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaan ensisijainen lääkehoitosuositus uusiutuneen taudin hoidossa on platinapohjainen immunokemoterapia. Nuoremmilla (< 65 vuotta) suositellaan R-DHAP¹-, R-ICE²-, tai R-GDP³-hoitoa, ja iäkkäämmillä R-GEMOX⁴-, R-GDP- tai R-MINE-hoitoa⁵. Huonosti hoitoon reagoivan taudin hoitoon suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa ja autologista siirtoa, jos se on mahdollinen.

Taudin uusiutuessa toista kertaa suositellaan allogeenista kantasolusiirtoa niille, joilla se on mahdollinen. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin. Arvioinnin kohteena oleva Yescarta-hoito on tarkoitettu tähän hoidon vaiheeseen. Kliinisten asiantuntijoiden arvion mukaan Suomessa näiden potilaiden hoidossa käytetään pääasiassa ICE-, GDP- ja DHAP-yhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi.

2.2.2 Autologinen ja allogeeninen kantasolusiirto

Autologisessa siirrossa (ASCT) potilaalle annetaan häneltä itseltään kerättyjä veren kantasoluja (Heslop 2018). Autologisen siirron tarkoituksena on mahdollistaa sellainen intensiivinen solunsalpaajahoito, josta toipuminen muuten on vaikeaa. Luuytimen toiminta saadaan palautettua antamalla potilaalle takaisin kantasolut, jotka on kerätty ennen intensiivihoidoa. Suomalaisen hoitosuosituksen mukaan autologinen siirto on hoitovaihtoehto sellaisille potilaille joiden tauti on uusiutunut tai joilla ensimmäisen linjan hoidolle ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta. Autologisen siirron suositusikä on alle 65–70 vuotta.

Allogeenisella kantasolusiirrolla tarkoitetaan sellaista siirtoa, jossa siirrettävät kantasolut on luovuttanut toinen henkilö (Heslop 2018). Allogeenisessä siirrossa tavoitteena on korvata luovuttajan kantasoluilla korvaavat potilaan omat kantasolut, joissa on perinnöllisiä tai sairaudesta johtuvia poikkeavuuksia. Ennen siirtoa annetaan esihoidoa, jonka tarkoituksena on vähentää siirteen hylkimistä ja tuhota jäljellä olevat tautisolut.

¹ R-DHAP= Rituksimabi+ sisplatiini, sytarabiini, deksametasoni.

² R-ICE= Rituksimabi + ifosfamidi + karboplatiini + etoposidi.

³ R-GDP= Rituksimabi + sisplatiini + gemsitabiini + deksametasoni.

⁴ R-GEMOX= Rituksimabi + gemsitabiini + oksaliplatiini.

⁵ R-MINE= Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni + etoposidi.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Yescartan vaikutuksia koskevat tutkimukset

3.1.1 Myyntiluvan haltijan toimittama aineisto

Yescartan myyntilupa perustuu tehon ja turvallisuuden osalta yksihaaraiseen ZUMA-1-tutkimukseen sekä retrospektiiviseen SCHOLAR-1-tutkimukseen vertailuhoidoista. Lisäksi myyntilupahakemusta tukevana aineistona oli toimitettu tuloksia ZUMA-1-tutkimuksen faasi 1 -osasta sekä Yescartan esihoitoon ja annostukseen liittyvä tutkimus NCI 09-C-0082. Myyntiluvan haltijan toimittaman aineiston kliinistä vaikuttavuutta ja turvallisuutta koskeva näyttö perustuu näihin samoihin tutkimuksiin (**taulukko 2**).

Taulukko 2. Myyntiluvan haltijan aineiston taustalla olevat tutkimukset ja niihin liittyvät julkaisut.

Tutkimus	viite	ID
ZUMA-1, päivitetty analyysi, jossa on yhdistetty faasien 1 ja 2 tulokset (seuranta-ajan mediaani 15,4 kk)	Neelapu ym. 2017	NCT02348216 NCI-2015-00239
ZUMA-1, pääanalyysi, faasin 2 tulokset (seuranta-ajan mediaani 8.7 kk)	Neelapu ym. 2017, Locke ym. 2017, osa tuloksista julkaisemattomia	NCT02348216 NCI-2015-00239
ZUMA-1, faasin 1 tulokset	Locke ym. 2017	NCT02348216 NCI-2015-00239
NCI proof-of-concept study	Kochenderfer ym. 2017a	NCT00924326 NCI-09-C-0082
National Cancer Institute (NCI) preliminary dose-finding study	Kochenderfer ym. 2015, Kochenderfer ym. 2017b	

Hakusanalla ZUMA-1 tai tätä tutkimusta vastaavalla NCT-numerolla (NCT02348216) löytyi PubMed-haussa yhteensä viisi julkaisua: Neelapu 2017, Neelapu ym. 2017, Locke ym. 2017, Lowe ym. 2018 sekä Jain ym. 2018.

3.1.2 Meneillään olevat tutkimukset

Yescarta-hoitoa koskevia kliinisiä tutkimuksia etsittiin Clinicaltrials.gov-tietokannasta. (**Liite 1**) Hakulauskekeellä "axicabtagene OR KTE-C19" löytyi yhteensä yhdeksän tutkimusta (ZUMA 1–9-tutkimukset). Näistä neljä (ZUMA-1,6,7 ja 9 -tutkimukset) koski hoitoon huonosti reagoivaa tai uusiutunutta DLBCL:aa. ZUMA-6,7 ja 9-tutkimukset ovat vielä kesken eikä niiden tuloksia ole saatavilla.

3.1.3 ZUMA-1-tutkimus

ZUMA-1 tutkimus oli faasien 1–2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Yescarta-hoidon vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. Faasi 1:een rekrytoitiin yhteensä yhdeksän potilasta, joista seitsemän sai Yescarta-hoitoa. Faasi 2:een otettiin 111 potilasta, joilla oli hoitoon huonosti reagoiva tai ASCT:n jälkeen uusiutunut DLBCL, PMBCL tai TFL. Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu tarkemmin **liitteessä 2**. CAR-T-solut valmistettiin 110 potilaalle, ja hoitoa sai lopulta 101 potilasta. Potilaat oli jaettu kahteen kohorttiin. Kohortti 1:een kuuluivat DLBCL potilaat ja kohortti 2:een PMBCL- ja TFL-potilaat. Tutkimuksen faasi 1 -osa on päätynyt. Faasi 2 -osan seuranta jatkuu.

Ennen ZUMA-1-tutkimukseen osallistumista potilaat olivat saaneet ainakin anti-CD20-vasta-ainehoitoa ja antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoidoa. Aiempi allogeeninen kantasolusiirto oli poissulkukriteeri.

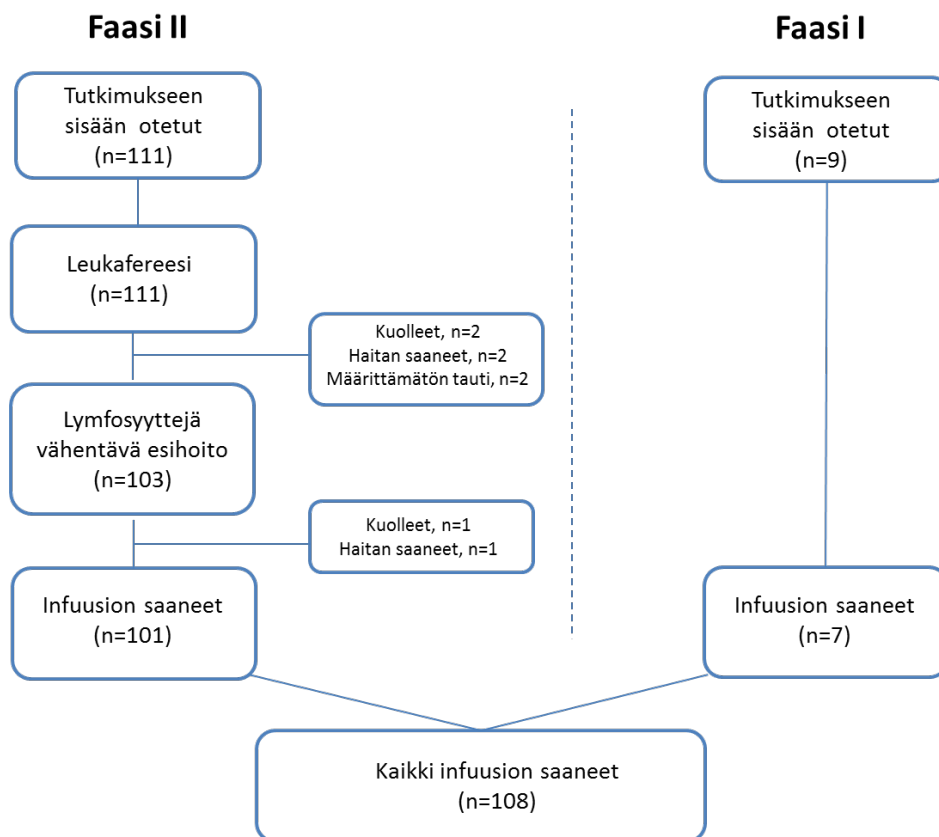
Potilaat olivat solunsalpaajahoitoon reagoimattomia, mikä tarkoitti joko (Yescarta-EPAR)

- Potilaita, jotka eivät saaneet vastetta ensilinjan hoidosta, tai
- Potilaita, jotka eivät saaneet vastetta toisen tai myöhemmän linjan hoidosta, tai
- Potilaita, joiden tauti eteni tai uusiutui alle 12 kk autologisen siirron jälkeen tai jotka eivät saaneet vastetta solunsalpaajahoitoon, joka annettiin taudin uusiuduttua autologisen siirron jälkeen.

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli tutkijan arvion mukainen objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), joka mitattiin niiltä potilailta, jotka olivat saaneet vähintään $1,0 \times 10^6$ CAR-positiivista T-solua/kg (mITT-populaatio). ORR määritettiin erikseen kohortille 1 ja kohorteille 1 ja 2. Toissijaisiin lopputulosmuuttujiin kuuluivat riippumattoman arvion mukainen ORR, vasteen kesto (DoR), kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja turvallisuus.

Tuloksia on esitetty eri potilasryhmille. ZUMA-1-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 111 potilasta (ITT-populaatio), mutta eri syistä Yescarta-hoitoa sai lopulta vain 101 potilasta (mITT populaatio) (Neelapu ym. 2017). Yhdeksän potilasta oli otettu mukaan tutkimukseen myöhemmässä vaiheessa, joten tutkimuksen pääanalyysi on tehty vain 92 potilaalle. ZUMA-1-tutkimuksesta on raportoitu tuloksia myös 108 potilaan joukolla, joka koostuu edellä kuvastusta mITT populaatiosta (101 potilasta) sekä niistä seitsemästä potilaasta, jotka saivat Yescarta-hoitoa ZUMA-1-tutkimuksen faasi 1:n yhteydessä. **Kuvio 2** havainnollistaa tutkimuksen kulkua ja potilasmääriä.

Myyntiluvan haltijan mukaan tutkimuksen pääanalyysi oli määritelty tehtäväksi sellaisella ajanhetkellä, jolla 72 kohortin 1 ja 20 kohortin 2 Yescarta-hoidon saanutta potilasta voitiin tutkia vähintään 6 kuukautta hoidon antamisen jälkeen. Pääanalyysin seuranta-ajan mediaani oli 8,7 kuukautta. ZUMA-1-tutkimuksesta on julkaistu myös päivitetty tulokset sellaiselta ajanhetkeltä, jona potilaita oli seurattu vähintään vuosi (12 kk analyysi). Fimean arviointi perustuu pääasiassa näihin päivitettyihin tuloksiin, joissa seuranta-ajan mediaani oli 15,4 kuukautta.



Kuvio 2. ZUMA-1-tutkimuksen kulku ja potilasmäärät.

3.2 Yescarta-hoidon vaikutuksiin liittyvät tulokset

3.2.1 ZUMA-1-tutkimuksen päätulokset

ZUMA-1-tutkimuksen keskeiset tulokset on esitetty **taulukossa 3**. Tuloksia käsitellään tarkemmin alla.

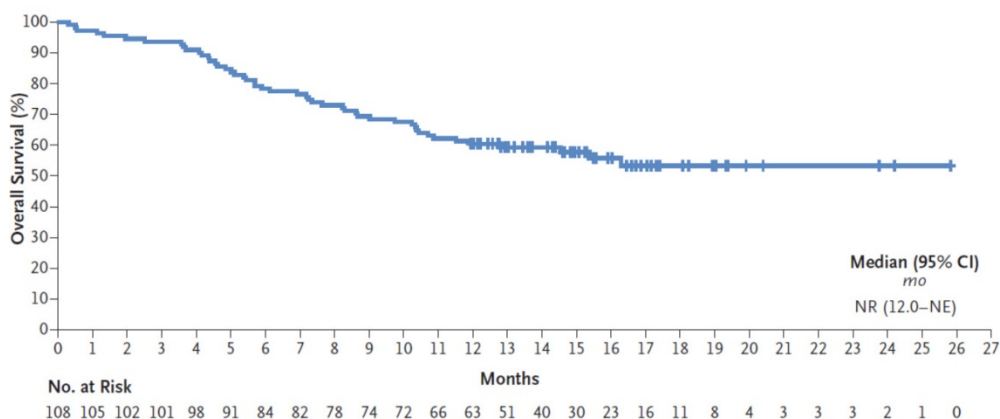
Taulukko 3. ZUMA-1-tutkimuksen keskeiset tulokset.

	ZUMA-1	95 % LV
Hoitovaste, riippumaton arvio, mITT (n = 101)		
Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), %	72	62–81
Täydellinen vaste (CR), %	51	
Hoitovaste, riippumaton arvio, ITT (n = 111)		
Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), %	66	56–75
Täydellinen vaste (CR), %	47	
Vasteen kesto, kk	14,0	
Kokonaiselossaoloaika, mediaani, kk	17,4	11,6–NE
Elossaolo-osuus, 12 kk infuusiosta		
mITT (n = 101), %	60,4	50,2–69,2
ITT (n = 111), %	59,3	49,6–67,8
PFS osuus, 12 kk infuusiosta, % (n = 111)	43,1	33,4–52,3

Lähde: Yescarta-EPAR. NE = ei arvioitavissa.

3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS)

Kokonaiselossaoloajan mediaani ZUMA-1 tutkimuksen ITT-populaatiossa oli 17,4 kuukautta (**taulukko 4**). Elossaolo-osuus 12 kk kohdalla oli 59 % ja 18 kk kohdalla 49 % (Yescarta-EPAR).



Kuvio 3. Kokonaiselossoloaika (OS) ZUMA-1-tutkimuksen faasin 1 ja faasin 2 infuusion saaneilla potilailla (n = 108). CI = luottamusväli, NR = ei saavutettu, NE = ei arvioitavissa, mo = kuukautta. Lähde: Myyntiluvanhaltijan toimittama aineisto.

Taulukko 4. ZUMA-1 tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaan (OS) liittyviä tuloksia.

Kokonaiselossaoloaika		
OS mediaani (n=111)	17,4 kk	(95 % LV = 11,6–NE)
Elossaolo-osuudet		
6 kk	81,1 %	(95 % LV = 72,5–87,2)
12 kk	59,3 %	(95 % LV = 49,6–67,8)
18 kk	48,8 %	(95 % LV = 37,3–59,4)

Lähde: EPAR, s. 65.

3.2.3 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

PFS:n mediaani oli ZUMA-1 tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 111) 12 kk analyysissa riippumattoman arvion mukaan 9,5 kk (95 % LV = 6,1–12,9) (Yescarta-EPAR). PFS-osuus 6 kk kohdalla oli 60,8 % ja 12 kk kohdalla 43,1 %. Tämä tarkoittaa, että yhden vuoden kuluttua Yescarta-infusiosta 43 % potilaista oli elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt.

Sairauden etenemisen jälkeen Yescarta-hoito toistettiin yhdeksälle potilaalle. Näistä uudeen hoidetuista potilaista viisi sai vasteen, joista 2 oli täydellisiä vasteita ja 3 osittaisia.

3.2.4 Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)

ZUMA-1-tutkimuksen päätulosmuuttuja oli objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), joka oli määritelty joko osittaisena tai täydellisenä hoitovasteena pääanalyysin ajankohtaan mennessä. Päätulosmuuttujana ORR määritettiin tutkijan arvion mukaan IWG 2007 -kriteereillä (Cheson ym. 2007). Toissijaisena tulostuuttujana raportoitiin ORR riippumattoman arvion mukaan.

Riippumattoman arvion mukaan ORR oli ITT-populaatiossa (n = 111) 66 % ja mITT populaatiossa (n = 101) 72 % (**taulukko 3**) (Yescarta-EPAR). Täydellisen vasteen sai 47 % (ITT) ja 51 % (mITT) potilaista.

Tutkijan arvioimat vasteosuudet olivat jonkin verran tätä korkeampia: 12 kk analyysissa ITT-populaatiossa (n = 111) ORR oli 77 % ja täydellisen vasteen saavutti 55 % (Yescarta-EPAR). mITT-populaatiossa (n = 101) tutkijan arvion mukainen ORR oli 83 % ja täydellisen vasteen saavutti 58 %.

Vasteen saavuttamisen mediaaniaika oli 1 kk (vaihteluväli 0,8–6 kk). Niistä potilaista, jotka eivät olleet saaneet täydellistä vastetta ensimmäisessä arvioinnissa (1 kk infusiosta) 23 sai täydellisen vasteen myöhemmin ilman lisähoitoja (Neelapu ym. 2017).

3.2.5 Vasteen kesto

Vasteen kesto (Duration of response, DoR) määriteltiin niille potilaille, jotka saivat vasteen. DoR määritettiin aikana vasteen saavuttamisesta taudin etenemiseen ensimmäisen kerran tai taudin etenemisestä johtuvaan kuolemaan. Vasteen keston mediaani oli riippumattoman arvion mukaan 14,0 kk (95 % LV = 0,0–17,3) (Yescarta-EPAR).

Taulukko 5. Vasteen kesto ZUMA-1-tutkimuksessa.

	mediaani, kk
Vasteen kesto, riippumaton arvio	14,0 (95 % LV = 0,0–17,3)
Osittaisen vasteen saaneet	1,9 (95 % LV = 1,45–2,07)
Täydellisen vasteen saaneet	NE (95 % LV = 8,15–NE)
Vasteen kesto, tutkijan arvio	11,1 (95 % LV = 3,9–NE)
Osittaisen vasteen saaneet	1,9 (95 % LV = 1,4–2,1)
Täydellisen vasteen saaneet	NR (NE–NE)

Lähde: Neelapu ym. 2017, Yescarta-EPAR.

Osittaisen ja täydellisen vasteen saaneilla on huomattava ero vasteen kestossa (**taulukko 5**). Osittaisen vasteen saaneilla vasteen keston mediaani oli 1,9 kuukautta, kun mediaani kaikilla potilailla oli 14,0 kuukautta. Täydellisen vasteen saaneilla vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu.

3.2.6 Elämänlaatu

Vaikutuksista elämänlaatuun ei ole käytettävissä tietoa.

3.3 Alaryhmäanalyysit

ZUMA-1-tutkimuksen pääanalyysin (seuranta-ajan mediaani 8,7 kk) ORR-tuloksia ja PFS-tuloksia tutkittiin ennalta määritellyissä alaryhmissä, joihin lukeutui mm. iän ja sukupuolen sekä sairauden tyyppin, asteen ja hoitoon reagoimisen mukaiset alaryhmät.

Alaryhmäanalyysien perusteella vaikutus hoitovasteeseen ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on johdonmukainen alaryhmästä riippumatta eli vaikutuksessa alaryhmien välillä ei ole osoitettavissa eroja. Hoidon vaikutuksissa ei näyttäisi olevan eroja sairauden tyyppien (DLBCL, PMBCL ja TFL) välillä.

ZUMA-1-tutkimus on kooltaan pienehkö, ja yksihaarainen, eli siinä ei ole vertailuhoitoa. Tällaisen tutkimuksen alaryhmäanalyysiin liittyvään päättelyyn sisältyy huomattavaa epävarmuutta niiden tuloksista riippumatta. Tämän hetkisen tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista tehdä luotettavasti päätelmiä siitä, tulisiko hoito kohdentaa johonkin tiettyyn potilasryhmään.

3.4 Vertailu hoitovaihtoehtoihin

3.4.1 Vertailu standardihoitoon

ZUMA-1-tutkimuksen tuloksia verrattiin SCHOLAR-1-tutkimuksen tuloksiin standardihoidosta.

SCHOLAR-1 on retrospektiivinen tutkimus, jossa yhdistettiin potilastason tietoja neljästä eri tietokannasta (Crump ym. 2017). Kaksi näistä tietokannoista (MDACC⁶ ja Mayo/Iowa⁷) oli potilaita hoitavien kliinisten keskusten tutkimusaineistoja. Kaksi muuta tietokantaa muodostui satunnaistettujen faasin 3 tutkimusten (CORAL⁸ ja LY.12⁹) seurantatiedoista. Tietokannoista kerättiin tiedot vasteesta solunsalpaajahoitoon ja elossaoloajasta. Tarkemmat tiedot tietokannoista on esitetty **liitteessä 3**.

Tietokannoista valittiin sellaiset potilaat, joilla oli edennyt tai hoitoon huonosti reagoiva DLBCL tai DLBCL:ksi muuntunut follikulaarinen lymfooma (TFL) (Crump ym. 2017). Näistä valittiin edelleen sellaiset potilaat, joiden tauti oli huonosti hoitoon reagoiva tiettyjen kriteerien mukaan:

- Etenevä tauti minkä tahansa solunsalpaajahoitolinjan jälkeen.
- Stabiili tauti neljän tai useamman hoitosyklin jälkeen ensimmäisessä hoitolinjassa tai kahden syklin jälkeen myöhemmässä hoitolinjassa.
- Taudin uusiutuminen alle vuoden kuluttua ASCT:stä.

Tutkimukseen otettiin mukaan vain sellaisia potilaita, jotka olivat saaneet aiemmin rituksimabin ja antrasykliin yhdistelmähoitoa. Myyntiluvan haltijan mukaan SCHOLAR-1-tutkimuksessa pääasiallisesti annetut hoidot olivat DHAP-, GDP- ja ICE-hoitoyhdistelmiä.

SCHOLAR-1-tutkimukseen verrattiin ZUMA-1-tutkimuksen ITT-populaatiota, koska tämän vertailun arvioitiin vastaavan paremmin hoidonvalintatilannetta Yescarta-hoidon ja standardihoidon välillä. ITT-populaatiossa ovat mukana kaikki potilaat, joilta kerättiin T-soluja Yescarta-hoidon valmistamista varten eli myös sellaiset potilaat, jotka eivät lopulta saaneet varsinaista Yescarta-infuusiota.

ZUMA-1 tutkimuksessa havaittu objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR) Yescarta-hoidossa oli huomattavasti suurempi kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa havaittu ORR (66 % vs. 26 %). Samoin täydellisten vasteiden määrä Yescarta-hoidossa näyttäisi olevan selvästi korkeam-

⁶ MD Anderson Cancer Centre (MDACC).

⁷ Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) Specialized Program of Research Excellence (SPORE).

⁸ The French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) randomized Phase 3 Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL) study, NCT00137995.

⁹ The National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) randomized Phase 3 study LY.12, NCT00078949.

malla tasolla kuin standardihoidossa (47 % vs. 7 %). Samansuuntainen ero näkyy myös yhden vuoden elossaolo-osuuksissa (59 % vs. 28 %). SCHOLAR-1-tutkimuksen tulokset on esitetty tarkemmin eriteltynä **liitteessä 4** ja väestöjen ominaispiirteet **liitteessä 5**.

3.4.2 Vertailu Kymriah-hoitoon

Kymriah-hoito on toinen CAR-T-hoito DLBCL:aan, joka on saanut myyntiluvan samanaikaisesti Yescartan kanssa. Näitä hoitoja ei ole verrattu keskenään tutkimuksissa. Lisäksi molempien valmistajien päätutkimukset ovat yksihaaraisia tutkimuksia. Näin ollen myöskään niiden vaikutusten eroista ei voida laskea epäsuoraan vertailuun perustuvaa estimaattia. Seuraavassa on kuvattu lyhyesti Kymriah-hoitoon liittyvä, myyntiluvan perustana oleva tutkimus ja esitetty sen päätulos sekä rinnastettu tulokset Yescarta-hoidon tuloksiin niiltä potilailta, jotka lopulta saivat CAR-T-infuusion. Tuloksista ei voi tehdä päätelmiä hoitojen keskinäisestä paremmuudesta.

JULIET-tutkimus¹⁰ oli faasin 2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin toisen CAR-T-hoidon, tisageenilekuseelin (Kymriah) vaikutuksia DLBCL:n hoidossa. Tutkimukseen otettiin 165 potilasta, joilla oli hoitoon huonosti reagoiva uusiutunut DLBCL, joita oli aiemmin hoidettu rituksimabilla ja antrasykliinillä ja jotka eivät soveltuneet autologiseen siirtoon tai joilla se oli epäonnistunut. PMBCL-potilaat oli poissuljettu JULIET-tutkimuksesta.

Kymriah-hoidon sai lopulta 111 potilasta. Tutkimukseen mukaan otetuista 165 potilaasta 54 ei saanut infuusiota. Yleisimmät syyt, minkä vuoksi potilaat eivät saaneet infuusiota olivat kuolema, lääkärin päätös tai infuusiota ei voitu valmistaa.

Tutkimuksen päätulosmuuttujana oli ORR riippumattomasti määriteltynä Luganon 2014 kriteerien (Cheson 2014) mukaan. Yescarta-hoidon ORR infuusion saaneilla potilailla oli 72 % ja täydellisiä vasteita oli 51 %. Kymriah-hoidon ORR oli infuusion saaneilla potilailla 52 % ja täydellisiä vasteita oli 40 %.

3.4.3 Epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät

Vertailuhoitoaaran puuttuminen ZUMA-1-tutkimuksesta vaikeuttaa oleellisesti Yescarta-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.

Yescarta-hoitoa on edellä pyritty vertaamaan standardihoitoon, johon liittyvät tulokset ovat peräisin SCHOLAR-1-tutkimuksesta. SCHOLAR-1-tutkimuksen potilasjoukko oli pyritty valitsemaan siten, että vertailu ZUMA-1-tutkimuksen tuloksiin olisi mahdollista tehdä. Potilasjoukot eivät kuitenkaan olleet aivan samanlaisia (ks. **liite 5**). SCHOLAR-1-tutkimuksessa 87 % ja ZUMA-1-tutkimuksessa 77 % potilaista oli alle 65-vuotiaita. Kaikki ZUMA-1-tutkimuksen potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG 0-1). SCHOLAR-1-tutkimuksessa hyväkuntoisia potilaita oli 73 %. Korkean riskin potilaita (IPI \geq 3) oli ZUMA-1-tutkimuksessa 48 % ja SCHOLAR-1-tutkimuksessa 33 %. ZUMA-1-tutkimuksessa oli jonkin verran vähemmän (76 %) DLBCL-tyypin lymfoomia kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa (87 %). ZUMA-1-tutkimuksen potilaista 2 % oli sellaisia, joilla aiempia hoitolinjoja oli vain yksi, kun SCHOLAR-1-tutkimuksessa tällaisia potilaita oli 28 %. Yli neljä aiempaa hoitolinjaa oli ZUMA-1-tutkimuksessa 40 %:lla ja SCHOLAR-1-tutkimuksessa 0,2 %:lla potilaista.

ZUMA-1-tutkimuksen potilaat olivat siis pääosin parempikuntoisia mutta jonkin verran iäkkäämpiä ja korkeamman riskin potilaita kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa, ja he olivat saaneet useampia hoitolinjoja. SCHOLAR-1-tutkimus painottui lisäksi enemmän DLBCL-tyypin lymfoomaan. SCHOLAR-1- ja ZUMA-1-tutkimusten alaryhmäanalyyseissa ei tosin havaittu eroja ORR-tuloksissa iän, sairauden vaiheen, riskitason tai hoitoon reagoimisen mukaisissa alaryhmissä.

Tutkimuspopulaatioiden eroista huolimatta ero tuloksissa on siinä määrin huomattava, että Yescarta-hoidon voi melko luotettavasti olettaa tuottavan standardihoitoa parempia hoitotuloksia. Tätä tukee lisäksi se seikka, että ZUMA-1-tutkimuksen potilailla oli takanaan useampi hoitolinja kuin SCHOLAR-1-tutkimuksen potilailla. Tutkimusten potilasryhmistä johtuva ero tuloksissa ei siis vaikuttaisi ainakaan suosivan Yescarta-hoitoa. Hoitovaikutusten eron täsmällisestä suuruudesta ei voi kuitenkaan esittää luotettavaa arviota.

¹⁰ Clinicaltrials.gov nro. NCT02445248, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02445248>.

Kymriah-hoitoon vertaamiseen pätee paljolti samat rajoitteet kuin stardardihoitoon vertaamiseen. Vertailuhoitoaarojen puuttumisen vuoksi arviota hoitovaikutusten eroista Yescarta- ja Kymriah-hoitojen välillä ei ole mahdollista antaa. Rinnakkain asetettuna Yescarta-hoidon vaikutukset hoitovasteeseen ja elossaolo-osuuksiin vaikuttavat suuremmalta kuin Kymriah-hoidon vastaavat vaikutukset. Koska satunnaistettu tutkimusnäyttö puuttuu kummastakin hoidosta, johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta ei voi tehdä. Ero tuloksissa voi selittyä todellisten hoitovaikutusten lisäksi myös eroilla tutkimusten potilaspopulaatioissa.

3.5 Turvallisuus

3.5.1 ZUMA-1-tutkimuksen tulokset

ZUMA-1-tutkimuksessa Yescarta-hoitoa sai yhteensä 101 potilasta. Tutkimuksen pääanalyyseissä (n = 101) haittoja ilmeni kaikilla potilailla ja vaikea-asteisia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita haittoja (gradus ≥ 3) 95 %:lla potilaista. Näitä haittavaikutuksia on kuvattu tarkemmin **taulukossa 6**. Vakavia haittavaikutuksia (SAE)¹¹ ilmeni 51 %:lla potilaista.

Yescarta-hoidossa on paljon hyvin yleisiä haittavaikutuksia mm. sytokiinioireyhtymä, erilaiset infektiot, neutropenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia, enkefalopatia ja sydämen toiminnan häiriöt. Yescarta-hoitoa saaneista potilaista yhteensä 30 kuoli. Näistä kuolemista 25 johtui taudin etenemisestä. Kolme potilasta (3 %) sai kuolemaan johtaneen haittavaikutuksen.

Taulukko 6. ZUMA-1-tutkimuksessa ilmenneet haitat, jotka olivat vaikeusasteeltaan ≥ 3 (n = 101) ja joita ilmeni vähintään 10 %:lla potilaista.

Haittavaikutus	n (%)
Vaikeusasteeltaan ≥ 3 haittavaikutus	96 (95)
Neutropenia / vähentynyt neutrofiilien määrä	67 (66)
Leukopenia/ vähentynyt leukosyyttien määrä	44 (44)
Anaemia	43 (43)
Kuumeinen neutropenia	31 (31)
Neurologiset tapahtumat	28 (28)
Trombosytopenia	24 (24)
Enkefalopatia	21 (21)
Vähentynyt lymfosyyttien määrä	20 (20)
Hypofosfatemia	19 (19)
Hypotensio	14 (14)
Vähentynyt trombosyyttien määrä	14 (14)
Kuume	14 (14)
Sytokiinioireyhtymä	13 (13)
Hyponatremia	10 (10)
Hypoksia	10 (10)

Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama aineisto.

Valmisteyhteenvedon mukaan (n = 108) sytokiinioireyhtymää ilmeni 93 % potilaista, joista 12 %:lla tila oli vähintään vaikeusastetta 3. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2 vuorokautta ja vaihteluväli 1–12 vuorokautta. Kaksi potilasta kuoli Yescarta-hoidon haittavaikutuksena ilmenneeseen sytokiinioireyhtymään. Sytokiinioireyhtymän varalta kutakin potilasta kohti on varattava vähintään 4 annosta tosilitsumabia.

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 65 %:lla potilaista. Osa näistä haitoista oli vakavia (enkefalopatia 20 %, afasia 4 %, delirium 4 % ja kouristuskohtaukset 1 % potilaista). Valmis-

¹¹ SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaa-va, sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävä toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

teyhteenvedon mukaan osa neurologisista haittavaikutuksista voi olla hengenvaarallisia ja johtaa kuolemaan.

Sytokiinioreyhtymän ja neurologisten haittojen ilmenemisen varalta potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin vähintään 10 vuorokauden ajan kvalifioidussa terveydenhuollon yksikössä. Lisäksi potilasta on neuvottava pysymään kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään neljä viikkoa infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos ilmenee sytokiinioreyhtymän merkkejä tai muita haittavaikutuksia.

3.5.2 Rekisteritiedot: Kansainvälinen Adrreports-tietokanta

EU ylläpitää tietokantaa, jonne kootaan ilmoituksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista (www.adrreports.eu). Tietokanta on tarkoitettu ensisijaisesti Euroopan lääkeviraston sidosryhmien käyttöön, eikä sinne koottujen haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ole varmennettu.

Yescarta on saanut myyntiluvan Yhdysvalloissa lokakuussa 2017 ja Euroopassa elokuussa 2018. Tietokantaan oli lokakuuhun 2018 mennessä ilmoitettu 188 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen Yescartan haittavaikutuksia. Erilaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 679 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Yleisimmin raportoituja haittoja olivat hermostoon liittyvät haitat (129 ilmoitusta), immuunijärjestelmään liittyvät haitat (125), yleisoireet ja pistoskohdan reaktiot (109), verisuoniin liittyvät haitat (46) sekä sydämeen liittyvät haitat (45). Kuolemia raportoitiin 48 kappaletta.

3.6 Lisätiedon kerääminen

CAR-T-hoitoihin liittyvästä lisätiedon keräämisestä on sovittu kansainvälisellä tasolla. Euroopan lääkeviraston järjestämässä kokouksessa sovittiin tietojen keruun periaatteista, mm. siitä, mitä tietoja kerätään ja miten tietojen yhdistäminen olisi mahdollista (EMA Workshop 2018). Lisätiedon keruuta on käsitelty tarkemmin **liitteessä 6**.

3.7 Pohdinta

Yescarta-hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu satunnaistetussa koeasetelmassa, jossa on mukana vertailuhoito. ZUMA-1-tutkimus on yksihaarainen, eikä sen perusteella voi tehdä päätelmiä Yescarta-hoidon suhteellisen vaikutuksen suuruudesta standardihoitoon verrattuna. Ero standardihoidolla aiemmin saavutettuihin hoitotuloksiin (SCHOLAR-1-tutkimus) verrattuna on kuitenkin siinä määrin huomattava, että Yescarta-hoidon voi melko luotettavasti olettaa tuottavan standardihoitoa parempia hoitotuloksia. Hoitovaikutusten eron suuruudesta ei voi kuitenkaan esittää luotettavaa arviota. Alaryhmäanalyysien perusteella ei ole oletettavissa, että hoidon vaikutus olisi erilainen jossain potilasryhmässä.

Tutkimusnäyttö Yescarta-hoidon vaikutuksista ja turvallisuudesta rajautuu hyväkuntoisiin (ECOG 0–1) ja pääasiassa alle 75-vuotiaisiin potilaisiin. ZUMA-1-tutkimuksen potilaista 25 % oli vähintään 65-vuotiaita ja vain 4 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia (EPAR 2018, s.103). Suomessa DLBCL-diagnoosin saavista potilaista 67 % on 65 vuotta täyttäneitä ja 38 % on vähintään 75-vuotiaita (Suomen syöpärekisteri 2018).

Toisesta samanaikaisesti markkinoille tulleesta CAR-T-hoidosta (Kymriah) puuttuu myös vertaileva tutkimusnäyttö satunnaistetusta tutkimuksesta. Koska saatavilla on vain yksihaaraisia tutkimuksia, arviota CAR-T-hoitojen keskinäisestä paremmuudesta ei voi esittää. Tutkimuksissa havaitut erilaiset hoitovasteet voivat olla seurausta lääkehoidon lisäksi myös erilaisista potilasryhmistä tai koeasetelmien eroista. JULIET- ja ZUMA-1-tutkimuksissa vastetta arvioitiin eri kriteereillä. Lisäksi huomiota kiinnittää se, että Kymriah-hoidossa valmisteyhteenvedon mukainen ja tutkimuksessa käytetty lymfosyyttejä vähentävä esihoido (fludarabiini 25 mg/m²/vrk, syklofosfamidi 250 mg/m²/vrk) on jonkin verran kevyempi kuin Yescarta-hoidossa (fludarabiini 30 mg/m²/vrk, syklofosfamidi 500 mg/m²/vrk). Lymfosyyttejä vähentävällä esihoidolla on esitetty olevan yhteys CAR-T-solujen toimintaa tukevien sytokiinin määrään (Gattinoni ym. 2005, Klebanoff ym. 2005) ja siten lääkkeen tehoon (Lowe ym. 2018).

ZUMA-1-tutkimuksessa elossaoloaika ennen taudin etenemistä kuvaava Kaplan-Meier-käyrä vaikuttaa tasaantuvan tämänhetkisten seurantatietojen noin vuoden kohdalla, ja kokonaiselossaoloaika kuvaava käyrä noin 18 kk kohdalla. Viimeisimpien seurantatulosten valossa tasaantuminen vaikuttaisi asettuvan 50 % tuntumaan. Tasaantumisella on sikäli mer-

kittävä rooli, että se voi kuvastaa niitä potilaita, jotka mahdollisesti saavuttavat pysyvemmän remission. Toisaalta pidemmän aikavälin seurantatietoa ei ole, joten yksiselitteisten johtopäätösten tekeminen tästä ei ole toistaiseksi mahdollista. Lisäksi elossaoloaikaan liittyvien tulosten tulkinta yksihaarisessa kohteessa on vaikeaa, koska tarkka prognoosi ei ole tiedossa.

Osittaisen ja täydellisen vasteen kestossa näyttää olevan huomattava ero siten, että osittaisen vasteen saaneilla vaste loppuu huomattavasti nopeammin (mediaani 1,9 kk) kuin täydellisen vasteen saaneilla (vasteen keston mediaania ei saavutettu tilanteessa jolloin tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 15,4 kuukautta). Pitkän aikavälin tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla ZUMA-1-tutkimuksesta, mutta näyttää mahdolliselta, että osalla täydellisen vasteen saaneista potilaista vaste voi kestää pitkään (vrt. Kochenderfer ym. 2017b).

Yescarta-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. Erityisesti sytokiinioireyhtymä ja neurologiset haitat ovat sellaisia, jotka vaativat infuusion jälkeen kymmenen päivän ajan päivittäistä seurantaa ja neljän viikon ajan oleskelua hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä. Varsinkin jälkimmäinen seikka voisi osalla potilaista vaatia asumiseen liittyviä erityisjärjestelyjä hoidon keskittämistä johtuen.

Lisäksi on huomattava, että kyseessä on täysin uudenlainen hoitomuoto, jonka haittavaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä. Tällaiset haittavaikutukset voivat johtua esimerkiksi CAR-T-solujen säilymisestä veressä pitkään hoidon antamisen jälkeen, mikä voi estää B-solujen määrän palautumisen normaaliksi (Jain ym. 2018). Alentunut B-solujen määrä anti-CD19-hoidon jälkeen voi olla yhteydessä infektoriskin kasvamiseen (Kochenderfer ym. 2017b). Tällä hetkellä ei ole selvää, missä määrin CAR-T-solujen säilyminen veressä on tarpeen vasteen pitkäaikaiselle säilymiselle. Aiemmista tutkimuksista on kuitenkin viitteitä siitä, että vaste voi säilyä pitkään, vaikka B-solujen määrä palautuisi normaalille tasolle.

4 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS

Potilaskohtaiset hoidon kustannukset ja budjettivaikutus on laskettu Fimean toimesta. Yescarta-valmisteen listahinta Suomessa ei toistaiseksi ole julkinen. Siksi Fimean laskelmat perustuvat Ruotsissa julkaistuun Yescarta-valmisteen listahintaan (TLV 2018).

Yescarta-hoidon kustannuksia verrataan Kymriah-hoitoon ja standardihoitoon. Standardihoidolla tarkoitetaan tässä yhteydessä solunsalpaajahoidoa (DHAP¹², ICE¹³ tai GDP¹⁴), jonka lisäksi osa potilaista saa myös rituksimabia.

Kustannukset on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 170,3 cm, paino 80,4 kg ja ihon pinta-ala 1,95 m². Pituus- ja painotiedot on muodostettu FinTerveys 2017 -tutkimuksen (Koponen ym. 2018) aineiston perustella siten, että vähintään 30-vuotiaiden miesten ja naisten keskimääräisiä mittoja painotettiin non-Hodgkin-lymfooman ilmaantuvuuden sukupuolijakaumalla¹⁵. Ihon pinta-ala on laskettu Mostellerin (1987) kaavalla. Potilaan paino tai pinta-ala eivät vaikuta Yescarta-valmisteen annosmäärään tai kustannuksiin.

Lääkekustannukset (Yescarta lukuun ottamatta) on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja edullisimman pakkausyhdistelmän mukaan. Laskimoon annosteltaville lääkkeille käytettiin tukkumyynnihintaa ja suun kautta tai ihon alle annosteltaville lääkkeille verotonta vähittäismyynnihintaa. Laskelmassa oletettiin, että ylijäävää osuutta annospakkauksesta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa ei huomioitu.

Lääkekustannusten lisäksi laskelmassa on huomioitu annostelukustannukset sekä muut hoitoon liittyvät suorat kustannukset kuten Yescarta-hoidon hoitoprotokollaan kuuluva 10 päivän pituinen sairaalaseuranta infuusion jälkeen. Epäsuoria kustannuksia kuten mahdollisia asumisjärjestelyihin tai matkustamiseen liittyviä kustannuksia ei huomioitu. Haittavaikutuksista vain vakavalle sytokiinioireyhtymälle (CRS) laskettiin erilliset kustannukset.

4.1 Yescarta-hoidon kustannukset

Yhden potilaan Yescarta-hoidon lääkekustannukset ovat Ruotsin hinnan perusteella arvioituna (TLV 2018) noin 330 000 euroa (**taulukko 7**). Tämän lisäksi hoidon toteuttamiseen liittyy arviolta noin 11 000 euroa muita välittömiä kustannuksia. Lääkevalmisteen osuus on 97 % välittömistä kokonaiskustannuksista. Potilaan paino tai muut ominaisuudet eivät vaikuta lääkevalmisteen hintaan.

Tämän laskelman oletuksena oli, että potilas saa hoidon kuten on suunniteltu. Todellisuudessa on kuitenkin mahdollista, että jostakin syystä Yescarta-infuusiota ei voida antaa potilaalle. Tällöin toteutuu vain osa **taulukon 7** kustannuksista.

¹² R-DHAP: sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni.

¹³ ICE: ifosfamidi + karboplatiini + etoposidi.

¹⁴ GDP: gemsitabiini + deksametasoni + sisplatiini.

¹⁵ Potilaista, joilla todettiin non-Hodgkin-lymfooma (C83.3) vuonna 2015, 54 % oli miehiä ja 46 % naisia (Suomen Syöpärekisteri 2018).

Taulukko 7. Yescarta-hoidon keskimääräiset kustannukset potilasta kohden.

Kustannuserä	Keskimääräinen kustannus/potilas	Selite
Leukafereesi	1 408 €	HUS:n palveluhinnaston (2018) mukainen hinta leukafereesille (C118: WW402).
Yescarta-lääkekustannus	330 000 €	Myyntiluvan haltijan ilmoittama listahinta on toistaiseksi luottamuksellinen. Siksi tässä laskelmassa käytettiin Ruotsin arviointiraportissa (TLV 2018) ilmoitettua hintaa, joka kurssimuunnoksen avulla (16.11.2018: 1 € = 10,266 Kr) muutettiin euroiksi.
Lymfosyyttejä vähentävä esihoito	1 337 €	Kustannukseen sisältyy lymfosyyttejä vähentävän esihoidon lääke- ja annostelukustannukset. Esihoitoa annostellaan päivinä 5,4 ja 3 Yescarta-infuusiota edeltävästi: <ul style="list-style-type: none"> • fludarabiini 88 €/pvä (30 mg/m²) • syklofosfamidi 36 €/pvä (500 mg/m²) • annostelu 322 €/pvä¹
Yescarta-hoidon antamisen ja seuranta	6 448 €	Kustannus muodostuu Yescarta-infuusiota seuraavan 10 päivän sairaalahoidosta (645 €/pvä) ²⁵ . Yescarta-valmisteyhteenvedon mukaan potilaita on tarkkailtava päivittäin vähintään 10 vuorokauden ajan mahdollisten haittavaikutusten vuoksi.
Sytokiinioireyhtymän (CRS) hoito	1 823 €	Haittavaikutusten hoidon kustannusten oletetaan pääasiassa sisältävän edellä mainittuun 10 sairaalahoitopäivän kustannukseen. Erillinen kustannus laskettiin ainoastaan vakavalle (grade ≥ 3) sytokiinioireyhtymälle. Edellä mainitun 10 sairaalahoitopäivän lisäksi vakavan sytokiinioireyhtymän hoitokustannus muodostettiin seuraavista yksikkökustannuksista: <ul style="list-style-type: none"> • 4 annosta³ tosilitsumabia (1 114 €/annos) ja • 3 tehohoitopäivää (2 331 €/pvä)⁴ ja • 4 sairaalahoitopäivää syöpätautien vuodeosastolla (645 €/pvä)². Potilaskohtaiset kustannukset ovat yhteensä 14 026 €. Kun tämä suhteutetaan vakavan CRS:n ilmaantuvuuteen ZUMA-1-tutkimuksessa (13 %), CRS:n hoidon keskimääräiset kustannukset potilasta kohden ovat 1 823 €.
Yhteensä	341 017 €	-

¹ Avohoitokäynnin annostelukustannuksena käytettiin yliopistosairaalan syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2018) muunnettiin vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa.

² Sairaalahoitopäivän kustannuksena käytettiin yliopistosairaalan syöpätautien vuodeosastohoitopäivän yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2018) muunnettiin vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa.

³ Yescarta-valmisteyhteenvedon mukaan hoitoa antavassa sairaalassa tulee olla potilasta kohden käytettävissä vähintään 4 annosta tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän varalta.

⁴ Tehohoitopäivän kustannuksena käytettiin tehohoitopäivän keskimääräistä yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2018) muunnettiin vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa.

⁵ Mikäli potilas käy päivittäin seurannassa kotoa käsin, seurannan vuorokausihinta on jonkin verran pienempi.

4.2 Kymriah-hoidon kustannukset

Yhden potilaan Kymriah-hoidon kustannukset ovat jokseenkin samat kuin Yescarta-hoidossa, keskimäärin 332 000 euroa. Vertailua varten Kymriah-hoidon kustannukset on laskettu vastaavasti kuin Yescarta-hoidon kustannukset (ks. **taulukko 7**), ja niitä kuvataan tarkemmin erillisessä arviointiraportissa.

4.3 Standardihoidon kustannukset

Solunsalpaajahoido ja rituksimabi

Standardihoidossa yhden potilaan lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 15 000 euroa (**taulukko 8**).

Budjettivaikutuslaskelmassa Yescarta-hoidon kustannuksia verrataan niin sanottuun standardihoitoon. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan hoitokäytännöt vaihtelevat Suomessa jonkin verran sairaaloiden välillä, mutta yleisimmin käytettyjä solunsalpaajayhdistelmiä ovat DHAP, ICE ja GDP. Laskelmassa oletetaan, että käyttö jakautuu tasan näiden kolmen vaihtoehdon kesken. Lisäksi oletetaan kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen perustuen, että 50 % standardihoitoaaran potilaista saa solunsalpaajayhdistelmän rinnalla rituksimabiä.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan lähes kaikki potilaat saavat valkosolukasvutekijää, joten jokaiseen hoitosykliin laskettiin mukaan yksi annos lipegfilgrastiimia (6 mg s.c., 852 eu-

roa/annos). Muiden tukihoitojen tai haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu, koska niistä ei ole tarkkaa tietoa ja ne ovat oletettavasti vähäiset suhteessa CAR-T-hoidon kustannuksiin.

Vertailuhoidon keskimääräiseksi kestoksi on arvioitu neljä hoitosykliä, mikä tarkoittaa noin 3 kuukautta, kun syklin pituus on 21 päivää. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan hoidon suositeltu kesto kolmannessa tai myöhemmässä hoitolinjassa on 6–8 kuukautta. Tutkimustiedon valossa on kuitenkin todennäköistä, että suurella osalla potilaista hoito keskeytyy taudin etenemisen tai muiden syiden vuoksi. Siksi laskelmassa oletettiin, että keskimääräinen hoidon kesto on suositeltua lyhyempi, neljä hoitosykliä.

Taulukko 8. Standardihoidon keskimääräiset kustannukset potilasta kohden.

Lääke-yhdistelmä (käyttöosuus)	lääkeaineet	Lääkekustannukset	Annostelukustannukset ³	yhteensä
DHAP (33 %)	deksametasoni sisplatiini sytarabiini	509 €	7 738 €	8 247 €
GDP (33 %)	gemsitabiini deksametasoni sisplatiini	504 €	3 866 €	4 370 €
ICE (33 %)	etoposidi karboplatiini ifosfamidi mesna ¹	3 840 €	7 738 €	11 578 €
Rituksimabi² (50 %)	rituksimabi	7 105 €	0 €	7 105 €
Lipegfilgrastiimi (100 %)	lipegfilgrastiimi	3 409 €	0 €	3 409 €
Käyttöosuuksilla painotettu keskiarvo standardihoidon lääke- ja annostelukustannuksista				14 946 €

¹ICE-hoidossa huomioitiin solunsalpaajien lisäksi mesnan lääkekustannukset, koska sitä käytetään kiinteänä osana ifosfamidi-hoitoa, haittavaikutusten ehkäisyyn (Holoxan-valmisteyhteenveto). Muiden mahdollisten oheislääkkeiden kuten pahoinvointilääkkeiden tai valkosolukasvutekijöiden kustannuksia ei huomioitu minkään solunsalpaajayhdistelmän osalta. Myöskään haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu.

²Laskelmassa oletetaan, että puolet potilaista saa rituksimabia solunsalpaajayhdistelmän lisäksi. Rituksimabille ei tule erillisiä annostelukustannuksia koska lääke annostellaan yhdessä solunsalpaajien kanssa.

³Annostelukustannuksena käytettiin samoja sairaalahoitopäivän ja avohoitokäynnin kustannuksia kuin Yescarta-hoidon yhteydessä (taulukko 7). DHAP- ja ICE-hoitojen annostelukustannukseksi laskettiin kolme sairaalahoitopäivää jokaista hoitosykliä kohden. GDP-hoidon annostelukustannukset ovat pienemmät, koska annosteluun tarvitaan laskelman mukaan jokaista hoitosykliä kohden vain yksi sairaalahoitopäivä (syklin 1. päivä) sekä yksi avohoitokäynti (gemsitabiinin annostelu päivänä 8). Deksametasoni annostellaan suun kautta (DHAP- ja GDP-hoidoissa hoitosyklin päivinä 1–4).

Allogeeninen kantasolusiirto

Pieni osa potilaista voi saada kolmannen tai myöhemmän linjan hoitona allogeneisen kantasolusiirron. Kantasolusiirron hinnassa voi olla suurta potilaskohtaista vaihtelua, mutta eri lähteiden perusteella se asettunee suuruusluokkaan 60 000–100 000 euroa/potilas (Kapiainen ym. 2014, TLV 2018, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin palveluhinnasto 2018). Keskimääräinen potilaskohtainen kustannus on huomattavasti pienempi, kun siirteen saa vain pieni osa standardihoitoaaran potilaista. Toisaalta on mahdollista, että yksittäiset potilaat saavat allogeneisen kantasolusiirron myös Yescarta-hoidon jälkeen, jos tauti uusiutuu. Tällöin voidaan ajatella, että tämä kompensoisi kantasolusiirron osuutta Yescarta-hoidon budjettivaikutuksessa. Siksi allogeneisen kantasolusiirron kustannuksia ei huomioitu budjettivaikutuslaskelmassa.

4.4 Yescarta-hoidon budjettivaikutus

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuvat saamaan CAR-T-hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa (DLBCL tai PMBCL). Potilasmäärää havainnollistava kuvio on esitetty **liitteessä 7**. Oletuksena on, että tämä potilasmäärä saavutetaan vähitellen, muutaman vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Alkuvaiheessa potilasmäärä on todennäköisesti edellä esitettyä pienempi.

Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi Yescarta-hoidon, kustannukset olisivat noin 13,6 miljoonaa euroa vuodessa. Vastaavan potilasmäärän hoitaminen standardihoidolla maksaisi noin 598 000 euroa, eli Yescarta-hoidon vuosittaiset lisäkustannukset olisivat noin 13,0 miljoonaa euroa. Mikäli 40 potilasta saisi toista myyntiluvan saanutta CAR-T-hoitoa, Kymriahia, vuosittaiset lisäkustannukset olisivat samaa suuruusluokkaa. Käytännössä noin 13 miljoonan euron budjettivaikutus jakautuisi Yescartan ja Kymriahin kesken sekä mahdollisten muiden markkinoille lähivuosina tulevien CAR-T-valmisteiden kesken.

4.5 Pohdinta

Yescarta-hoidon lääkekustannukset ovat huomattavan korkeat, Ruotsin listahinnan perusteella arvioiden noin 330 000 euroa eli 97 % hoidon kokonaiskustannuksista. Laskelmassa ei huomioitu kaikkia mahdollisia kustannuksia, mutta todennäköisesti niiden osuus on pieni suhteessa lääkekustannuksiin. Sinänsä hoidon käyttöönotosta aiheutuu erinäisiä organisatorisia vaikutuksia sekä kustannuksia. Myöskään näitä ei ole huomioitu laskelmissa.

Laskelmassa ei huomioitu muita terveydenhuollon resurssien käyttöön kuten potilaan seurantaan tai saattohoitoon liittyviä kustannuksia. Lisäksi epäsuoria kustannuksia voi syntyä esimerkiksi siitä, jos yli kahden tunnin matkan päässä asuva potilas joutuu haittavaikutusriskin vuoksi pysyttelemään hoitoa antavan sairaalan läheisyydessä neljän viikon ajan infuusion jälkeen. Vähäisiä kustannuksia (esim. taksikustannukset) voi syntyä myös siitä, että neurologisten haittavaikutusten riskin vuoksi potilaan on vältettävä autolla ajamista ainakin kahdeksan viikon ajan infuusion jälkeen (Yescarta-valmisteyhteenveto).

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu standardihoidossa lainkaan ja Yescarta-hoidossa ainoastaan vakavan sytokiiniioireyhtymän (CRS) osalta. Nämä kustannukset ovat kuitenkin pieniä suhteessa Yescarta-hoidon lääkekustannuksiin. Myös neurologisten haittavaikutusten hoidosta syntyy huomattavia kustannuksia, joita ei ollut mahdollista huomioida. Mikäli potilaalle ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 neurologinen haittavaikutus, hänet on otettava erityis seurantaan (telemetria- ja pulssioksimetriseuranta) (EPAR 2018). Lisäksi neurologisia haittavaikutuksia (haitta-aste ≥ 2) hoidetaan lääkkeillä, esimerkiksi tosilitsumabilla, jonka yksi annos 80 kg painavalle potilaalle maksaa noin 1 100 euroa. ZUMA-1-tutkimuksessa 33 % potilaista sai tosilitsumabia neurologisten haittavaikutusten hoitoon, mutta annosten keskimääräinen määrä potilasta kohden ei ole tiedossa (EPAR 2018).

Laskelmassa ei huomioitu mahdollisten seuraavien hoitojen kustannuksia, jos hoitovastetta ei saavuteta tai tauti uusiutuu. Esimerkiksi allogeenisen kantasolusiirron kustannukset vertailuhoitona tai Yescarta-haarassa myöhemmän linjan hoitona jätettiin laskelman ulkopuolelle. Kantasolusiirto tulee kyseeseen vain hyvin harvalla potilaalla, mistä johtuen tämän keskimääräinen kustannus budjettivaikutuslaskelmassa jäisi pieneksi, suuresta yksikkökustannuksesta huolimatta. Lisäksi kantasolusiirto näissä harvoissa tapauksissa saatettaisiin tehdä joko vaihtoehtona Yescarta-hoidolle tai tällaisen jälkeen. Tällöin allogeenisen siirron kustannus ei näy täysimääräisesti hoitovaihtoehtojen kustannusten erotuksessa ja siten budjettivaikutuksessa.

Mikäli Yescarta-hoito otetaan käyttöön arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa, 40 potilaan hoitaminen vuosittain aiheuttaisi noin 13 miljoonan euron budjettivaikutuksen standardihoitoon verrattuna. Budjettivaikutus jakautuisi todennäköisesti Yescartan ja Kymriahin sekä mahdollisesti muiden lähivuosina markkinoille tulevien CAR-T-valmisteiden kesken. Mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja siihen kuluisi arviolta muutamia vuosia. Lisäksi potilasmäärään voi vaikuttaa kansainvälinen faasin 2 kohorttitutkimus, johon odotetaan rekrytoitavan suomesta 10 potilasta lähivuosina (EU Clinical Trial Register 2017-000106-38). Tutkimuksessa selvitetään kolmannen CAR-T-valmisteen, JCAR017:n, tehoa ja turvallisuutta aikuisilla potilailla, joilla on aggressiivinen non-Hodgkinin B-solulymfooma. Mikäli osa suomalaisista DLBCL-potilaista saa CAR-T-hoitoa tämän tutkimuksen puitteissa, budjettivaikutus on ensimmäisten vuosien aikana edellä arvioitua pienempi.

5 KUSTANNUS- VAIKUTTAVUUS

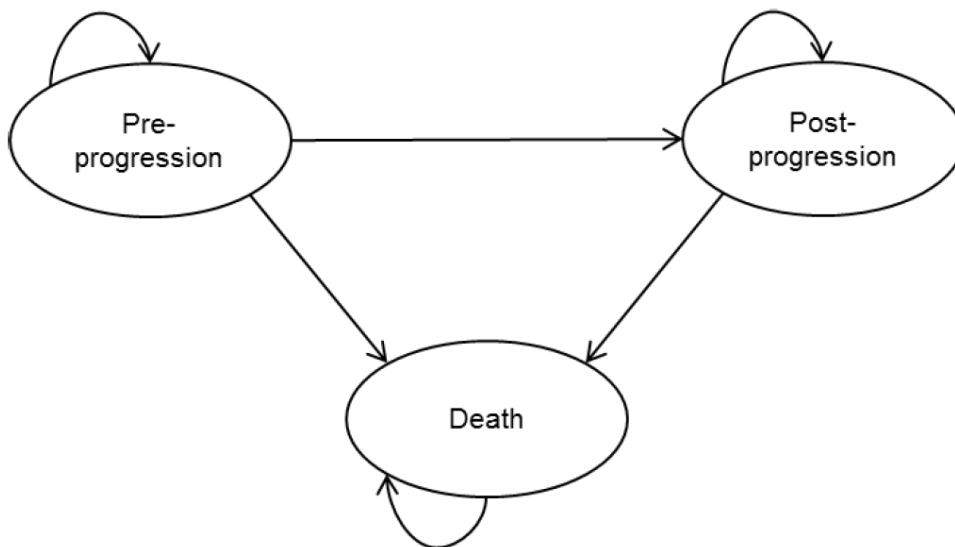
Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusmallin, jossa Yescarta-hoitoa verrataan standardihoitoon (R-DHAP¹⁶, ICE¹⁷ tai GDP¹⁸). Tässä luvussa esitetään Fimean kuvaus myyntiluvan haltijan toimittamasta mallista (alaluku 5.1) ja keskeisistä tuloksista (5.2) sekä Fimean kommentit mallinnukseen liittyen (5.3). Lisäksi esitetään Fimean arvio Yescarta-hoidon kustannusvaikuttavuudesta ja siihen liittyvistä epävarmuustekijöistä myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (5.4).

5.1 Myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli

5.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli on rakenteeltaan ns. osittainen elinaikamalli (partitioned survival model) (Hettle ym. 2017). Mallissa on kolme erilaista terveydentilaa: taudin etenemistä edeltävä tila (pre-progression), etenemisen jälkeinen tila (post-progression) ja kuolema (**kuvio 4**). Kaikki potilaat ovat aluksi taudin etenemistä edeltävässä tilassa, ja simulaation kuluessa tilojen populaatiot laskettiin OS- ja PFS-käyriin sovitettujen funktioiden avulla.

Yhden syklin pituus mallissa on yksi kuukausi, ja aikahorisonttina on elinikä. Hoidon alussa potilaiden keski-ikäsi oletettiin 56 vuotta. Perusanalyysissä käytettiin 3 %:n diskonttokorkoa hoidollisille vaikutuksille ja kustannuksille.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan toimittaman mallin rakenne.

¹⁶ R-DHAP: sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni. Huom. myyntiluvan haltija käytti deksametasonin tilalla beetame-tasonin kustannuksia.

¹⁷ ICE: ifosfamidi + karboplatiini + etoposidi.

¹⁸ GDP: gemsitabiini + deksametasoni + sisplatiini. Huom. myyntiluvan haltija käytti deksametasonin tilalla beetame-tasonin kustannuksia.

5.1.2 Hoidollisten vaikutusten (OS ja PFS) mallintaminen ja ekstrapolointi

Tutkimusnäyttöä on vain rajalliselta ajanjaksolta. Siksi Yescartan ja standardihoidon vaikutuksia elossaoloaikaan (OS) ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ekstrapoloitiin pidemmälle aikavälille sovittamalla erilaisia funktioita ZUMA-1- ja SCHOLAR-1-tutkimusten elinaika-analyysin aineistoihin. Vaikutusten ekstrapolointi on tavallista ja yleensä välttämätöntä kustannusvaikuttavuusanalyysiä varten.

Kokonaiselossaoloajan mallintaminen Yescarta-haarassa

Kokonaiselossaoloajan (OS) mallintaminen perustuu ZUMA-1-tutkimuksen potilaskohtaiseen aineistoon seuranta-ajan mediaanin ollessa 15,4 kuukautta (faasit 1 ja 2). Perusanalyysi pohjautuu 108 potilaan tietoihin, jotka olivat saaneet Yescarta-infuusion.

Kokonaiselossaoloaika mallinettiin ns. mixture cure -menetelmän avulla. Myyntiluvan haltijan mukaan voidaan olettaa, että osalla potilaista Yescarta on parantava hoito. Hieman yksinkertaistaen kuvaten mallinnus tehtiin niin, että Kaplan-Meier-käyrään sovitettiin Weibull-jakaumaa noudattava funktio (tumman ruskea käyrä **kuviossa 5**). Weibull-jakaumalla mallinettiin niiden potilaiden elossaoloa, jotka eivät saavuttaneet pitkäaikaista remissiota (≥ 24 kk). Mallissa oletetaan, että ■■■■■ % potilaista saavuttaa pitkäaikaisen remission ja heidän kuolleisuuden vastaa iän ja sukupuolen suhteen kaltaistetun väestön kuolleisuutta. Mixture cure -menetelmässä siis yhdistetään ZUMA-1-tutkimuksen avulla mallinnettua tietoa ja normaali väestön taustakuolleisuutta.

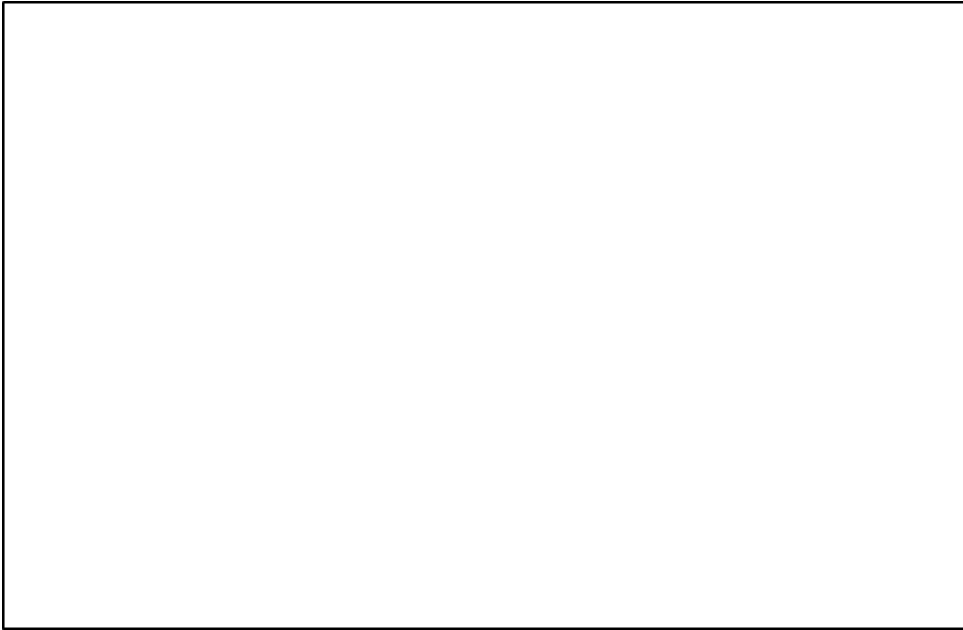
Käytännössä kokonaiselossaoloajan mallinnus tarkoittaa sitä, että ■■■■■ potilaista kuolee ensimmäisen kahden vuoden aikana. Ne potilaat, jotka eivät ole kuolleet kahden vuoden kuluessa, ovat parantuneet ja heidän kuolleisuutensa noudattaa normaaliväestön kuolleisuutta.



Kuvio 5. Kokonaiselossaoloajan ekstrapolointi Yescarta-haarassa mixture re -menetelmällä (MCM). Kustannusvaikuttavuusmalliin valittiin Weibull-jakauman mukainen ekstrapolointi ja oletus parantuneiden osuudesta, joiden kuolleisuus vastaa normaaliväestön kuolleisuutta (tumman ruskea käyrä).

Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) mallintaminen Yescarta-haarassa

Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mallinettiin ZUMA-1-tutkimuksen tietoihin perustuen ja OS-muuttujasta riippumattomana. Parhaana vaihtoehtona pidettiin Gompertz-jakauman mukaista estimointia (**kuvio 6**).

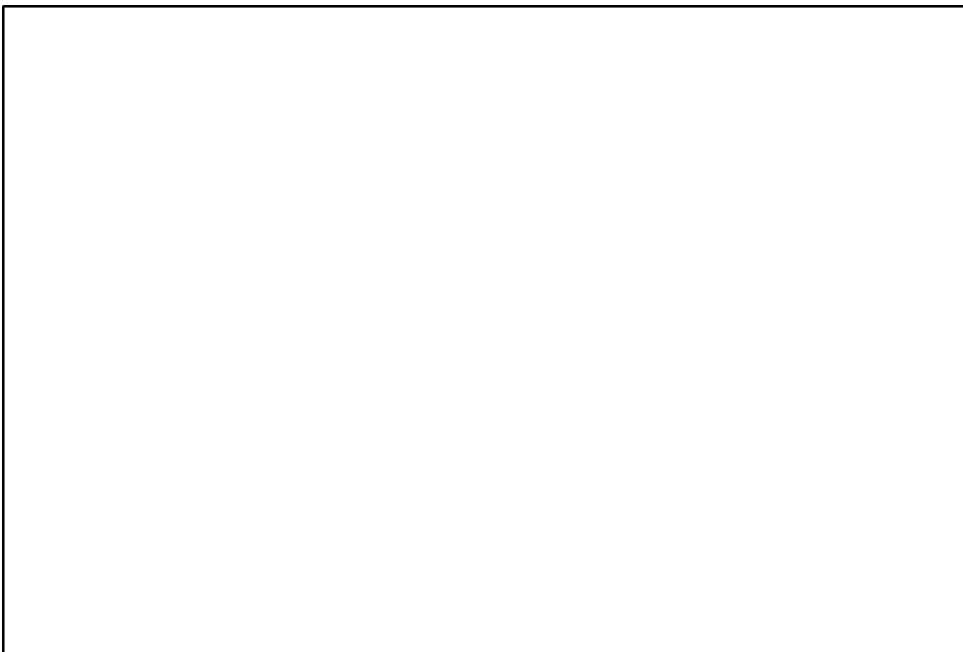


Kuvio 6. *Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) ekstrapolointi Yescarta-haarassa. Kustannusvaikuttavuusmalliin valittiin Gompertz-jakauman mukainen ekstrapolointi (vaalean violetti käyrä).*

Kokonaiselossaoloajan mallintaminen standardihoitohaarassa

Kokonaiselossaoloajan (OS) mallintaminen standardihoidon osalta perustuu SCHOLAR-1-tutkimuksen potilaskohtaiseen aineistoon. Perusanalysissä SCHOLAR-1-populaatiosta poistettiin potilaat, joiden suorituskyky oli alentunut (ECOG 2–4) tai jotka olivat saaneet tutkimushoidon jälkeisen kantasolusiirron (post-refractory SCT). Tällöin tutkimusväestön katsottiin vastaavan paremmin ZUMA-1-tutkimuksen väestöä.

Elosaoloaikaa mallinnettiin usean eri jakauman avulla (**kuvio 7**). Silmämääräiseen, tilastolliseen ja kliiniseen tarkasteluun perustuen uskottavimpana vaihtoehtona pidettiin Gompertz-jakauman mukaista käyrää.



Kuvio 7. *Kokonaiselossaoloajan ekstrapolointi standardihoitohaarassa. Kustannusvaikuttavuusmalliin valittiin Gompertz-jakauman mukainen ekstrapolointi (vaalean violetti käyrä).*

Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) mallintaminen standardihoitohaarassa

SCHOLAR-1-tutkimuksessa ei kerätty tietoa taudin etenemisestä. Siksi perusanalysissä hyödynnettiin Yescarta-haarassa mallinnettuja OS- ja PFS-käyriä, joiden ajallisen suhteen perusteella muodostettiin SCHOLAR-1-tutkimuksen OS-käyrästä PFS-käyrä (**kuvio 8**). Toisin sanoen myyntiluvan haltijan mallissa oletettiin, että PFS:n ja OS:n ajallinen yhteys on SCHOLAR-tutkimuksessa sama kuin ZUMA-1-tutkimuksessa.



Kuvio 8. Standardihoitohaaran elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, keltainen käyrä) johdettiin elossaolodatan (OS) avulla, myös Yescarta-haarassa mallinnettuja tietoja hyödyntäen.

5.1.3 Hoidon kesto

Yescarta-hoito annetaan yhtenä infuusiona, eli suurin osa kustannuksista muodostuu heti hoidon alussa. ZUMA-1-tutkimuksessa 9 % potilaista (n = 10/108) sai lisäksi toisen Yescarta-infuusion, koska heidän tautinsa oli edennyt. Näille potilaille on laskettu kaksinkertaiset kustannukset lymfosyyttejä vähentävästä esihoidosta, infuusiosta ja monitoroinnista, mutta vain kertaalleen leukafereesin kustannukset ja Yescartan lääkekustannukset.

Standardihoidon kesto on myyntiluvan haltijan mallissa 4 sykliä. R-DHAP- ja GDP-hoidossa tämä tarkoittaa noin 2,8 kuukautta (syklin pituus 21 päivää) ja ICE-hoidossa noin 1,8 kuukautta (syklin pituus 14 päivää). Tämä eroaa suomalaisesta hoitokäytännöstä siten, että Suomessa yleensä myös ICE-syklin pituus on 21 päivää. Syklin pituus ei kuitenkaan vaikuta hoidon kustannuksiin vaan ainoastaan hoidon kokonaiskesto.

5.1.4 Hoidon kustannukset ja terveydenhuollon resurssien käyttö

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin seuraavat kustannukset:

- Lääke- ja annostelukustannukset (lääkekustannuksille käytettiin verotonta vähittäismyyntihintaa).
- Muut hoitoon liittyvät suorat kustannukset kuten esimerkiksi leukafereesin kustannukset ja Yescarta-hoidon hoitoprotokollaan kuuluva seitsemän päivän pituinen sairaalaseuranta infuusion jälkeen.
- Perusanalysissä huomioitiin allogeenisen kantasolusiirron kustannukset Yescarta-haaran potilaille (3 %), jotka saivat siirteen Yescarta-hoidon jälkeen. Perusanalysissä ei huomioitu kantasolusiirron kustannuksia standardihoitohaaran potilaille, koska vertailu kohdistui alaryhmään, josta oli poissuljettu huonokuntoiset potilaat (ECOG 2–4) sekä hoidon jälkeiset kantasolusiirrot.
- Muusta terveydenhuollon resurssien käytöstä huomioitiin tautistatuksen mukainen tilakustannus (edennyt tai etenemisvapaa) ja kuolemaan liittyvä saattohoidon kertakustannus.

- Haittavaikutusten hoidon kustannukset laskettiin vain vakavalle sytokiinioireyhtymälle (CRS, 13 % potilaista). Standardihoitohaarassa ei huomioitu lainkaan haittavaikutusten hoidon kustannuksia.
- Tuottavuuskustannukset huomioitiin vain herkkyysanalyysissä. Alle 65-vuotiaista potilaista, joiden tauti on etenemisvapaa (progression-free), 56 % oletettiin käyvän töissä, suhteutettuna yleiseen 75 %:n työllisyysasteeseen. Lisäksi oletettiin, että potilaat eivät käy töissä silloin kun heidän tautinsa on edennyt.

Yksityiskohtaisemmat tiedot näistä kustannuksista – siltä osin kun ne poikkeavat Fimean perusanalysissä käytetyistä hinnoista – on esitetty **taulukossa 11**. Fimean perusanalysissä käytetyt hinnat on koottu **taulukkoon 7**.

5.1.5 Elämänlaatu ja hoidon haittavaikutukset

Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt utiliteetit perustuvat ZUMA-1-tutkimuksessa kerättyyn EQ-5D-dataan (■■■■ potilasta, ■■■■ havaintoa). Etenemisvapaassa taudissa keskimääräinen utiliteetti oli ■■■■ ja edenneessä taudissa ■■■■. Lisäksi mallissa oletettiin, että jos potilaan tauti on etenemisvapaa kahden vuoden ajan, hänen utiliteettinsa on lähes samanlainen kuin iän ja sukupuolen suhteen kaltaistetun suomalaisen väestön utiliteetti (Saarni 2006). Perusanalysissä näitä arvoja kuitenkin alennettiin 5 % verran, koska hoidon pitkäaikaishaittojen ajateltiin huonontavan elämänlaatua.

Standardihoitohaarassa ei huomioitu haittavaikutusten vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun tai hoidon kustannuksiin. Yescarta-haarassa huomioitiin elämänlaatuvaikutus sellaisista vakavista (haitta-aste ≥ 3) haittavaikutuksista, joita ilmeni vähintään 10 %:lla ZUMA-1-tutkimuksen potilaista (data cut-off tammikuu 2017, n = 101). Ainoastaan vakavan sytokiinioireyhtymän vaikutus huomioitiin myös kustannusten näkökulmasta (ks. alaluku 4.1, **taulukko 7**).

5.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

5.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan esittämät perusanalyysin tulokset on koottu **taulukkoon 9**. Yescarta-hoidon lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna ovat ■■■■■ euroa potilasta kohden. Yescarta-hoidolla saavutetaan 7,40 elinvuotta ja 5,95 laatupainotettua elinvuotta (QALY) enemmän kuin standardihoidolla. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 60 839 euroa/QALY.

Taulukko 9. Myyntiluvan haltijan esittämät perusanalyysin tulokset.

	Standardihoito	Yescarta-hoito	Ryhmiä välinen ero
Kustannukset (€)			
Lääkekustannukset	19 849	■■■■■	■■■■■
Terv. huollon resurssien käyttö	15 377	64 291	48 915
Haittavaikutusten hoito	0	371	371
Kustannukset yhteensä	46 549	■■■■■	■■■■■
Elinvuodet (Life Years, LY)			
Etenemisvapaa tauti (progression-free)	1,57	8,04	6,48
Edennyt tauti (progressed)	0,28	1,20	0,92
Elinvuodet yhteensä	1,85	9,24	7,40
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)			
Etenemisvapaa tauti (progression-free)	1,26	6,65	5,39
Edennyt tauti (progressed)	0,18	0,78	0,60
Hoidon haittojen vaikutus	0,00	-0,03	-0,03
Laatupainotetut elinvuodet yhteensä	1,44	7,40	5,95
ICER (€/QALY)	-	-	60 839

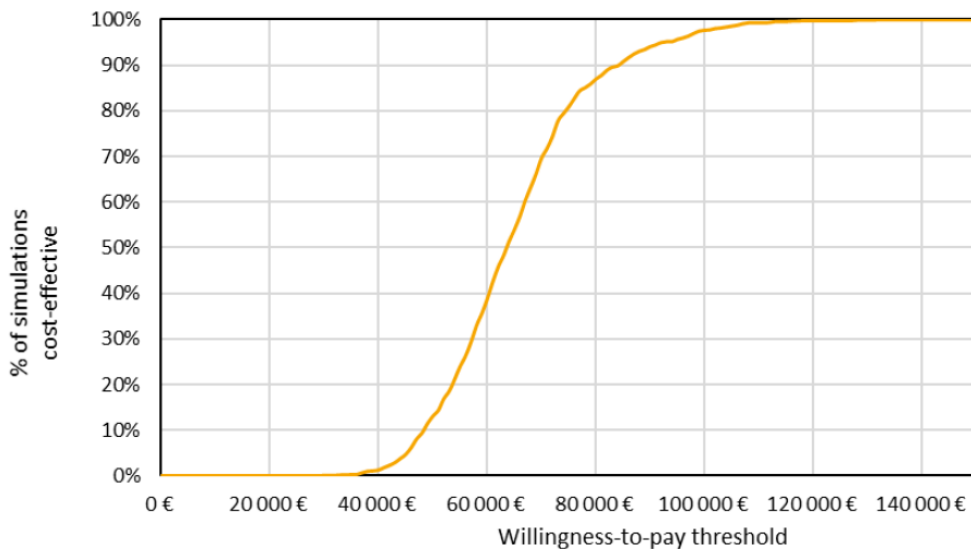
5.2.2 Herkkyysanalyysit ja skenaariot

Myyntiluvan haltijan tekemät keskeisimmät skenaariot ja niiden vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen on esitetty **taulukossa 10**. Suurimman muutoksen perusanalyysin verrattuna (+113 %) aiheuttaa aikahorisontin lyhentäminen 10 vuoteen. Toiseksi eniten (+70 %) ICER:ia kasvattaa gamma-jakauman käyttäminen Yescarta-haaran PFS-mallinnuksessa.

Taulukko 10. Myyntiluvan haltijan esittämät skenaariot, jotka aiheuttavat vähintään 20 % muutoksen inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen. Suurimman ICER-muutokseen johtavat skenaariot on esitetty listan kärjessä.

Skenaario	ICER (€/QALY)	Muutos perusanalyysin ICER:iin (%)
Perusanalyysi	60 839	0
Aikahorisontti = 10 vuotta	129 615	113
Yescarta-hoidon PFS-jakauma: gamma	103 260	70
Ikä hoidon alussa = 70 v. (aikahorisontti 30 vuotta)	89 347	47
Diskonttokorko (kustannukset ja lopputulokset) = 0%	41 693	-31
Diskonttokorko kustannukset = 3%, lopputulokset = 0%	40 181	-34
Aikahorisontti = 20 vuotta	77 560	27
Diskonttokorko kustannukset = 3%, lopputulokset = 5%	76 754	26
Mixture cure -mallinnusta käytetty standardihoidolle	76 671	26
Standardihoidon PFS: kaikilla potilailla tauti on edennyt (100 % progressed)	45 552	-25
Huomioidaan tuottavuuskustannukset (productivity gain)	45 505	-25
Diskonttokorko (kustannukset ja lopputulokset) = 5 %	75 370	24
Ikä hoidon alussa = 65 v. (aikahorisontti 35 vuotta)	75 199	24

Kuviossa 9 on esitetty myyntiluvan haltijan esittämät probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrän muodossa.



Kuvio 9. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrä.

5.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä valinnoista

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli on teknisesti hyvin rakennettu. Mallintamisen keskeinen ongelma kuitenkin on, että tutkimusnäyttöä hoidon vaikuttavuudesta on toistaiseksi hyvin lyhyeltä aikaväliltä (seuranta-ajan mediaani 15,4 kuukautta). Mallin aikahorisonttina on elinikä, ja siksi hoidon vaikuttavuudesta joudutaan tekemään hyvin voimakkaita ja kauaskantoisia oletuksia.

Yescarta-haarassa kokonaiselossaoloajan (OS) mallintamiseen käytettiin ns. mixture re -menetelmää. Siinä oletetaan potilas parantuneeksi ja että kuolleisuus vastaa iän ja sukupuolen suhteen kaltaistetun väestön kuolleisuutta, mikäli potilas saavuttaa pitkäaikaisen remission (≥ 24 kk). Mallinnuksen mukaan ■■■ % potilaista saavutti tällaisen pitkäaikaisen remission. Pitkäaikaisen remission saavuttaneiden osuuden estimointi jäi arviointiryhmälle epäselväksi. Fimean näkemyksen mukaan on mahdollista, että tämä mallinnuksen oletus yliarvioi Yescarta-hoidon vaikutuksia: ZUMA-1-tutkimuksessa 12 kuukauden PFS-osuus oli 43 %, eli 57 %:lla potilaista tauti oli edennyt tai he olivat kuolleet jo yhden vuoden kohdalla. Lisäksi 18 kuukauden elossaolo-osuus oli 49 %, eli 51 % potilaista oli kuollut jo ennen kuin kaksi vuotta oli kulunut.

Lisäksi kokonaiselossaoloajan (OS) ja taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) ekstrapolointi johtaa tilanteeseen, jossa pienellä määrällä potilaita tauti on edennyt, mutta heidän kuolleisuutensa vastaa normaaliväestön kuolleisuutta. Fimean näkemyksen mukaan tämä malliin liittyvä oletus saattaa yliarvioida näiden potilaiden elossaoloennustetta. Tässä taudissa elinajan ennuste on lyhyt, mikäli tautia ei saada hallintaan.

Myös standardihoitohaaraan ja sen mallintamiseen liittyy huomattavaa epävarmuutta. SCHOLAR-1- ja ZUMA-1-tutkimukset ovat yksihaaraisia, eikä siten ole mahdollista verrata Yescarta- ja standardihoidon hoidollisia vaikutuksia toisiinsa. Lisäksi SCHOLAR-1-tutkimuksen väestö ei vastaa ZUMA-1-tutkimusväestöä, vaikka mallinnuksessa käytettiin mahdollisimman samankaltaista SCHOLAR-1-tutkimuksen alaryhmää¹⁹. Kolmas keskeinen haaste on, että SCHOLAR-1-tutkimuksesta puuttui kokonaan PFS-analyysi (elossaoloaika ennen taudin etenemistä), ja siksi PFS-käyrä mallinnettiin ZUMA-1-tutkimuksen tietoja hyödyntäen.

Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt yksikkökustannukset ja taustaoletukset eivät kaikilta osin vastaa Fimean näkemyksiä. Mallissa käytettiin esimerkiksi vertailuhoitohaaran lääkkeille verottomia vähittäismyyntihintoja ja huomattavan korkeita annostelukustannuksia, mikä korostaa vertailuhoidon kustannuksia. Lisäksi mallissa oletettiin ZUMA-1-tutkimuksen aineistoon perustuen potilaiden keski-ikäksi 56 vuotta, vaikka toisaalta kuitenkin todettiin, että suomalaispotilaiden keski-ikä on yli 60 vuotta. Tästä oletuksesta johtuen malli todennäköisesti yliarvioi hieman hoidolla saavutettavaa elinaikahyötyä (LYG).

ZUMA-1-tutkimuksessa osa potilaista 9 % (n =10) sai Yescarta-infuusion kahteen kertaan, koska heidän tautinsa eteni ensimmäisen infuusion jälkeen. Mallinnuksessa näiden potilaiden hoidolliset vaikutukset analysoitiin samaan tapaan kuin muidenkin, ja heille laskettiin kaksinkertaiset kustannukset joistakin hoidon valmisteluun liittyvistä kustannuksista. Yescartan lääkekustannukset laskettiin vain kertaalleen. Valmisteyhteenvedon mukaan Yescarta on tarkoitettu kertaluonteiseksi hoidoksi.

5.4 Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta

5.4.1 Fimean perusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin yksikkökustannuksia ja taustaoletuksia. Nämä erot on koottu **taulukkoon 11**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettiin samoja yksikkökustannuksia ja taustaoletuksia. Fimean perusanalyysissä käytettiin suu-

¹⁹ SCHOLAR-1-populaatiosta poistettiin potilaat, joiden suorituskyky oli alentunut (ECOG 2–4) tai jotka olivat saaneet tutkimushoidon jälkeisen kantasolusiirron (post-refractory SCT).

relta osin²⁰ samoja kustannuksia ja taustaoletuksia kuin budjettivaikutuslaskelman yhteydessä.

Taulukko 11. Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyseissä käytettyjen yksikkökustannusten ja taustaoletusten erot.

Kustannuserä	Myyntiluvan haltijan käyttämä hinta tai tieto	Fimean käyttämä hinta ³ tai tieto
Yescarta-valmisteen hinta	myyntiluvan haltijan ilmoittama listahinta, joka on toistaiseksi luottamuksellinen	330 000 € ¹
Muiden lääkevalmisteiden hinnat	veroton vähittäismyyntihinta	veroton tukkumyyntihinta, halvin mahdollinen valmiste tai pakkausyhdistelmä
Yescarta-infuusion antaminen	199 €	0 € ⁴
Lymfosyyttejä vähentävän esihoidon annostelu	950 €/päivä	322 €/päivä
Standardihoidon annostelu	950 €/päivä	645 €/päivä
Sairaalahoito	314 €/päivä	645 €/päivä
Sairaalaseurannan kesto Yescarta-infuusion jälkeen	7 päivää	10 päivää
Sytokiinioreyhtymän (CRS) hoito ²	371 €/potilas	1 823 €/potilas
Potilaiden keski-ikä hoidon alussa	56 vuotta (aikahorisontti 44 v.)	60 vuotta (aikahorisontti 40 v.) ⁵

¹ Tämä on Ruotsin arviointiraportissa (TLV 2018) esitetty hinta, joka on kurssimuunnoksen (16.11.2018: 1 € = 10,266 Kr) avulla muutettu euroiksi, ja pyöristetty.

² Tässä on esitetty keskimääräiset kustannukset potilasta kohden. ZUMA-1-tutkimuksessa vakavan (haitta-aste \geq 3) CRS:n koki 13 % potilaista.

³ Lähdeviitteet on esitetty luvussa 4, taulukkojen 7 ja 8 yhteydessä.

⁴ Fimean näkemyksen mukaan voidaan olettaa, että infuusiokustannus sisältyy hoitopäivän hintaan (645 €). Siksi erillistä infuusiokustannusta ei huomioidu.

⁵ Syöpärekisterin perusteella tiedetään, että 79 % DLBCL-diagnoosin saaneista potilaista on vähintään 60-vuotiaita ja 51 % vähintään 70-vuotiaita.

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 12**.

Taulukko 12. Fimean perusanalyysin tulokset.

	Standardihoito	Yescarta-hoito	Ryhmiä välinen ero
Kustannukset (€)			
Lääkekustannukset	11 271	339 695	328 423
Terveystieteiden resurssien käyttö	13 942	54 404	40 462
Haittavaikutusten hoito	0	1 821	1 821
Kustannukset yhteensä	36 573	405 580	369 007
Elinvuodet (Life Years, LY)			
Etenemisvapaa tauti (progression-free)	1,49	7,41	5,92
Edennyt tauti (progressed)	0,26	1,01	0,76
Elinvuodet yhteensä	1,74	8,42	6,68
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)			
Etenemisvapaa tauti (progression-free)	1,19	6,08	4,89
Edennyt tauti (progressed)	0,17	0,66	0,49
Hoidon haittavaikutukset	0,00	-0,03	-0,03
Laatupainotetut elinvuodet yhteensä	1,36	6,71	5,35
ICER (€/QALY)	-	-	68 932

²⁰ Teknisten syiden vuoksi täysin samoja oletuksia ei ollut mahdollista käyttää. Fimean kustannusvaikutusanalyysissä (perusanalyysissä) käytettiin myyntiluvan haltijan ehdottamia vertailuhoitojen käyttösuuksia. Vertailuhoitossa eli standardihoidossa huomioitiin vain solunsalpaajayhdistelmien ja rituksimabin lääke- ja annostelukustannukset, ei muita kustannuksia (esim. mesna, valkosolukasvutekijä). Lisäksi vertailuhoitossa deksametasonin tilalla käytettiin myyntiluvan haltijan ehdottamaa beetametasonia ja sen kaikille annostelupäiville laskettiin annostelukustannukseksi sairaalahoidon vuorokausihinta (645 €/päivä). Kaikille muillekin standardihoidon lääkkeille käytettiin annostelukustannuksena sairaalahoidon vuorokausihintaa. Näiden oletusten vuoksi standardihoidon annostelukustannukset näytettyvät Fimean perusanalyysissä hieman suurempina kuin Fimean budjettivaikutuslaskelmassa (luku 4).

Yescarta-hoidon lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna ovat noin 369 000 euroa potilasta kohden. Se on noin [REDACTED] euroa enemmän kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä (vrt. **taulukko 9**). Ero johtuu pääasiassa Fimean perusanalyysissä käytetyistä edullisemmista standardihoidon kustannuksista. Toisaalta terveydenhuollon resurssien käyttö Fimean perusanalyysissä on vähäisempää, ja sen vaikutus näkyy alhaisempina kustannuksina erityisesti Yescarta-hoitohaarassa. Potilaiden korkeampi keski-ikä (60 vs. 56 vuotta) ja siihen liittyvä lyhyempi aikahorisontti (40 vs. 44 vuotta) selittävät vähäisempää resurssien käyttöä.

Fimean perusanalyysissä Yescarta-hoidolla saavutetaan hieman vähemmän lisäelinvuosia ja laatupainotettuja lisäelinvuosia kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä. Tämä johtuu potilaiden korkeammasta keski-ikästä Fimean arvioissa.

Fimean perusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on jonkin verran myyntiluvan haltijan arviota suurempi (noin 69 000 euroa/QALY vs. noin 61 000 euroa/QALY).

5.4.2 Epävarmuustekijät ja Fimean herkkyyshanalyysit

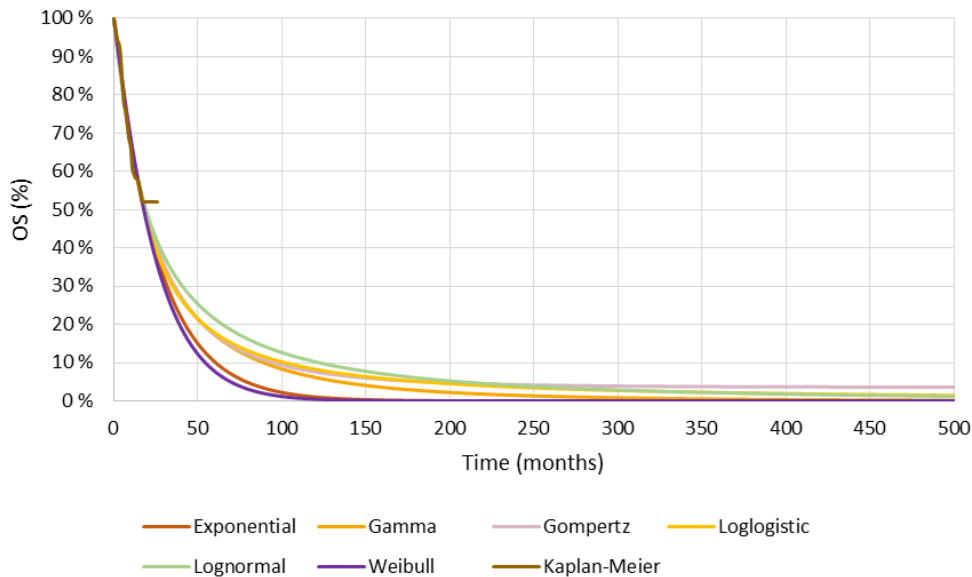
Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoidollisten vaikutusten mallintaminen. Kokonaiselossaoloaika on mallinnettu mixture cure -menetelmällä, jossa potilas oletetaan parantuneeksi, kun tauti on ollut etenemisvapaa (progression-free) 24 kuukauden ajan. ZUMA-1-tutkimuksessa seuranta-ajan mediaani oli kuitenkin vain 15,4 kuukautta. Aineistossa oli ainoastaan kaksi potilasta, joita oli seurattu vähintään 24 kuukautta ja he olivat edelleen elossa 24 kuukauden kohdalla (26 kuukauden kohdalla yhtään potilasta ei ollut elossa Neelapu ym. 2017).

Fimean perusanalyysin rinnalla esitetään kaksi herkkyyshanalyysia skenaarioiden muodossa:

- *Skenaariossa 1* Yescarta-haaran elossaoloajan (OS) mallinnuksesta poistettiin mixture cure -oletus, jonka mukaan tietty osa potilaista paranee pysyvästi. Toisin sanoen elossaoloaika mallinnettiin ns. perinteiseen tapaan suoraan ZUMA-1-aineistoon perustuen. Tilastollisesti parhaiten sopiva oli loglogistic-jakauman mukainen estimointi (vaalean keltainen käyrä **kuviossa 10**), koska sen AIC-arvo oli pienin.
 - Skenaariossa 1 ICER-arvoksi saatiin 363 177 €/QALY.
- *Skenaariossa 2* Yescarta-haaran elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mallinnettiin gamma-jakauman mukaisesti (ks. tumman keltainen käyrä **kuviossa 6**). Tämä muuttaa hieman myös standardihoitohaaran PFS-tuloksia, koska standardihoitohaaran PFS-mallinnus perustuu PFS:n ja OS:n ajalliseen yhteyteen Yescarta-haaran mallinnuksessa.
 - Skenaariossa 2 ICER-arvoksi saatiin 110 514 €/QALY.

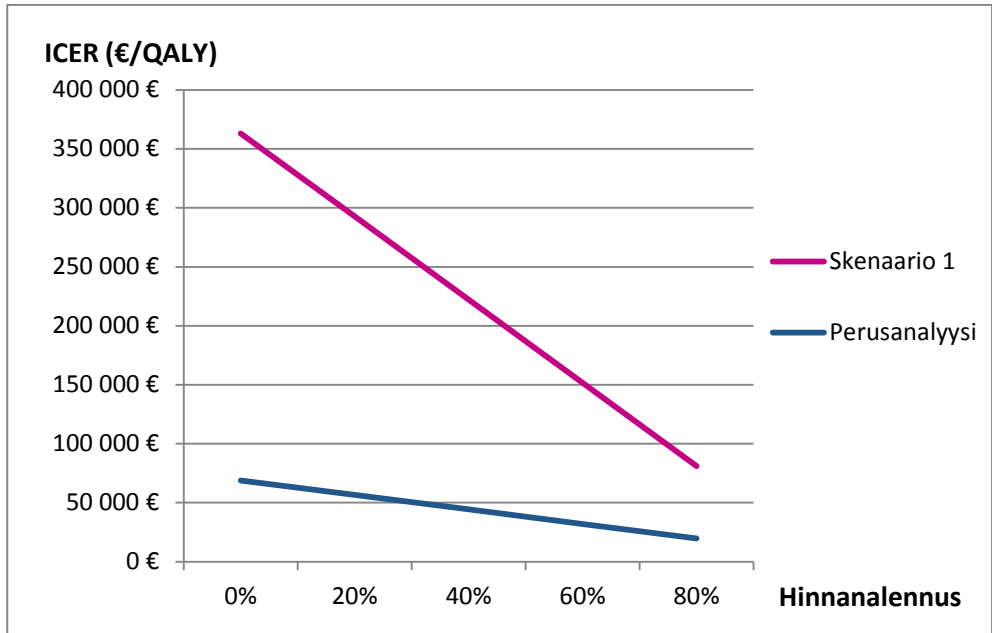
Skenaarioita tarkasteltaessa on tärkeää huomata, että edellä esitettyjen skenaarioiden tavoitteena on lähinnä havainnollistaa sitä, kuinka herkkä mallin tulos on elinaikavaikutusten ekstrapoloinnille. Näitä skenaarioita ei siis tule käsittää sellaisinaan arvioksi Yescarta-hoidon kustannusvaikuttavuudesta.

Ekstrapoloinnin ohella mallinnuksen aikahorisontti vaikuttaa olennaisesti Yescarta-hoidon kustannusvaikuttavuuteen. Muiden tekijöiden merkitys on vähäisempi (ks. myyntiluvan haltijan skenaariot **taulukossa 10**).



Kuvio 10. Kokonaiselossaoloajan mallintaminen Yescarta-hoitohaarassa ilman mixture cure -oletusta, ZUMA-1-aineistoon perustuen (ruskea käyrä). Fimean skenaarioon 1 valittiin loglogistic-jakauman mukainen ekstrapolointi (vaalean keltainen käyrä).

Laskelmissa ei huomioitu mahdollista sairaalakohtaista alennusta Yescarta-valmisteen hinnassa. **Kuvio 11** havainnollistaa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen muutosta, kun Yescartan hinnanalennus on 0–80 % ja standardihoidossa käytettävien lääkkeiden hinta pysyy muuttumattomana (listahinta). Perusanalyysin (sininen käyrä) ja skenaarion 1 (punainen käyrä) välille jää huomattavan suuri alue, joka kuvastaa Yescarta-hoidon paranemisoletamaan liittyvää epävarmuutta.



Kuvio 11. Yescartan hinnanalennuksen vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER) Fimean perusanalyysissä sekä skenaariossa 1. **Skenario 1:** elossaoloajan mallinnuksesta poistettiin mixed cure -oletus, jonka mukaan tietty osa potilaista paranee pysyvästi.

5.5 Pohdinta

Yescarta-hoito on erittäin kallista. Yescarta-valmisteen hintaa ei ole Suomessa julkistettu, joten Fimean laskelmat perustuvat Ruotsissa julkaistuun hintaan. Tutkimusnäyttöä on saatavilla hyvin lyhyeltä seuranta-ajalta (mediaani 15,4 kuukautta), ja siksi kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Merkittäviin epävarmuustekijöihin on kiinnitetty huomiota myös Ruotsissa ja Iso-Britanniassa, joissa on julkaistu tiettävästi Euroopan ensimmäisiä Yescartaan liittyviä HTA-arvioiteja²¹.

Ruotsissa on julkaistu arviointi Yescartan hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista marraskuussa 2018, mutta varsinaista suositusta Yescartan käytöstä aikuisten DLBCL:n hoidossa ei vielä ole annettu. TLV:n arvion mukaan Yescarta-hoidolla saavutetun laatupainotetun lisäelinvuoden hinta (ICER) on 1,0–1,4 miljoonaa kruunua (noin 95 000–134 000 euroa) standardihoitoon verrattuna. Standardihoitolla tarkoitetaan rituksimabia yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (R-DHAP, R-GDP tai R-ICE). Arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. TLV:n esittämä ICER-haarukka perustuu skenaarioihin, joissa arvioitiin, että 33–39 % potilaista on kahden vuoden kohdalla täydellisessä hoitovasteessa ja heidän kuolleisuutensa on 1,5–2,0-kertainen normaaliväestöön verrattuna.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE toteaa alustavassa lausunnossaan (elokuu 2018), että Yescarta-hoitoa ei suositella sen käyttöaiheen mukaiseen hoitoon. Keskeisimmät perusteet kielteiselle päätökselle ovat vertailevan tutkimusnäytön puute ja kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyvät epävarmuustekijät. Myyntiluvan haltijan ja arviointiryhmän (ERG) esittämien ICER-arvojen välillä oli huomattavaa vaihtelua, ja kaikki esitetyt ICER-arvot olivat yli 50 000 £/QALY. Kuitenkin lokakuussa 2018 Englannin terveystieteiden viranomaisen (NHS) uutisoi, että Yescarta-hoidosta on neuvoteltu luottamuksellinen sopimus ja hoito tullaan rahoittamaan kansallisen syöpärahasen (Cancer Drugs Fund) kautta. NICE ei ole vielä julkaissut lopullista suositustaan.

Monissa maissa käytetään riskinjakosopimuksia eli hallitun käyttöönoton sopimuksia (Managed Entry Agreement, MEA) esimerkiksi silloin, jos lääkehoidon hoidolliseen tai taloudelliseen arvoon liittyy merkittävää epävarmuutta tai kustannukset ovat kohtuuttomat hoidolla saavutettuun hyötyyn verrattuna. Sopimusten tarkoituksena on jakaa epävarmuuteen liittyvää taloudellista riskiä maksajan ja lääkeyrityksen välillä. Yescarta-hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta, minkä takia mahdollinen käyttöönotto ja hankinta voisi olla perusteltua toteuttaa hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.

²¹ Yescartan DLBCL-käyttöaiheeseen liittyviä arvioiteja haettiin (14.11.2018) myös Norjan (NoMA/Nyemetoder), Tanskan (Medicinerådet), Skotlannin (SMC) ja Kanadan (CADTH) arviointiviranomaisten verkkosivuilta. Kanadaa lukuunottamatta tieto meneillään olevasta arvioinnista löytyi kaikilta näiltä verkkosivuilta.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

- Yescarta-hoitoa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoidossa on tutkittu yhdessä yksihaaraisessa faasin 2 tutkimuksessa (ZUMA-1). Tutkimukseen otettiin 111 potilasta, joista 101 sai Yescarta infuusion. Lisäksi tutkimuksessa oli mukana faasin 1 potilaita.
- Yescarta-hoitoa ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa, joten näyttöä Yescarta-hoidon vaikutuksista muihin hoitoihin verrattuna ei ole.
- Arvio standardihoidon vaikutuksista perustuu SCHOLAR-1-tutkimukseen, jossa yhdistettiin potilastason tietoja kliinisistä tutkimuksista ja hoitoa antavien keskusten tutkimusaineistoista. Ero standardihoidon ja Yescarta-hoidon vaikutuksia koskevien tutkimusten tuloksissa on siinä määrin huomattava, että Yescarta-hoidon voi melko luotettavasti olettaa tuottavan standardihoitoa parempia hoitotuloksia. Tämän eron suuruudesta ei ole kuitenkaan mahdollista tehdä päätelmiä ilman vertailevaa näyttöä.
- Arvio toisen juuri myyntiluvan saaneen CAR-T-hoidon, Kymriahin, vaikutuksista perustuu JULIET-tutkimukseen, joka oli myös yksihaarainen tutkimus vailla vertailuryhmää. JULIET-tutkimuksessa osittaisen tai täydellisen hoitovasteen sai pienempi osa potilaista kuin ZUMA-1-tutkimuksessa. Koska vertaileva tutkimustieto puuttuu, ei kuitenkaan ole mahdollista sanoa onko Yescarta- ja Kymriah-hoitojen vaikutuksissa eroa.
- Myyntiluvan haltijan ilmoittama Yescartan listahinta on toistaiseksi luottamuksellinen ja siksi Fimean kustannuslaskelmissa käytettiin Yescarta-valmisteelle Ruotsin hintatietoa (TLV 2018). Fimean arvion mukaan yhden potilaan Yescarta-hoito maksaa noin 341 000 euroa, josta suurin osa muodostuu lääkkeen hinnasta. Kymriah-hoidon kustannukset ovat jokseenkin samansuuruiset. Standardihoidon kustannukset potilasta kohden ovat noin 15 000 euroa.
- Suomessa noin 40 potilasta vuosittain voisi soveltua saamaan CAR-T-hoitoa suurisoluiseseen B-solulymfoomaan. Tällöin hoitojen käyttöönoton budjettivaikutus olisi noin 13 miljoonaa euroa vuodessa. Budjettivaikutus v Yescartan ja Kymriahin kesken sekä mahdollisten muiden markkinoille lähivuosina tulevien CAR-T-valmisteiden kesken. Alkuvuosina budjettivaikutusta pienentäisi hoitojen vähittäiseen käyttöönottoon liittyvä vaihe sekä kolmatta CAR-T-hoitoa koskeva tutkimus, johon rekrytoitaisiin luultavasti noin 10 potilasta.
- Yescarta-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on Fimean laskelman mukaan noin 69 000 euroa/QALY. Myyntiluvan haltijan mallilla tehty laskelma perustuu oletukseen, jonka mukaan ■■■■■ Yescarta-hoitoa saaneista paranee pysyvästi. Oletuksen perusteet jäivät mallin kuvauksessa epäselviksi. Oletuksen tueksi ei ole esitetty pitkän aikavälin tutkimustietoa.
- Arvioinnin perusteella voidaan todeta, että Yescarta-hoidolla saavutetaan selvästi aiempia hoitovaihtoehtoja parempia hoitovasteita, joista osa saattaa johtaa pysyvään paranemiseen. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta, minkä takia mahdollinen käyttöönotto ja hankinta voisi olla perusteltua toteuttaa hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteisissa.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology, 7. painos. Elsevier Saunders 2012.

Australian Government. Department of Health. Application Form (New and Amended Requests for Public Funding, version 2.4) [siteerattu 2.11.2018].
[http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BE2E1EB50ED57442CA2581F4000C1723/\\$File/1519%20Application%20Form.pdf](http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BE2E1EB50ED57442CA2581F4000C1723/$File/1519%20Application%20Form.pdf)

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, ym. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(27):3059–68.

Cheson, BD, Pfistner B, Juweid ME, ym. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(5):579-586.

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):1800–1808.

EMA Workshop 2018. European Medicines Agency, Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018. EMA/204454/2018. www.ema.europa.eu/documents/report/report-car-t-cell-therapy-registries-workshop_en.pdf

ESMO 2015. 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.

EU Clinical Trials Register. Tutkimus 2017-000106-38 [siteerattu 19.10.2018]. www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000106-38/FI

Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, ym. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *Journal of Experimental Medicine* 2005; 202(7):907–912.

Heslop HE. Overview and choice of donor of hematopoietic stem cell transplantation. s.1591–1595. Kirjassa: Hoffman R, Benz EJ Jr., Silberstein LE, ym. Hematology – Basic principles and practice. 7 painos. Elsevier 2018.

Hettle R, Corbett M, Hinde S, ym. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health technology assessment* 2017;1–204.

Holoxan-valmisteyhteenveto, ifosfamidi [siteerattu 29.10.2018].
<http://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/8/254308.pdf>

HUS Palveluhinnasto 2018. Sisältää osan 1 Tuoteperusteiset hinnat ja osan 2 Suoriteperusteiset hinnat [siteerattu 29.10.2018]. www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202018.pdf

Jain MD, Bachmeier CA, Phuoc VH, ym. Axicabtagene ciloleucel (KTe-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Therapeutics and clinical risk management* 2018;14,1007–1017.

Jyrkkiö S, Karjalainen-Lindberg M-L, Malila N, ym. Lymfoomien luokitus tarkentuu. *Suomen lääkäri* 34/2016, s. 2038–2042.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos 2014 [siteerattu 11.7.2018].
www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Klebanoff CA, Khong HT, Antony PA, ym. Sinks, suppressors and antigen presenters: how lymphodepletion enhances T cell-mediated tumor immunotherapy. *Trends in immunology* 2005;26(2):111–117.

Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, ym. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(6):540–549.

Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, ym. Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017a;35(16):1803–1813.

Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, ym. Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Mol Ther*. 2017b;25(10):2245–2253.

Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos [siteerattu 9.7.2018].
www.julkari.fi/handle/10024/136223

Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, ym. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTEC19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther.* 2017;25(1):285–295.

Lowe KL, Mackall CL, Norry E, ym. Fludarabine and neurotoxicity in engineered T-cell therapy. *Gene therapy* 2018;25:176–191.

McKinney M, Dave S. Origin of non-Hodgkin lymphoma. Kirjassa Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE ym. Hematology. Basic principles and practice. 7.painos. Elsevier Inc 2018. s.1230–1243.

Mosteller, RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *NEJM* 1987;317:1098.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Appraisal consultation document. Issue date: August 2018 [siteerattu 18.10.2018]. www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10214/documents/appraisal-consultation-document

Neelapu SS. An Interim Analysis of the ZUMA-1 Study of KTE-C19 in Refractory, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2017;15(2):117–120.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, ym. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *NEJM* 2017;377(26):2531–2544.

NHS England. NHS England strikes deal for ground breaking cancer treatment in a new European first 2018 [siteerattu 21.11.2018]. www.england.nhs.uk/2018/10/nhs-england-strikes-deal-for-ground-breaking-cancer-treatment-in-a-new-european-first/

Riihijärvi S, Leppä S. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ennustetekijät ja hoito. *Duodecim* 2014;130:2181–2189.

Saarni SI, Härkönen T, Sintonen H, ym. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res* 2006;15(8):1403–14.

Salonen, J. Imusolmukesyöpä (lymfooma). *Duodecim terveyskirjasto* 2014 [siteerattu 9.7.2018]. www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dIk00023

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2017 [siteerattu 7.8.2018]. www.onkologiayhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo_5dc2199_Aggressiivisten_B_solulymfoomien_hoitosuositu.pdf

Swerdlow, SH, Campo E, Pileri SA, ym. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390.

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut i landstingen. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) [siteerattu 21.11.2018]. https://tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107_underlag_yescarta.pdf

Tenhunen O, Rannanheimo P, Suila H. Syövän lääkkeet muuttuvat eläviksi – CAR-T-solut tulevat. Sic! Lääketietoa Fimeasta 2018;3(8). sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/3_2018/vain-verkossa/syovan-laakkeet-muuttuvat-elaviksi-car-t-solut-tulevat

Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannat. Kuntatalous 2010=100, tehtävääalueittain [siteerattu 11.7.2018]. http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__hin__jmhi/?tablelist=true&xid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67

Van Der Stegen, SJC, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nature reviews Drug discovery* 2015;14(7): 499–509.

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri. Palveluhinnasto 2018. TYKS toimialueet 1–9 sekä palvelualueet 1–2 [siteerattu 22.11.2018]. www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Documents/Palveluhinnasto-Tyks-toimialueet-1-9-seka-palvelualueet-1-2-2018.pdf

Yescarta-EPAR. European Medicines Agency. Assessment Report – Yescarta. EMA/481168/2018. 22.6.2018.

Yescarta-valmisteyhteenveto, aksikabtageneisiloleusiili. European Medicines Agency. Assessment Report – Yescarta. EMA/481168/2018. Liite I – Valmisteyhteenveto [siteerattu 1.11.2018]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fi.pdf

Liite 1. Kirjallisuushaku.

Tulokset kirjallisuushausta clinicaltrials.gov-tietokannasta hakulausekkeella "axicabtagene OR KTE-C19" on esitetty alla olevassa taulukossa.

NCT Number	Acronym	Conditions
NCT03391466	ZUMA-7	<ul style="list-style-type: none"> Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
NCT03105336	ZUMA-5	<ul style="list-style-type: none"> Follicular Lymphoma Marginal Zone Lymphoma Indolent Non-Hodgkin Lymphoma
NCT03624036	ZUMA-8	<ul style="list-style-type: none"> Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia
NCT03153462	ZUMA-9	<ul style="list-style-type: none"> Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma Relapsed/Refractory Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Relapsed/Refractory Transformed Follicular Lymphoma Relapsed/Refractory High-Grade B-Cell Lymphoma
NCT02348216	ZUMA-1	<ul style="list-style-type: none"> Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Refractory Transformed Follicular Lymphoma Relapsed/Refractory Transplant Ineligible Diffuse Large B Cell Lymphoma Relapsed/Refractory Transplant Ineligible Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Relapsed/Refractory Transplant Ineligible Transformed Follicular Lymphoma Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma Including DLBCL, PMBCL, TFL and HGBCL After Two Systemic Lines of Therapy" in Phase 2 Expanded Cohorts
NCT02614066	ZUMA-3	<ul style="list-style-type: none"> Acute Lymphoblastic Leukemia
NCT02926833	ZUMA-6	<ul style="list-style-type: none"> Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma
NCT02625480	ZUMA-4	<ul style="list-style-type: none"> Acute Lymphoblastic Leukemia
NCT02601313	ZUMA-2	<ul style="list-style-type: none"> Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma

Liite 2: Potilaiden ominaispiirteet ZUMA-1-tutkimuksessa.

	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
Treatment disposition			
No. of patients enrolled	81	30	111
Treatment with axi-cel — no. (%)			
Yes	77 (95)	24 (80)	101 (91)
No	4 (5)	6 (20)	10 (9)
Death before treatment†	1 (1)	2 (7)	3 (3)
Adverse event‡	3 (4)	2 (7)	5 (5)
Other§	0	2 (7)	2 (2)
Characteristics at baseline			
No. of patients	77	24	101
Disease type — no. (%)			
DLBCL	77 (100)	0	77 (76)
PMBCL	0	8 (33)	8 (8)
TFL	0	16 (67)	16 (16)
Age			
Median (range) — yr	58 (25–76)	57 (23–76)	58 (23–76)
≥65 yr — no. (%)	17 (22)	7 (29)	24 (24)
Male sex — no. (%)	50 (65)	18 (75)	68 (67)
ECOG performance-status score of 1— no. (%)			
	49 (64)	10 (42)	59 (58)
Disease stage — no. (%)			
I or II	10 (13)	5 (21)	15 (15)
III or IV	67 (87)	19 (79)	86 (85)
International Prognostic Index score — no. (%)¶			
0–2	40 (52)	13 (54)	53 (52)
3 or 4	37 (48)	11 (46)	48 (48)
CD-19 status — no./total no. (%) 			
Negative	7/63 (11)	1/19 (5)	8/82 (10)
Positive	56/63 (89)	18/19 (95)	74/82 (90)
Prior therapies — no. (%)			
≥Three prior lines of therapy	49 (64)	21 (88)	70 (69)
History of primary refractory disease**	23 (30)	3 (12)	26 (26)
History of resistance to two consecutive lines	39 (51)	15 (62)	54 (53)
Refractory subgroup at study entry — no. (%)			
Primary refractory	2 (3)	0	2 (2)
Refractory to second-line or subsequent therapy	59 (77)	19 (79)	78 (77)
Relapse after autologous stem-cell transplantation	16 (21)	5 (21)	21 (21)

† Two patients died from disease progression (one after unsuccessful manufacture of the CAR T-cell product) and one from the tumor lysis syndrome.

‡ The adverse events in the four patients who had undergone leukapheresis but had not received conditioning therapy or axi-cel were small intestine obstruction, hypoxia and pleural effusion, spinal column stenosis, and deep-vein thrombosis. The remaining patient received conditioning therapy but had a skin and wound infection that led to ecthyma and sepsis before axi-cel treatment.

§ The two patients in this category had nonmeasurable disease after leukapheresis.

¶ Scores on the International Prognostic Index include low risk (0 or 1 point), low-intermediate risk (2 points), high-intermediate risk (3 points), and high risk (4 or 5 points).

|| The CD19 histologic score was assessed in the 82 patients with available samples.

** Patients may have had other therapies after primary refractory disease.

Liite 3. SCHOLAR-1 tutkimuksen lähdeaineisto.

Institution	Database Type	Data Abstraction Criteria	Outcomes Collected
MDACC	Retrospective database	Identify patients with: <ul style="list-style-type: none"> • Best response of PD to second-line therapy • Best response of SD to second-line therapy after at least 2 treatment cycles • Relapse within 1 year of ASCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Response to chemotherapy • Survival
NCIC	Subset of a randomised clinical trial	Extract a subset of data from the randomised, multicenter, Phase 3 Ly.12 study. Identify patients with: <ul style="list-style-type: none"> • Best response of PD to first-line therapy • Best response of SD to first-line therapy after at least 4 treatment cycles • Best response of PD to second-line therapy given in Ly.12 • Best response of SD to second-line therapy given in Ly.12 after at least 2 treatment cycles • Relapse within 1 year of ASCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Response to secondline chemotherapy • Survival
Mayo/Iowa (Specialised Program of Research Excellence [SPORE] Lymphoma Database)	Retrospective database	Identify patients with: <ul style="list-style-type: none"> • Best response of PD to any line therapy • Best response of SD to first-line therapy after at least 4 treatment cycles of therapy • Best response of SD to later-line (> 1) therapy after at least 2 cycles of therapy • Relapse within 1 year of ASCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Response to chemotherapy • Survival
CORAL	Subset of randomised clinical trials	Extract a subset of data from the randomised, multicenter, Phase 3 CORAL study. Identify patients with: <ul style="list-style-type: none"> • Best response of PD to first-line therapy • Best response of SD to first-line therapy after at least 4 treatment cycles • Best response of PD to second-line therapy given in Ly.12 • Best response of SD to second-line therapy given in Ly.12 after at least 2 treatment cycles • Relapse within 1 year of ASCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Response to secondline chemotherapy • Response to third-line chemotherapy • Survival
<p>Key: ASCT, autologous stem cell transplant; MDACC, MD Anderson Cancer Center; NCIC, National Cancer Institute of Canada; PD, progressive disease; SD, stable disease. Source: SCHOLAR-1 SAP68</p>			

Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama aineisto.

Liite 4. SCHOLAR-1-tutkimuksen keskeiset tulokset.

Lähde: Crump ym. 2017, s. 1804. MDACC= MD Anderson Cancer Centre; MC/IA= Mayo Clinic and University of Iowa; CORAL= The French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) randomized Phase 3 Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma study, NCT00137995; LY.12= The National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) randomized Phase 3 study, NCT00078949.

Taulukko 13. *Hoitovasteeseen liittyvät tulokset.*

	MDACC	IA/MC	LY.12	CORAL	Pooled*
Patients evaluated for response, n†	165	82	106	170	523
Response rate, % (95% CI)	20	26	26	31	26 (21-31)
CR rate	7	7	2	15	7 (3-15)
PR rate	13	18	25	16	18 (13-23)
Response rate by refractory category, % (95% CI)					
Primary refractory					
RR	-	25	27	10	20 (11-34)
CR rate	-	10	1	2	3 (1-11)
Refractory to second-line or greater					
RR	20	21	20	40	26 (17-39)
CR rate	7	5	20	18	10 (5-20)
Relapse ≤ 12 months post-ASCT					
RR	19	35	-	39	34 (24-45)
CR rate	6	10	-	25	15 (6-31)

Taulukko 14. *Kokonaiselinaika taudin etenemisen tai hoitoon reagoinnin mukaan eri tietokannoissa ja yhdistetyt tulokset.*

	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled* (N = 636)
Patients evaluated for survival, n	165	72	196	170	603
Survival from start of chemotherapy					
Deaths	89	92	80	80	84
Median, mo (95% CI)	6.6	5.0	6.6	6.5	6.3 (5.9-7.0)
1-y survival rate	28	18	31	30	28 (25-32)
2-y survival rate	17	10	23	22	20 (16-23)
Primary refractory					
Deaths	-	90	76	85	80
Median, mo (95% CI)	-	6.1	7.9	7.3	7.1 (6.0-8.1)
1-y survival rate	-	26	30	27	29 (22-36)
2-y survival rate	-	21	27	16	24 (18-30)
Refractory to second-line or greater therapy					
Deaths	88	92	86	77	85
Median, mo (95% CI)	6.6	4.7	5.3	6.1	6.1 (5.2-7.0)
1-y survival rate	29	9	24	30	26 (22-31)
2-y survival rate	19	6	14	22	17 (13-22)
Relapse at 12 months post-ASCT or earlier					
Deaths	94	94	86	80	86
Median, mo (95% CI)	5.9	4.2	7	6.5	6.2 (5.2-7.6)
1-y survival rate	19	25	38	34	32 (24-41)
2-y survival rate	6	6	21	26	19 (12-27)

Liite 5. ZUMA-1- ja SCHOLAR-1-tutkimusten potilaiden ominaispiirteet.

	ZUMA-1 (N = 101)	SCHOLAR-1				Overall (N = 636)
		CORAL (N = 170)	LY12 (N = 219)	MAYO (N = 82)	MDACC (N = 165)	
Type of Data Source, n (%)						
Clinical Trial	101 (100)	170 (100.0)	219 (100.0)	0	0	389 (61.2)
Retrospective Database	NA	0	0	82 (100.0)	165 (100.0)	247 (38.8)
Region, n (%)						
Europe	0	170 (100.0)	0	0	0	170 (26.7)
North America	100 (99)	0	219 (100.0)	82 (100.0)	165 (100.0)	466 (73.3)
Sex, n (%)						
Female	33 (33)	53 (31.2)	85 (38.8)	31 (37.8)	60 (36.4)	229 (36.0)
Male	68 (67)	117 (68.8)	134 (61.2)	51 (62.2)	105 (63.6)	407 (64.0)
Age (years)^a						
Median (Q1, Q3)	58.0	54.0 (42.0,60.0)	54.4 (44.6,59.9)	60.0 (49.0,65.0)	56.0 (47.0,65.0)	55.0 (45.0,61.0)
Min-Max	23-76	19-65	24-70	20-80	20-81	19-81
Age Category						
<65	77 (76)	168 (98.8)	204 (93.2)	59 (72.0)	122 (73.9)	553 (87.0)
≥65	24 (24)	2 (1.2)	15 (6.9)	23 (28.1)	43 (26.1)	83 (13.1)
ECOG PS, n (%)						
0-1	101 (100)	142 (83.5)	194 (88.6)	59 (72.0)	69 (41.8)	464 (73.0)
2-4	0	26 (15.3)	25 (11.4)	20 (24.4)	16 (9.7)	87 (13.7)
Unavailable or Missing	0	2 (1.2)	0	3 (3.7)	80 (48.5)	85 (13.4)
IPI Risk Classification^a, n (%)						
Low risk (0-1 points)	27 (27)	55 (32.4)	78 (35.6)	18 (22.0)	8 (4.8)	159 (25.0)
Low-intermediate risk (2 points)	26 (26)	50 (29.4)	65 (29.7)	25 (30.5)	12 (7.3)	152 (23.9)
High-intermediate to High risk (≥3 points)	48 (48)	57 (33.5)	76 (34.7)	39 (47.6)	38 (23.0)	210 (33.0)
Missing or incompletely assessed	0	8 (4.7)	0	0	107 (64.8)	115 (18.1)
Disease Stage^b, n (%)						
I – II	15 (15)	55 (32.4)	73 (33.3)	16 (19.5)	30 (18.2)	174 (27.4)
III – IV	86 (85)	114 (67.1)	146 (66.7)	65 (79.3)	135 (81.8)	460 (72.3)
Missing	0	1 (0.6)	0	1 (1.2)	0	2 (0.3)
Number of Chemotherapy Regimens						
N	101	122	194	65	137	518
Median (Q1, Q3)	NA	3.0 (3.0,3.0)	6.0 (4.0,7.0)	4.0 (3.0,5.0)	4.0 (3.0,4.0)	4.0 (3.0,5.0)
Min-Max	NA	2-3	2-26	2-8	3-5	2-26
First Refractory Subgroup, n (%)^b						
Primary Refractory	2 (2)	48 (28.2)	112 (51.1)	20 (24.4)	0	180 (28.3)
Refractory to 2nd or later line therapy	78 (77)	78 (45.9)	46 (21.0)	42 (51.2)	149 (90.3)	315 (49.5)
Relapse after ASCT	21 (21)	44 (25.9)	61 (27.9)	20 (24.4)	16 (9.7)	141 (22.2)
Last Refractory Subgroup, n (%)^c						
Primary Refractory	2 (2)	6 (4)	87 (95)	8 (9)	0 (0)	101 (20)
Refractory to 2nd or later therapy	78 (77)	115 (68)	5 (5)	49 (60)	147 (89)	316 (62)
Relapse after ASCT	21 (21)	49 (29)	0 (0)	24 (30)	18 (11)	91 (18)
Ever primary refractory – n (%)	26 (26)	48 (28.2)	113 (51.6)	20 (24.4)	76 (46.1)	257 (40.4)
Ever refractory to any 2 consecutive lines of therapy, n (%)	54 (53)	78 (45.9)	75 (34.2)	44 (53.7)	124 (75.2)	321 (50.5)
Stem Cell Transplant Prior to Determination of Refractory Status, n (%)	NA	44 (25.9)	61 (27.9)	22 (26.8)	19 (11.5)	146 (23.0)
Stem Cell Transplant After Determination of Refractory Status, n (%)	NA	91 (53.5)	36 (16.4)	12 (14.6)	41 (24.8)	180 (28.3)
Disease Type, n (%)						
DLBCL	77 (76)	170 (100.0)	183 (83.6)	73 (89.0)	126 (76.4)	552 (86.8)
PMBCL	8 (8)	0	12 (5.5)	0	2 (1.2)	14 (2.2)
TFL	16 (16)	0	22 (10.0)	0	5 (3.0)	27 (4.2)
Other, Unknown, or Missing	0	0	2 (0.9)	9 (11.0)	32 (19.4)	43 (6.8)
Total Number of Lines of Chemotherapy & ASCT Received, n(%)						
1	2 (2)	48 (28.2)	112 (51.1)	20 (24.4)	0	180 (28.3)
2-3	59 (58)	78 (45.9)	46 (21.0)	41 (50.0)	149 (90.3)	314 (49.4)
≥4	40 (40)	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.2)

Notes: a, age at determination of refractory status for SCHOLAR-1 and age at study entry for ZUMA-1; b, three subjects were confirmed to have IPI 5 (2 patients in MAYO and 1 patient in MDACC); c, for the ZUMA-1 study it is unclear whether these data are related to their first treatment or their last treatment.

Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama aineisto.

Liite 6. Lisätiedon kerääminen.

EMA on asettanut myyntiluvan haltijalle **taulukon 9** mukaiset Yescartan turvallisuuteen liittyvät vaatimukset lisätietojen tuottamisesta.

Taulukko 15. *Yescartan myyntilupaan liitetyt vaatimukset myyntiluvan myöntämisen jälkeeseen tehtävistä rekisteritutkimuksista.*

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Turvallisuusprofiiliin, myös pitkäaikaisen turvallisuusprofiiliin, arvioimiseksi potilailla, joilla on B-lymfosyyttien syöpiä ja joita hoidetaan aksikabtageeni-siloleuseelilla myyntiluvan myöntämisen jälkeen, myyntiluvan hakijan on toteutettava ja lähetettävä arvioitavaksi rekisteriin perustuva tutkimus.	Katsaukset: Vuosittaiset turvallisuuskatsaukset ja 5 vuoden välein laadittavat väliraportit. Tutkimustulosten loppuraportti: joulukuu 2038.

Lähde: Yescarta-valmisteyhteenveto.

EMA järjesti helmikuussa 2018 työpajan, jossa käsiteltiin CAR-T-hoidoista kerättäviä rekisteritietoja. Työpajaan osallistivat muun muassa CAR-T-hoitojen myyntiluvan haltijat/hakijat sekä EBMT-rekisterin,²² potilaiden, lääkevalvontavirastojen ja HTA-organisaatioiden edustajia. Työpajan ensisijainen tavoite oli sopia toteutettavissa olevista suosituksista, jotka käsittelevät

- CAR-T-hoidoista rekistereihin kerättäviä tietoja (core data elements), potilaiden suostumusta, rekisterien hallintaa, laadun varmistusta ja rekisterien yhteentoimivuutta.
- Yhteistyötä rekisterinpitäjien, valmisteen myyntiluvan haltijoiden/hakijoiden ja lääkevalvontaviranomaisten välillä. Yhteistyön tavoite on helpottaa CAR-T-hoitojen seuranta tavanomaisessa kliinisessä käytössä ja mahdollistaa tarkoituksenmukaisen datan tuottaminen hoitojen vaikutuksista ja turvallisuudesta hemato-onkologisten rekistereiden avulla.

Työpajan lopputuloksena määritellyt, rekisteridatan hyödyntämiseen liittyvät, keskeiset suositukset ovat:

- Lääkevalvontaviranomaisten ja lääkeyritysten tulisi olla selvillä siitä, minkälaista dataa rekistereihin voidaan käytännössä kerätä järjestelmällisesti ja tiedottaa rekisterin pitäjiä omista tietotarpeistaan.
- Potilaille ja väestölle tulisi paremmin tiedottaa rekisteridatan käytön hyödyistä (rekisterinpitäjien, potilasjärjestöjen ja lääkevalvontaviranomaisten tehtävä).
- Rekisterin pitäjien tulisi varmistaa, että potilaat ovat antaneet riittävän kattavan suostumuksen tiedon jakamiseen ja hyödyntämiseen. Tietojen jakamis- ja yhdistämismahdollisuuksien varmistamiseksi EMBT:n tulisi pyrkiä yhdenmukaistamaan rekisterikeskusten käyttämät lomakkeet, joilla potilaat antavat suostumuksensa tietojen käsittelyyn.
- Rekisterinpitäjien, lääkevalvontaviranomaisten ja lääkeyritysten tulisi sopia yhteisistä rekistereihin kerättävistä tiedoista (core data elements). Lisäksi tulisi harmonisoida datan määrittelyt eri rekisterien välillä sekä sopia siitä, mitä potilaiden raportointia lopputuloksia on käytännössä mahdollista kerätä järjestelmällisesti.
- Rekisterinpitäjien ja lääkevalvontaviranomaisten tulisi sopia indikaattorit datan yhdenmukaisuuden, paikkansapitävyyden ja kattavuuden arviointiin.

Käytännössä viranomaisen edellyttämien myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuus- ja tehotutkimusten tekeminen ja raportointi ovat myyntiluvan haltijan tehtäviä. Työpajan suositusten perusteella CAR-T-soluja koskevan datan analysoinnin tulisi mieluiten toteuttaa rekisterin pitäjä tai kolmas osapuoli kuten akateeminen yksikkö tai contract research organisation. (Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018.)

Osana työpajaa määriteltiin rekistereihin kerättäviä ydintietoja (core data elements). Ydintietojen tarpeellisuus priorisointiin neljään luokkaan: 'crucial', 'should have', 'nice to have' ja 'not needed'. **Taulukossa 16** on raportoitu tärkeimmät (crucial) tiedontarpeet. Yksityiskohtainen kuvaus kaikista ydintiedoista on työpajan loppuraportissa. (EMA Workshop 2018.)

²² European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Taulukko 16. Ehdotus CAR-T hoidoista kerättävistä tärkeimmistä lisätiedoista. Ehdotus perustuu Euroopan lääkeviraston järjestämään työpajaan (CAR T-cell therapy Registries Workshop).

Topics	Data
Mainly once-only data items for entry to the registry	
Demographics	Age, Gender, Height, Weight, Centre
Information on the malignancy	<ul style="list-style-type: none"> Documented diagnosis using a standard terminology (Read, ICD, other) Date of Diagnosis Disease burden / stage at cellular therapy treatment
Functional status / Prognostic information	Performance status (Karnofsky performance status and Comorbidities Index information)
Prior therapy for the malignancy	Lines of therapies (e.g. product name plus start & end dates for all therapies)
CAR T-cell administration	Product and dose
Early Response- Safety	<ul style="list-style-type: none"> Drug-related adverse events: neurological events (incl. cerebral oedema), cytokine release syndrome (CRS)/ macrophage activation syndrome (MAS), cytopaenias (bone marrow recovery), tumour lysis syndrome (TLS), certain infections (eg, sepsis, Hep B reactivation) Drug-related (grade 3-4) adverse events: skin; respiratory, cardiovascular, hepatic, renal, gastrointestinal, other system events; Duration of B-cell aplasia/ hypogammaglobulinemia; Treatments for any of the above
Data items requiring on-going / long term entry to the registry	
CAR T-cell Early Response: Efficacy measures & assessment	<ul style="list-style-type: none"> Treatments for side effects (e.g. CRS) Response (at 6 months): objective response rate, duration of response, relapse free survival, event free survival
Later Response: Efficacy events	Response: yearly assessment (objective response rate, duration of response, relapse free survival, event free survival)
Follow up: Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Is the patient still alive? (Y/N) If no, specify date of death and cause Last known alive date New morbidity or malignancy diagnoses - date, type Next malignancy treatment (type), if any, including stem cell transplant Relapse free survival & Event-free survival
Late Response - Safety	<ul style="list-style-type: none"> Safety assessment: months 3, 6, 12 and then yearly New malignancy; Insertional mutagenesis; New incidence or exacerbation of pre-existing neurological disorder; Hematological disorder; Hep B reactivation
Later events -safety	Pregnancies & outcomes, CAR T-cells in neonate, B cell aplasia in neonate (Crucial to capture all pregnancies. Nice to have pregnancy outcome)

Lähde: Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018, liite 1.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf

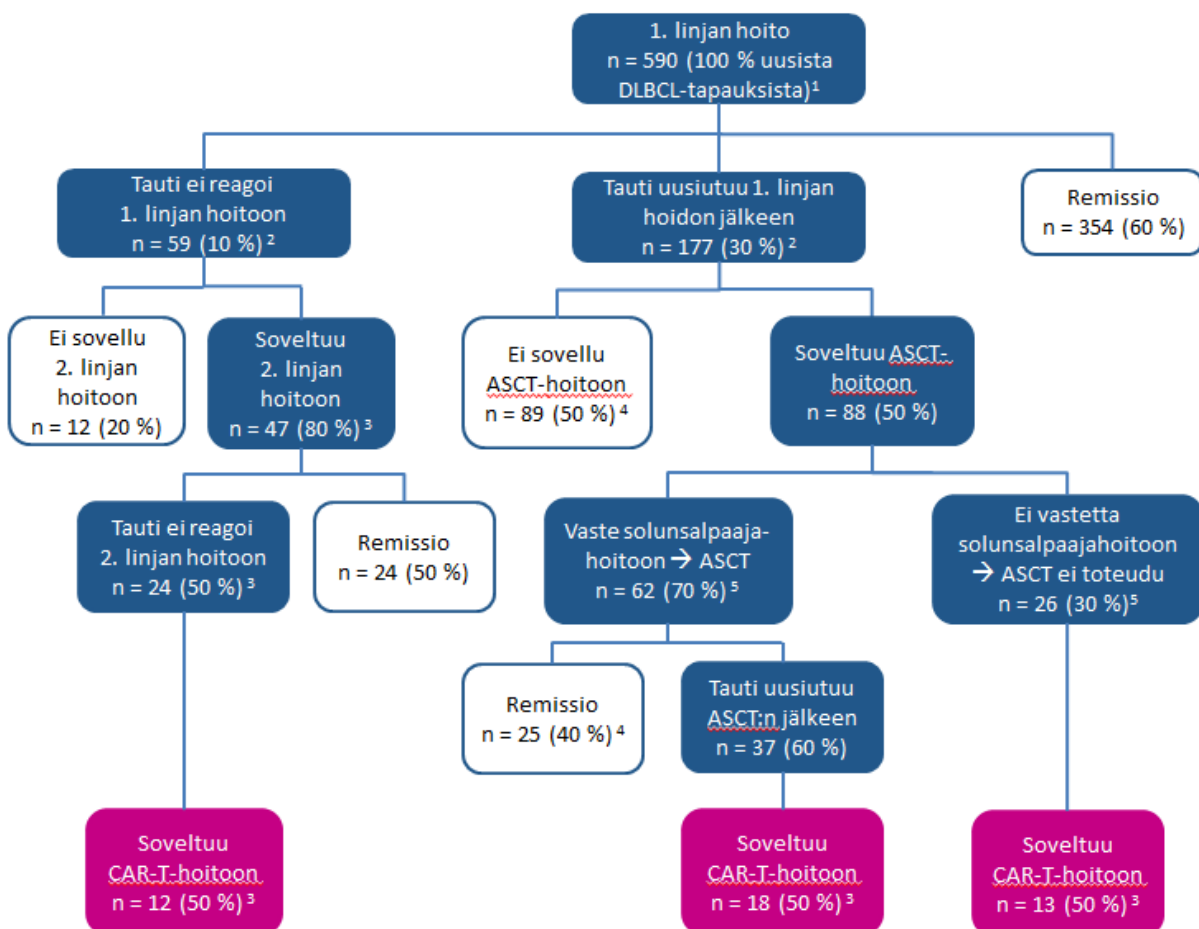
Mikäli Suomesta toimitetaan potilastietoja eurooppalaiseen rekisteriin, samat tiedot tulisi olla käytössä myös kansallisessa päätöksenteossa ja ohjauksessa. Esimerkiksi Yescarta-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvittaisiin taulukon 16 mukaisia tietoa muuan muassa

- hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä,
- hoidon toteutumisesta ja
- hoidon lopputuloksista lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä.

Liite 7. Fimean arvio CAR-T-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä.

Fimean arvion mukaan CAR-T-hoitoon soveltuvia potilaita, arvioinnin kohteena olevan käyttöaiheen mukaisesti, voisi Suomessa olla vuosittain noin 40. Kaavio potilasmäärälaskelmas- ta on esitetty alla olevassa **liitekuviossa 1**. Arvio perustuu kirjallisuuslähteisiin, kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen sekä Fimean omaan arvioon. Laskelman lähtökohtana oli NICE:n (2018) suositusluonnoksessa esitetty näkemys, jonka mukaan hoidon potentiaalinen kohdejoukko voisi koostua kolmesta erillisestä potilasryhmästä:

- Potilaat, jotka eivät saa vastetta toisen linjan hoitoon.
- Potilaat, joiden tauti uusiutuu ensimmäisen hoitolinjan jälkeen, ja jotka soveltuisivat autologiseen kantasolusiirtoon toisessa hoitolinjassa, mutta jotka eivät saa vastetta solunsalpaajahoittoon.
- Potilaat, joiden tauti uusiutuu ensimmäisen hoitolinjan jälkeen, ja jotka ovat saaneet solunsalpaajahoidon ja autologisen kantasolusiirron ja joiden tauti on tämän jälkeen edennyt.



Liitekuvio 1. Fimean arvio potilasmäärästä. Potilasmääriä on pyöristetty kokonaisluvuiksi ja siitä syystä kaikki prosenttiosuudet ja n-määrät eivät välttämättä täsmää toisiinsa. **ASCT:** autologinen kantasolusiirto, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Lähteet: ¹Suomen Syöpärekisteri 2018, ²Riihijärvi ja Leppä 2014, ³Fimean arvio, ⁴Australian Government Application Form, ⁵Fimean kliiniset asiantuntijat.



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

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio