

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 15/2018

TISAGENLEKLEUSEELI (Kymriah) B-SOLULINJAN AKUUTIN LYMFOBLASTISEN LEUKEMIAN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

TISAGENLEKLEUSEELI (KYMRIAH) B-SOLULINJAN AKUUTIN LYMFOBLASTISEN LEUKEMIAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 15/2018

© 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/tietoa_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-95-3

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Jari Heiskanen

TtM, lääketaloustieteilijä
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.

Olli Lohi

LT, dos., lasten hematologi ja onkologi, osastonylilääkäri
TAYS, lastenkliniikka
Sidonnaisuudet: kongressimatkat (Amgen, MSD, Pfizer). 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	3.6	Lisätiedon kerääminen.....	24
RESUMÉ.....	6	3.7	Meneillään olevat tutkimukset.....	24
ABSTRACT.....	7	3.8	Pohdinta	25
LYHENTEET	8	4	KUSTANNUS-VAIKUTTAVUUS	27
1 JOHDANTO.....	9	4.1	Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.....	28
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	11	4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset.....	35
2.1 Kymriah ja sen käyttöaiheet.....	11	4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	37
2.2 B-solinjan ALL:n hoito lapsilla ja nuorilla aikuisilla	13	4.4	Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta.....	39
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	15	4.5	Pohdinta	43
3.1 Kymriah-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	15	5	BUDJETTIVAIKUTUS	44
3.2 Kymriah-hoidon vaikutus lopputuloksiin	17	5.1	Hoidon kustannukset	44
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	21	5.2	Kymriah-hoidon budjettivaikutus.....	44
3.4 Epäsuora vertailu	21	5.3	Pohdinta	45
3.5 Kymriah-hoidon turvallisuus.....	23	6	JOHTOPÄÄTÖKSET.....	46
			LÄHTEET	47
			LIITTEET.....	50

TIIVISTELMÄ

Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 15/2018. 65 s. ISBN 978-952-5624-95-3.

Tisagenlekleuseeli (Kymriah) 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 potilaaseen. CAR-T-solut tunnistavat ja tappavat syöpäsoluja (B-soluja) CD19-antigeenin perusteella.

Kymriah-hoidolla on myyntilupa kahden verisyövän hoitoon. Tämä arviointi käsittelee B-solulinjan akuuttia lymfoblastista leukemiaa (B-solulinjan ALL) lapsilla tai korkeintaan 25-vuoden ikäisillä nuorilla aikuisilla, joiden syöpä ei ole reagoinut aiempaan hoitoon, se on uusiutunut kahdesti tai useammin tai se on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen. Kymriah-hoitoon soveltuvia potilaita on Fimean arvion mukaan 4–8 vuodessa.

Ainoa mahdollisesti parantava vaihtoehto Kymriah-hoidolle on allogeeninen kantasolusiirto, johon kaikki potilaat eivät sovellu. Tutkimuksissa, joissa on arvioitu esimerkiksi syöpälääke klorofarabiinin, blinatumomabin tai klorofarabiinia, syklofosfamidia ja etoposidia sisältävän yhdistelmähoidon tehoa, potilaista 34–40 % on saanut myöhemmän kantasolusiirron. Näissä tutkimuksissa puolet potilaista on menehtynyt 4–11 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta.

Näyttö Kymriah-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta B-solulinjan ALL:n hoidossa perustuu yhteen faasin II päätutkimukseen (ELIANA) ja kahteen muuhun tutkimukseen (ENSIGN- ja B2101J). ELIANA-tutkimukseen otettiin mukaan 92 lasta ja nuorta (3–25-vuotta), joista 75 sai Kymriah-infuusion. Infuusion saaneista potilaista 60 % saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista (CRi). Kokonaisremissiosuus (ORR) tutkimuksessa oli 81 %. Tutkimuksen seuranta-aika oli 2,1–23,5 kuukautta (mediaani 13,1 kk). ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia.

Kymriah-hoidosta seuraa vakavia haittoja useimmille potilaille. Yleisin haittavaikutus on sytokiinioreyhtymä, joka ELIANA-tutkimuksessa raportoitiin 77 %:lla ja 47 %:lla reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava. Neurologisia haittoja ilmaantui 40 %:lla potilaista (13 %:lla vaikea tai henkeä uhkaava) kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta.

Kliinisen näytön keskeiset rajoitukset ovat yksihaarainen tutkimusasetelma ilman vertailuryhmää, ja lyhyt seuranta-aika. Toistaiseksi ei tiedetä kuinka suurella osalla potilaista tauti uusiutuu pidemmän seuranta-ajan kuluessa tai tarvitaan vielä kantasolusiirto. Lisäksi on epäselvää, kuinka suuri osuus potilaista on elossa esimerkiksi kolmen tai viiden vuoden kulluttua hoidosta ja millainen ennuste heillä tämän jälkeen on normaaliväestöön verrattuna.

Kymriah-valmisteen hinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 130 000 € muita kustannuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Kustannukset syntyvät leukaferesista, infuusiota edeltävästä lymfodepletiivisestä hoidosta, sairaalahoidosta, haittavaikutusten hoidosta sekä osalle potilaista vielä mahdollisesti tehtävästä kantasolusiirrosta. Kustannusarviot perustuvat soveltuvien osien myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan aineistoon.

Fimean arvion mukaan yksi hoidolla saavutettu laatuainotettu elinvuosi (QALY) maksaa 45 200 €. Kymriah hoito on erittäin kallista, mutta siltä voidaan odottaa hyviä hoitotuloksia potilasryhmässä, jolle ei ole hyviä hoitovaihtoehtoja. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta, minkä takia käyttöönotto ja hankinta voi olla perusteltua toteuttaa hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlecleucel (Kymriah) i behandling av akut lymfatisk B-cellsleukemi. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 15/2018. 65 s. ISBN 978-952-5624-95-3.

Tisagenlecleucel (Kymriah) är en genterapiprodukt, som tillverkas med hjälp av patientens egna vita blodkroppar som utvinns ur blodet och genmodifieras i laboratoriet. Genmodifierade T celler (CAR T celler) ges som en engångsinfusion till patienten. CAR-T-cellerna identifierar och dödar cancerceller (B-celler) baserat på CD19-antigenet.

Kymriah har försäljningstillstånd för behandling av två former av blodcancer. Denna utvärdering behandlar akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-cells-ALL) hos högst 25 år gamla barn eller unga vuxna, vars cancer inte har reagerat på tidigare behandling, har återkommit två eller fler gånger eller har återkommit efter en stamcellstransplantation (SCT). Enligt Fimeas bedömning kunde årligen 4–8 patienter få behandling med Kymriah.

Det enda möjliga botande alternativet till behandling med Kymriah är allogen SCT som inte är lämplig för alla patienter. I prövningar som har utvärderat effekten av till exempel cancerläkemedlet klofarabin, blinatumomab eller kombinationsbehandling som innehåller klofarabin, cyklofosamid och etoposid, har 34–40 % av patienterna fått en senare SCT. I dessa prövningar har hälften av patienterna avlidit inom 4–11 månader efter påbörjad behandling.

Bevisen på effekten och säkerheten av Kymriah vid behandling av B-cells-ALL baserar sig på en huvudprövning i fas II (ELIANA) och två andra prövningar (ENSIGN och B2101J). I prövningen ELIANA rekryterades 92 barn och ungdomar (i åldern 3–25 år) och av dem fick 75 en infusion med Kymriah. I prövningen ELIANA nådde 60 % av de patienter som hade fått en infusion fullständig remission (CR) och 21 % fullständig remission utan korrigerig av blodvärden (CRi). Andelen med totalremission (ORR) i prövningen var 81 %. Prövningens uppföljningstid var 2,1–23,5 mån. (median 13,1 mån.). Resultaten av prövningarna ENSIGN och B2101J går i samma riktning.

Behandlingen med Kymriah leder till allvarliga biverkningar för de flesta patienter. Den vanligaste biverkningen är cytokinfrisättningssyndrom som i prövningen ELIANA rapporterades hos 77 % och hos 47 % var reaktionen svår eller livshotande. Neurologiska biverkningar uppkom hos 40 % av patienterna (hos 13 % svåra eller livshotande) inom 8 veckor efter infusionen.

De väsentligaste begränsningarna för de kliniska bevisen är prövningsupplägget med en behandlingsgrupp utan referensgrupp och kort uppföljningstid. Andelen patienter som behöver en SCT efter behandling med Kymriah är osäker. Dessutom saknas tillförlitliga bevis för att Kymriah-terapi har en helande effekt.

Priset för Kymriah är 320 000 €. De övriga behandlingsrelaterade kostnaderna uppskattas till cirka 130 000 € under det första behandlingsåret. Kostnaderna uppkommer på grund av leukaferes, lymfodepletiv behandling före infusion, sjukhusvård, behandling av biverkningar samt eventuell SCT för en del av patienterna.

Enligt Fimea är den mest troliga uppskattningen av inkrementell kostnadseffektivitet (ICER) 45 200 € per kvalitetsjusterat livsår (QALY). Behandlingen med Kymriah är mycket dyr men kan förväntas ge goda behandlingsresultat i en patientgrupp som saknar bra behandlingsalternativ. De kliniska effekterna av behandlingen och kostnadseffektiviteten är dock förenad med påtaglig osäkerhet och därför kan det vara motiverat att ta i bruk och upphandla Kymriah med avtal om kontrollerat ibruktagande.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlecleucel (Kymriah) in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 15/2018. 65 p. ISBN 978-952-5624-95-3.

Tisagenlecleucel (Kymriah) is a gene therapy product (CAR T -cell therapy) that is prepared using patient's own white blood cells. The T cells that have been genetically modified in the laboratory are given to the patient as a single infusion. The CAR T -cells attach to and kill cancer cells based on antigen called CD19.

The Kymriah therapy has marketing authorisation for the treatment of two types of blood cancer. This assessment concerns B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-cell ALL) in children or young adults up to 25 years of age whose cancer did not respond to previous treatment, has come back two or more times, or has come back after a transplant of stem cells. According to Fimea's estimate, the number of patients who are eligible for Kymriah therapy total 4 to 8 per year in Finland.

The only potentially curative alternative for the Kymriah therapy is allogeneic stem-cell transplantation (allo-SCT), to which not all patients are eligible. In studies where the efficacy of cancer medicine clofarabine, blinatumomab or a combination of clofarabine, cyclophosphamide and etoposide was assessed, for example, 34–40% of the patients received an allo-SCT after chemotherapy. In these studies, half of the patients died in 4 to 11 months after the study entry.

The evidence on clinical effectiveness and safety is based on one Phase II main study (ELIANA) and two other studies (ENSIGN and B2101J). The ELIANA study enrolled 92 children and young adults (3–25 years of age), 75 of whom received Kymriah infusion. In the ELIANA study, 60% of the patients who received infusion achieved complete remission (CR) and 21% complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi). The overall remission rate (ORR) in the study was 81%. The duration of patient follow-up was 2.1–23.5 months (median 13.1 months). The results of the ENSIGN and B2101J studies are similar.

The Kymriah therapy causes severe adverse events to most patients. The most common adverse event is the cytokine release syndrome, which in the ELIANA study was reported to occur in 77% of the patients, in 47% of whom the reaction was severe or life-threatening. Neurological adverse effects occurred in 40% of the patients (in 13%, severe or life-threatening) within 8 weeks of the infusion.

The main limitations of the clinical evidence are the single-arm study design without a control group and the short duration of follow-up. The proportion of patients who need an allo-SCT after Kymriah therapy is uncertain. In addition, there is no robust evidence that Kymriah therapy has a curative effect.

The price of the Kymriah is €320,000. The other treatment related costs are estimated to be approximately €130,000 during the first year of treatment. The costs result from leukapheresis, lymphodepletive treatment prior to the infusion, hospital treatment and the treatment of adverse events, in addition to which some of the patients may also need an allo-SCT.

According to Fimea, the most plausible estimate of incremental cost effectiveness ratio (ICER) is €45 200 per quality adjusted life year (QALY) gained. Kymriah therapy is highly expensive, but the outcomes of treatment are expected to be good in a patient group where no good treatment alternatives are available. However, the clinical effects and cost-effectiveness of the therapy involve considerable uncertainties, due to which it may be justified to make Kymriah available under a managed entry agreement.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

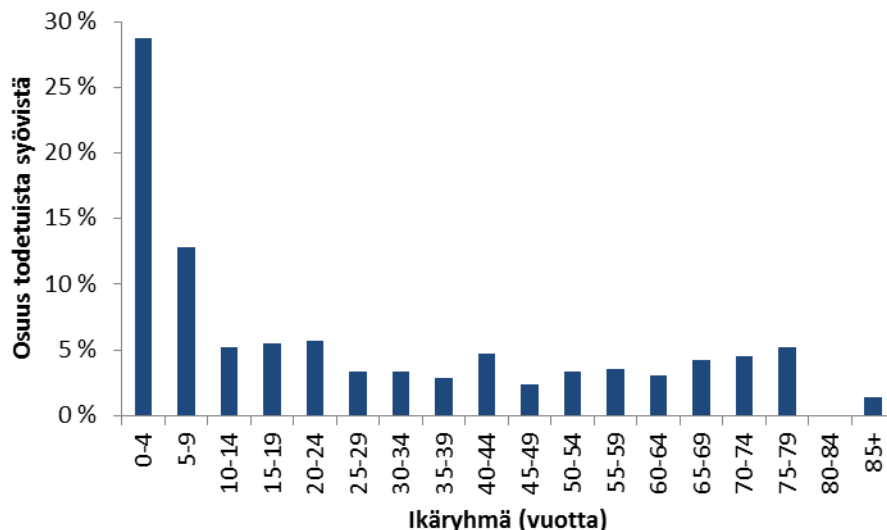
LYHENTEET

ALL	Akuutti lymfoblastinen leukemia
CAR	Kimeerinen antigeenireseptori (chimeric antigen receptor)
CD19	Solukalvon biomarkeriproteiini, jota suurin osa B-soluista ilmentää
CEAC	Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrä (cost effectiveness acceptability curve)
CIBMTR	Centre for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	Krooninen lymfosyyttinen leukemia (chronic lymphocytic leukemia)
CR	Täydellinen remissio (complete remission)
CRi	Täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista
CRS	Sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome)
DOR	Remission kesto (duration of remission)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EFS	Elossaoloaika ennen tapahtumaa (event free survival)
EFS-osuus	Osuus potilaista, jotka eivät ole saaneet tapahtumaa tiettyyn ajan hetkeen mennessä
EQ-5D VAS	Terveysteen liittyvän elämänlaadun mittari, visuaalinen analoginen asteikko
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
IRC	Riippumaton arviointilautakunta (Independent review committee)
LY	Elinvuosi (life year)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MID	Pienin merkittävä muutos (minimal important difference)
MRD	Jäännöstauti (minimal residual disease)
ORR	Kokonaisremissio aste (overall remission rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PedsQL™	Lasten elämänlaatumittari (Pediatric Quality of Life Inventory)
Ph+	Philadelphia-kromosomiposiitivinen
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)
QoL	Elämänlaatu (quality of life)
RFS	Elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (relapse free survival)
SCT	Kantasolujen siirto (stem cell transplantation)
TKI	Tyrosiinikinaasi-estäjä (tyrosine kinase inhibitor)

1 JOHDANTO

Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on nopeasti etenevä veritauti. Siinä valkosoluihin kuuluvien imusolujen esiasteet (lymfoblastit) muuttuvat luuytimessä pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jotka kasvavat ja lisääntyvät hallitsemattomasti. ALL voi olla peräisin joko B-solulinjasta tai T-solulinjasta tai olla sekalinjainen. Arviolta noin 85 % lasten ALL:sta on B-solulinjan tautteja (B-solulinjan ALL) (Janhukainen ym. 2015). Tässä arvioinnissa käsitellään B-solulinjan ALL:n hoitoa.

ALL on lasten ja nuorten yleisin syöpä Suomessa. Noin kolmannes kaikista alle 10-vuotiailla ja viidennes kaikista alle 20-vuotiailla todetuista syövästä on akuutteja lymfoblastileukemioita (Janhukainen ym. 2015, Suomen syöpärekisteri 2018). Vuonna 2016 Suomessa diagnosoitiin 93 uutta ALL-tapausta (miehet: 52, naiset: 41) (Suomen syöpärekisteri 2018). Samana vuonna tilastoitiin 25 ALL:n aiheuttamaa kuolemaa. Eniten uusia tapauksia diagnosoitiin 2–5-vuotiailla lapsilla (Janhukainen ym. 2015). Noin 60 % diagnoosin saaneista potilaista oli alle 25-vuotiaita (**kuvio 1**).



Kuvio 1. *Akuutti lymfoblastileukemia/lymfooma (ICD-10-koodi: C91.0). Ikäryhmän osuus vuosina 2012–2016 todetuista syövästä (n = 421). Muokattu lähteestä: Suomen syöpärekisteri 2018.*

ALL:n hoidossa tavoite on tuhota kaikki leukemiasolut ja saada tauti paranemaan täydellisesti. Hoidot ovat kuitenkin pitkäkestoisia ja raskaita ja niihin liittyy myös pitkän aikavälin haittoja. Lapsilla ja nuorilla aikuisilla ALL:n ennuste on hyvä. Nykyisillä hoidoilla potilaista noin 85–90 % odotetaan paranevan pysyvästi (Lohi ym. 2013, Janhukainen ym. 2015). Uusiutuneessa taudissa ennuste on aina heikompi ja hoitovaihtoehtoja vähemmän. Erityisesti sellaisten potilaiden ennuste on huono, joiden tauti on hoitoresistentti tai se on uusiutunut kantasolusiirron tai vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen.

Tisagenlekleuseeli (jatkoissa Kymriah) on potilaan omista valkosoluista valmistettu immunologinen soluhoido. Se on tarkoitettu korkeintaan 25-vuotiaiden potilaiden B-solulinjan ALL:n hoitoon, silloin kun syöpä ei ole reagoinut aiempaan hoitoon, se on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai se on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen. Hoito on siis tarkoitettu potilasryhmälle, jonka tauti on aggressiivinen ja muuntautumiskykyinen.

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää Kymriah-hoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia B-solulinjan ALL:n hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on **taulukossa 1**. Vastavia arvioiteja on käynnissä useissa muissa maissa (**liite 1**).

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus (PICO).

Väestö (P)	Lapsipotilaat ja korkeintaan 25 vuoden ikäiset nuoret aikuispotilaat, joiden B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia <ul style="list-style-type: none"> • ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti), • on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai useammin • on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.
Arvioitava lääkehoito (I)	Kymriah (tisagenlekleuseeli)
Vertailuhoito (C)	Allogeeninen kantasolusiirto ja sitä edeltävä potilaskohtaisesti räätälöity siltahoito ^a
Lopputulokset (O)	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS) Elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (RFS) Kokonaisremissio-osuus (ORR) Remission kesto (DOR) Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HrQoI) Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER)

OS = overall survival, **EFS** = event free survival, **RFS** = relapse free survival, **ORR** = overall remission rate, **DOR** = duration of remission, **HrQoI** = health related quality of life, **ICER** = incremental cost-effectiveness ratio.

^a Allogeeninen kantasolusiirto on yleensä ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto. Kaikki potilaat eivät sovellu kantasolusiirtoon johtuen muista sairauksista tai vasta-aiheista, sopivan luovuttajan puutteesta, aiemmasta kantasolusiirrosta tai potilaan kieltäytymisestä.

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Kymriah ja sen käyttöaiheet

2.1.1 Vaikuttava-aine ja vaikutusmekanismi

Kymriah-hoidon vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan CD19-antigeeniä ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. CD19-antigeeniä on sekä normaali- en B-solujen että varhaisesta B-solulinjasta peräisin olevien syöpäsolujen pinnalla (EPAR 2018, Kymriah).

CAR-reseptori koostuu CD19-antigeeniä tunnistavasta yksiketjuisesta hiiren vasta- ainefragmentista, joka on yhdistetty kahteen solun sisäpuoliseen signaloivaan osaan, 4-1BB (CD137) ja CD3-zeeta. CD3-zeeta-komponentti on välttämätön T-solujen aktivoitumisen ja antituumorivaikutuksen käynnistämiseksi. 4-1BB tehostaa CAR-T-solujen lisääntymistä (ekspansion) ja pysymistä elimistössä (persistence). CAR-T-solun sitoutuminen CD19- proteiiniä ilmentävään B-soluuun käynnistää CAR-T-solun aktivoitumisen, sytokiinien tuotan- non ja niiden vaikutuksesta kohdesolun apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman (EPAR 2018, Kymriah).

Muokattujen T-solujen määrä veressä on suurimmillaan 1–3 viikon kuluttua infuusiosta. Maksimipitoisuuden ajankohdassa ja pitoisuudessa on paljon potilaskohtaista vaihtelua. CAR-T-soluja on havaittu potilaan verenkierrossa vielä kahden vuoden kuluttua infuusiosta. (EPAR 2018, Kymriah)

2.1.2 Myyntilupa ja käyttöaihe

Kymriah on tarkoitettu seuraavien potilasryhmien hoitoon:

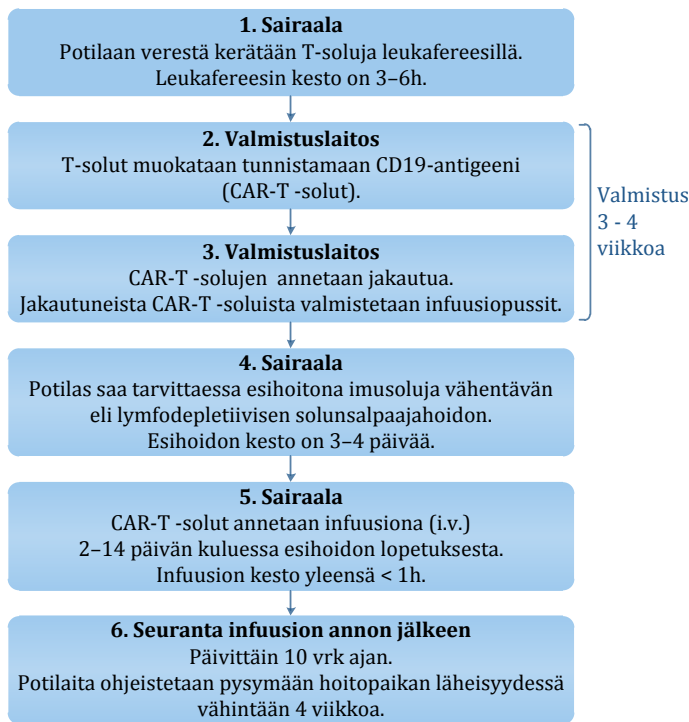
- Lapsipotilaat ja korkeintaan 25 vuoden ikäiset nuoret aikuispotilaat, joiden B-solulinjan ALL on hoitoresistentti, tai on relapsissa transplantaation jälkeen, tai on toisessa tai sitä myöhäisemmässä relapsissa.
- Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa (Valmisteyhteenvedo, Kymriah).

Tämä arviointi käsittelee B-solulinjan ALL:a.

Kymriah sai myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2018. Sille myönnettiin myyntilupa niin sanotulla PRIME (priority medicines) -menettelyllä. PRIME on Euroopan lääkeviraston toimintatapa lääkekehityksen tukemiseksi. Sen tavoite on edistää kansanterveydellisten tärkeiden lääkkeiden kehittämistä erityisesti sairauksiin, joihin ei ole riittävän hyvää hoitoa (unmet medical need). Kymriah on myös hyväksytty harvinaissairauksiin käytettäväksi lääkkeeksi.

2.1.3 Kymriah-hoidon valmistus

Kymriah-hoito voidaan antaa vain kvalifioiduissa hoitokeskuksissa. Mikäli Suomessa hoito otetaan käyttöön, niin hoito keskitetään mahdollisesti vain yhteen keskukseseen. Hoidon valmistamista ja käyttöä on kuvattu **kuviossa 2**.



Kuvio 2. Vuokaavio Kymriah-hoidon valmistuksesta ja käytöstä.

Kymriah-hoidon valmistus aloitetaan keräämällä potilaasta T-soluja leukaferesillä. Potilaan T-solut lähetetään geneettisesti muokattavaksi lääkeyrityksen valmistuslaitokseen. Valmistus kestää noin 3–4 viikkoa, mutta valmistusaika voi vaihdella. Sen jälkeen valmiste lähetetään takaisin hoitavaan yksikköön.

Ennen Kymriah-infuusiota potilaille on suositeltu annettavaksi lymfodepletiivinen solunsalpaajahoido. Lymfodepletiivinen hoito toteutetaan joko fludarabiinin ja syklofosfamidin yhdistelmällä tai sytarabiinin ja etoposidin yhdistelmällä. Lymfodepletiivinen hoito voidaan jättää antamatta, jos veren valkosolumäärä on $\leq 1\ 000$ solua/ μ l infuusiota edeltävän viikon aikana.

Kymriah annetaan yhtenä potilaan painon mukaisena i.v. infuusiona, 30 minuutin kuluessa. Potilaan painaessa ≤ 50 kg annos on $0,2\text{--}5,0 \times 10^6$ CAR-positiivista elinkykyistä T-solua painokiloa kohti. Potilaan painaessa > 50 kg annetaan $0,1\text{--}2,5 \times 10^8$ CAR-T-solua painosta riippumatta. Annos ei vaikuta valmisteen hintaan. Infuusion yhteydessä varaudutaan sytokiinioreyhtymään, ja siksi saatavilla on oltava vähintään neljä tosilitsumabi-annosta ja elvytysvälineistö. Tosilitsumabi on interleukiini IL-6-respetorin vasta-aine, jota käytetään sytokiinioreyhtymän hoidossa.

Valmisteyhteenvedon mukaan seuranta infuusion jälkeen toteutetaan seuraavasti: ”Potilaiden vointia on seurattava päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan infuusion jälkeen mahdollisen sytokiinioreyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta. Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinioreyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien/oireiden ilmaantuessa. Potilaiden voinnin seuranta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden jälkeen toteutetaan lääkärin harkinnan mukaisesti. Potilaita on ohjeistettava pysymään kvalifioituneen hoitopaikan läheisyydessä ainakin neljän viikon ajan infuusion jälkeen” (Valmisteyhteenveto, Kymriah.) Kliinisten asiantuntijoiden mukaan lapsipotilaiden sairaalassaoloaika seuranta-aikana on yksilöllistä, arviolta noin 2–4 viikkoa. Nuorten aikuisten seurannassa noudatetaan valmisteyhteenvedon ohjeita.

2.2 B-solinjan ALL:n hoito lapsilla ja nuorilla aikuisilla

Ensilinjan hoito

Suomessa noudatetaan lasten ALL:n pohjoismaista hoito-ohjelmaa (NOPHO ALL-2008) kaikilla alle 18-vuotiailla ja pääsääntöisesti myös 18–25-vuotiailla potilailla. Ensilinjan hoito koostuu monen lääkkeen yhdistelmästä, jotka annetaan useammassa vaiheessa (alkuhoito-, konsolidaatio-, tehostus- ja ylläpitohoito).

Potilaan riskiluokitus ohjaa hoito-ohjelman valintaa. Riskiluokituksessa huomioidaan muun muassa taudin kliinisiä ja sytogeneettisiä ominaisuuksia, keskushermostolevinneisyys sekä vaste alkuhoitoon (ns. jäännöstaudin määrä luuytimessä) (NOPHO ALL-2008). Hoidon kesto on tyypillisesti 2,5 vuotta potilaan riskiluokituksesta riippumatta. Philadelphia-kromosomipositiivista (Ph+) ALL:a, harvinaista kypsien B-solujen leukemiaa (Burkittin leukemia) ja alle yksivuotiaiden vauvaleukemiaa hoidetaan erillisten hoito-ohjelmien mukaan (Lohi ym. 2013).

Nykyisillä hoidoilla potilaista noin 85–90 % odotetaan paranevan pysyvästi (Lohi ym. 2013, Janhukainen ym. 2015). Hyvän hoitotuloksen saavuttaminen uusiutuneen taudin hoidossa on kuitenkin paljon vaikeampaa kuin ALL:n ensilinjan hoidossa.

Hoitoresistentin tai uusiutuneen taudin hoito

Kymriah-hoito on tarkoitettu hoitoresistentin, kantasolusiirron jälkeen uusiutuneen tai toisesa tai myöhäisemmässä relapsissa olevan B-solinjan ALL:n hoitoon. Kyse on potilasryhmästä, jonka ennuste on nykyhoidolla huono.

Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto potilaille, jotka soveltuisivat Kymriah-hoitoon, on allogeeninen kantasolusiirto riittävän edeltävän sytostaattihoidon jälkeen. Allogeenisessä kantasolusiirrossa siirre kerätään terveeltä, kudostyyppiltään sopivalta luovuttajalta. Mikäli tauti on uusiutunut ensimmäisen kantasolusiirron jälkeen, pyritään lapsipotilaille tekemään toinen siirto, mutta toista luovuttajaa ja siirrettä voi kuitenkin olla vaikea löytää. Lisäksi siirron edellytyksenä on, että tautitaakka on saatu painettua hyvin alhaiseksi (jäännöstauti alle 0,01 %), ja tämä on usein hankalaa. Kliinisten asiantuntijoiden mukaan nuorille aikuisille ei yleensä tehdä toista kantasolusiirtoa, koska sen tulokset on todettu huonoksi.

Ennen kantasolusiirtoa potilaille annetaan siltahoito, jonka tavoite on saada potilas syvään remissioon (ns. jäännöstauti alle 0,01 %). Siltahoito räätälöidään potilaskohtaisesti ja se voidaan toteuttaa esimerkiksi klofarabiini-yhdistelmähoidolla (klofarabiini + syklofosfamidi + etoposidi) tai korkea-annos sytarabiini- tai metotreksaattihoidolla. Lisäksi voidaan harkita hoitoa imatinibimesilaatilla tai muulla tyrosiinikinaasin estäjällä (Philadelphia kromosomi positiivisen ALL:n hoidossa), blinatumomabilla, inotusumabi-otsogamisiinilla tai kokeellisella hoidolla. Hoidon valintaan vaikuttavat esimerkiksi potilaan saamat aiemmat hoidot, niillä saavutettu vaste ja haittavaikutukset.

Lääkkeistä klofarabiinilla ja imatinibimesilaatilla on käyttöaihe lasten ALL:n hoitoon. Tukku-myyntitietojen perusteella klofarabiinia on myyty sairaaloille 64 pakkausta vuonna 2018 (tammi–lokakuu, IQVIA 2018). Kliinisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan sen käyttö ei ole yleistä etenkin nuorten aikuisten ALL:n hoidossa Suomessa. Sen sijasta käytetään toista nukleosidianalogia fludarabiinia, tavallisesti FLA(G)-Ida yhdistelmässä (fludarabiini, sytarabiini (granulosyyttien kypsymistä edistävä kasvutekijä) ja idarubisiini).

Lääkkeiden myyntiluvan mukaiset käyttöaiheet on kuvattu seuraavaksi:

- **Klofarabiini** on tarkoitettu ALL:n hoitoon lapsipotilaille, joiden sairaus on uusiutunut tai hoitoresistentti vähintään kahden aikaisemman hoitjakson jälkeen ja kun millään hoitomuodolla ei odoteta päästävän kestävään pysyvään vasteeseen. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu potilailla, jotka olivat ≤ 21-vuotiaita alkudiagnoosin aikaan. (Valmisteyhteenveto, Evoltra[®].)
- **Fludarabiini** on tarkoitettu kroonisen lymfaattisen B-soluleukemian (KLL) hoitoon aikuisille potilaille, joiden luuytimen toiminta arvioidaan riittäväksi (Valmisteyhteenveto, Fludara[®]).
- **Imatinibimesilaatti** on tarkoitettu kemoterapian osana aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL) ja monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL (Valmisteyhteenveto, Glivec[®]).

- **Blinatumomabi** on tarkoitettu aikuisille Philadelphia-kromosominegatiivisen, uusiutuneen tai hoitoresistentin B-solulinjan ALL:n hoitoon (Valmisteyhteenveto, Blincyto[®]).
- **Inotutsumabi-otsogamisiini** on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman CD22-positiivisen B-solulinjan ALL:n hoitoon aikuisille. Philadelphia-kromosomiposiitivista (Ph+) uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta B-solulinjan ALL:a sairastavien aikuisten potilaiden hoito ainakin yhdellä tyrosiini-kinaasin estäjällä (TKI) tulisi olla epäonnistunut. (Valmisteyhteenveto, Besponsa[®].)

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Kymriah-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kymriah-hoidon tehosta ja turvallisuudesta lasten ja nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoidossa on raportoitu tuloksia

- yhdessä arvioinnin kannalta keskeisessä faasin II tutkimuksessa (ELIANA)
- kahdessa supertiivisessä eli tukea antavassa tutkimuksessa (ENSIGN ja B2101J).

Tutkimukset on kuvattu **taulukossa 2**. Ne on tunnistettu Euroopan lääkeviraston (EMA) julkisesta arviointilausunnosta (EPAR 2018, Kymriah), myyntiluvan haltijan toimittamista tiedoista ja Fimean tekemästä kirjallisuushausta (**liite 2**). Meneillään olevia tutkimuksia, jossa Kymriah-hoitoa tutkitaan lasten tai nuorten aikuisten B-solulinjan ALL:n hoidossa, on käsitelty luvussa 3.7.

Taulukko 2. Arvioinnissa huomioidut tutkimukset.

	ELIANA, B2202	ENSIGN, B2205J	B2101J
Tutkimusasetelma	Faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus (25 keskusta, 11 maata)	Faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus (9 keskusta, USA)	Faasin I/IIA yksihaarainen tutkimus (1 keskus, USA)
Potilaat	Hoitoresistentti tai uusiutunut B-solulinjan ALL, Aiempi SCT: 61 % Aiempien hoitojen lkm: 1–8 (mediaani 3)	Hoitoresistentti tai uusiutunut B-solulinjan ALL, Aiempi SCT: 45 % ^a Aiempien hoitojen lkm: 1–9 (mediaani 3) ^a	Potilaat, joilla CD19+ B-solumaligniteetti, johon ei ole parantavaa hoitomahdollisuutta. Ikä: 1–24 vuotta Aiempi SCT: 63 % Aiempien hoitojen lkm: 1–8 (mediaani 4)
Interventio	tisagenlekleuseeli 1 infuusio	tisagenlekleuseeli 1 infuusio	tisagenlekleuseeli (intra patient dose escalation approach)
Otos (infuusion saaneet / tutkimukseen otetut)	n = 75/92	n = 29/35 (analyysi 1.2.2016) n = 58/73 (analyysi 6.10.2017)	n = 56/73
Ensisijainen lopputulospömuuttuja	ORR (CR+CRi) 3 kk:n kuluessa infuusiosta	ORR (CR+CRi) 6 kk:n kuluessa infuusiosta	Turvallisuus, annostus ja Kymriah-hoidon persistenssi
Seuranta-ajan mediaani	13,1 kk (2,1–23,5) (analyysi 25.4.2017)	6,4 kk (0,4–14,0) (1.2.2016)	32,3 kk (30.1.2017)
Lähteet	ClinicalTrials.gov: NCT02435849 Maude 2018a	ClinicalTrials.gov: NCT02228096 Maude 2016 (1.2.2016) Maude 2018b (6.10.2017)	ClinicalTrials.gov: NCT01626495, Maude 2014 Fitzgerald 2017 ClinicalTrials.gov: NCT01029366 Maude ym. 2014 ja erratum 2016

^a n = 58 infuusion saanutta potilasta.

ALL = akuutti lymfoblastinen leukemia, **CD19** = solukalvon biomarkeriproteiini, jota suurin osa B-soluista ilmentää, **CR** = täydellinen remissio (complete remission), **CRi** = täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista, **ORR** = kokonaisremissio aste (overall remission rate), **SCT** = kantasolujen siirto.

3.1.1 ELIANA-tutkimus

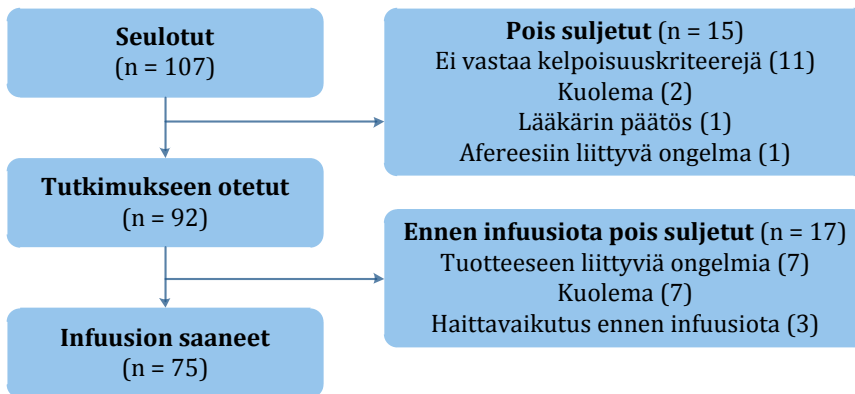
ELIANA on faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus (**taulukko 2**). Tutkimuksen tavoite oli arvioida Kymriah-hoidon vastetta ja turvallisuutta potilailla, jotka sairastavat hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solulinjan ALL:a.

Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solinjan ALL:a sairastavia 3–25-vuotiaita¹ potilaita. Uusiutuneella tai hoitoresistentillä taudilla tarkoitettiin tilaa, jossa vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyttyi:

- toinen tai sitä myöhempi luuydinrelapsi
- mikä tahansa luuydinrelapsi allogeenisen kantasolusiirron jälkeen, jos kantasolusiirrosta on kulunut ≥ 6 kk Kymriah-infuusion ajankohtana
- ensilinjan hoitoon huonosti reagoiva tauti (primary refractory): potilas ei saavuttanut täydellistä vastetta (CR) kahden solunsalpaajahoitosyklin jälkeen
- solunsalpaajahoitoon reagoimaton (chemorefractory) tauti: potilas ei saavuttanut täydellistä vastetta yhden standardi solunsalpaajahoitosyklin jälkeen, uusiutuneen taudin hoidossa
- philadelphia-kromosomiposiitivinen (Ph+) ALL ja potilas ei siedä tyrosiinikinaasiesestäjiä (TKI, tyrosine kinase inhibitor), TKI-hoidolle on vasta-aiheita tai kahdesta TKI-hoitolinjasta ei ole ollut hyötyä.
- potilas ei sovellu kantasolusiirtoon johtuen muista sairauksista tai vasta-aiheista, sopivan luovuttajan puutteesta, aiemmasta kantasolusiirrosta tai potilaan kieltäytymisestä.

Tutkimukseen mukaan otettavaksi seulottiin yhteensä 107 potilasta, joista tutkimukseen otettiin mukaan 92 potilasta ja Kymriah-hoidon sai 75 (**kuvio 3**).



Kuvio 3. Vuokaavio ELIANA-tutkimuksen potilaskohortin muodostumisesta.

Kymriah-hoidon saaneiden potilaiden (n = 75) iän mediaani oli 11 vuotta. He olivat saaneet yhdestä kahdeksaan aiempaa hoitoa (mediaani 3 hoitoa) ja 61 % oli saanut aiemman kantasolusiirron. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu yksityiskohdaisemmin **liitteessä 3**.

Interventio

Tisagenlekleuseelin valmistus ja käyttö ELIANA-tutkimuksessa noudatti **kuviossa 2** esitettyä prosessia. Potilailta seulontavaiheessa kerätyt ja jäädytetyt T-solut kuljetettiin valmistettavaksi joko Yhdysvalloissa (n = 63) tai Saksassa (n = 12) sijaitsevaan valmistuslaitokseen. Aikaa tutkimukseen mukaantulosta (enrollment) siihen kun potilas sai Kymriah-infuusion, kului 30–105 päivään (mediaani 45 päivää).

Kymriah-infuusion saaneista potilaista (n = 75) yhteensä 72 sai myös lymfodepletiivistä solunsalpaajahoitoa ennen Kymriah-infuusiota. Lymfodepletiivinen hoito toteutettiin yhtä potilasta lukuun ottamatta fludarabiinin ja syklofosfamidin yhdistelmällä.

¹ Seulontahetkellä vähintään 3-vuotiaita ja joiden tauti oli diagnosoitu viimeistään 21 vuoden iässä.

Lopputulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman arviointilautakunnan arvioima kokonaisremissio-osuus (ORR, overall remission rate) kolmen kuukauden kuluessa infuusiosta. Tavoite oli osoittaa, että ORR on tilastollisessa mielessä suurempi kuin 20 %. Edellä mainittu osuus perustuu aiempaan yksihaaraiseen kliiniseen kokeeseen, jossa 61 hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solulinjan ALL:a sairastavaa potilasta sai klofarabiini-monoterapiaa (Jeha ym. 2006).

Kaikki päätetapahtumien määritelmät on raportoitu **liitteessä 4**.

ELIANA-tutkimuksesta on raportoitu välianalyysin tuloksia sen jälkeen kun ensimmäiset 50 potilasta oli seurattu vähintään kolme kuukautta tai he olivat keskeyttäneet tutkimuksen. Päivitetyn analyysin tulokset kaikista 75 infuusion saaneesta potilasta ovat huhtikuuhun 2017 asti kerätystä aineistosta (data cutoff 25.4.2017). Tässä raportissa käsitellään päivitetyn analyysin tuloksia, ellei erikseen muuta mainita. Potilaiden seuranta aika (infuusiosta 25.4.2017 asti) vaihteli 2,1–23,5 kuukauden välillä (mediaani 13,1 kuukautta).

Päivitetyn analyysin ajankohtana 27 potilasta oli keskeyttänyt tutkimuksen. Keskeytyksen syitä olivat kuolema (11 potilasta), puutteellinen vaste hoitoon tai taudin uusiutuminen (9 potilasta), uuden hoidon aloitus remission aikana (5 potilasta) tai potilaan tai hoitajan päätös (2 potilasta).

3.1.2 ENSIGN ja B2101J -tutkimukset

Arvioinnissa huomioidaan kaksi supportiivista tutkimusta (ENSIGN ja B2101J). Tutkimuksia on kuvattu **taulukossa 2** ja tutkimusväestöjen ominaispiirteitä **liitteessä 3**. B2101J-tutkimuksen mukaan otetut potilaat olivat parempi kuntoisia kuin ELIANA- ja ENSIGN-tutkimuksen potilaat. Se osaltaan voi selittää B2101J-tutkimuksessa saavutettuja parempia elossaoloaikaan liittyviä tuloksia (ks. **taulukko 4** ja **5**).

ENSIGN-tutkimuksesta on raportoitu välianalyysin tuloksia (analyysi 1.2.2016, n = 29) Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR 2018, Kymriah) ja yhdessä abstraktissa (Maude ym. 2016). ENSIGN-tutkimuksen päivitetyn analyysin (analyysi 6.10.2017) tuloksia on esitetty tieteellisessä kongressissa (Maude ym. 2018b). Päivitetyn analyysin ajankohtana tutkimukseen oli otettu mukaan 73 potilasta, joista 58 (79 %) oli saanut Kymriah-infuusion. Kuuden kuukauden seurantatulokset olivat käytettävissä 42 potilaalta. Myyntiluvan haltija on käyttänyt kustannusvaikuttavuusanalyyseissään (**luku 4.1**) päivitetyn analyysin tuloksia (analyysin 6.10.2017, n = 58).

3.2 Kymriah-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Yhteenvedo ELIANA-tutkimuksen tuloksista on raportoitu **taulukossa 3** ja ENSIGN- sekä B2101J-tutkimusten tuloksista **taulukossa 4**. ELIANA-tutkimuksesta on raportoitu tulokset sekä tutkimukseen mukaan otetusta potilaskohortista (n = 92) että infuusion saaneesta potilaskohortista (n = 75). Molempien kohorttien tarkastelu on tarpeen, koska

- Tutkimukseen otetut potilaat (n = 92) on se ryhmä, jota on aiottu hoitaa. Potilaista 17 (18 %) ei kuitenkaan ole saanut Kymriah-infuusiota eli heitä ei ole hoidettu tutkimusvalmisteella.
- Infuusion saaneiden potilaat (n = 75) taas on jossain määrin valikoitunut potilasjoukko. Tässä kohortissa hoidon vaikutuksen suuruus voi olla yliarvio: Kohorttiin on valikoitunut vain ne potilaat, jotka ovat infuusiohetkellä elossa ja eivät ole saaneet leukafereesiin tai esihoidon liittyvää haittaa joka estää hoidonannon, ja joille Kymriah-infuusio on voitu valmistaa.

Taulukko 3. Yhteenveto ELIANA-tutkimuksen tuloksista.

	Tutkimukseen otetut (n = 92)	Infuusion saaneet (n = 75)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
6 kk elossaolo-osuus, % (95 % LV)	77,4	90,3 (80,7–95,3)
12 kk elossaolo-osuus, % (95 % LV)	70,3	76,4 (62,7–85,5)
Elossaoloajan mediaani, kk (95 % LV)	19,4 (14,8–ei arv.)	19,1 (15,2–ei arv.)
Elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS)		
EFS-osuus, 6 kk, % (95 % LV)	NR	73 (60 - 82)
EFS-osuus, 12 kk, % (95 % LV)	NR	50 (35–64)
Remissioaste^a		
ORR, % (95 % LV)	-	81,3 (70,7–89,4)
CR-osuus, %	-	60,0
CRi-osuus, %	-	21,3

^a ainoastaan infuusion saaneet potilaat voivat saada hoivasteen. Sen takia tulokset raportoidaan infuusion saaneiden osalta.

CR = täydellinen remissio (complete remission), **CRi** = täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista, **LV** = luottamusväli, **NR** = ei raportoitu, **ORR** = kokonaisremissio aste (overall remission rate).

Lähde: EPAR 2018, Kymriah (s. 73 ja 76).

Taulukko 4. Yhteenveto ENSIGN- ja B2101J-tutkimusten keskeisistä tuloksista.

	ENSIGN (n = 42)	B2101J (n = 56)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
6 kk elossaolo-osuus, % (95 % LV)	79 (65–88)	NR
12 kk elossaolo-osuus, % (95 % LV)	63 (46–76)	85,7 (73,5–92,6)
Elossaoloajan mediaani, kk (95 % LV)	23,8 (9–ei arv.)	37,9 (22,7–ei arv.)
Elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS)		
EFS-osuus, 6 kk, % (95 % LV)	71 (48,5–85,5) ^a	73,9 (59,9–83,7)
EFS-osuus, 12 kk, % (95 % LV)	61 (38–78) ^a	NR
Remissioaste		
ORR, % (95 % LV)	69,0 (52,9–82,4)	94,6 (85,1–98,9)
CR-osuus, %	64,3	75,0
CRi-osuus, %	4,8	19,6
Remission keston mediaani, kk (95 % LV)	Ei saavutettu	33,4 (8,0 – ei arv.)

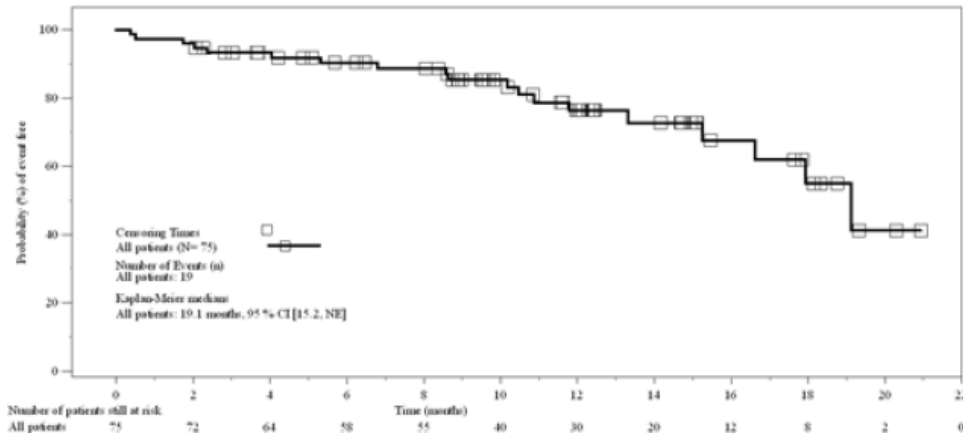
^a elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (relapse free survival).

CR = täydellinen remissio (complete remission), **CRi** = täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista, **LV** = luottamusväli, **NR** = ei raportoitu, **ORR** = kokonaisremissio aste (overall remission rate).

Lähde: Maude ym. 2018b, EPAR 2018, Kymriah (s.78).

3.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

ELIANA-tutkimuksessa Kymriah-infuusion saaneiden potilaiden (n = 75) elossaoloajan mediaani oli 19,1 kuukautta. **Kuviossa 4** on raportoitu ELIANA-tutkimuksen elossaolokäyrä. Potilaista 90 % oli elossa 6 kuukauden ja 76 % 12 kuukauden kuluttua infuusiosta.



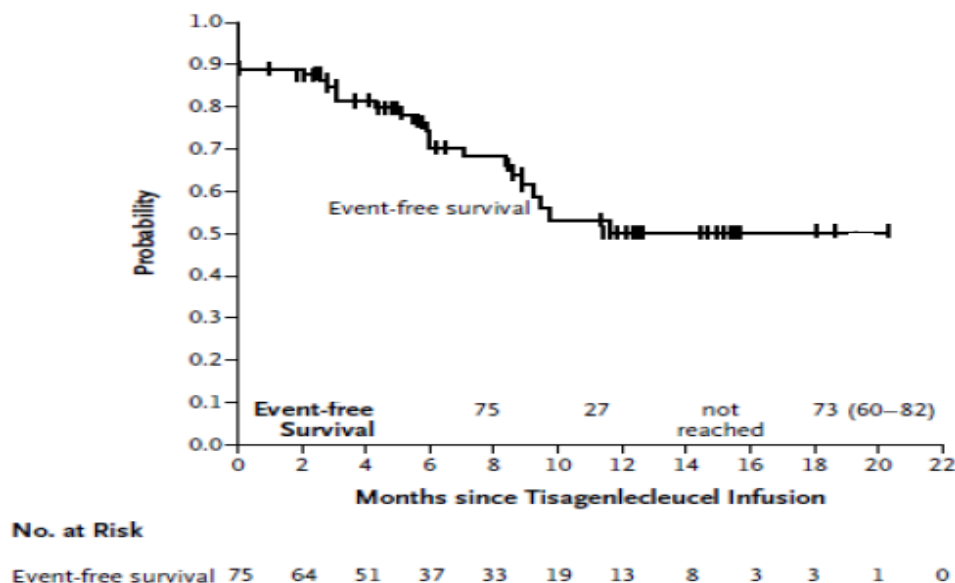
Kuvio 4. ELIANA-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elossaoloaika. Lähde: EPAR 2018, Kymriah (s. 73).

ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksissa on mukana osin erilaisia potilaita kuin ELIANA-tutkimuksessa. Se voi vaikuttaa merkittävästi potilaiden elossaoloennusteeseen. Sen vuoksi tuloksia ei voi suoraan rinnastaa toisiinsa. ENSIGN-tutkimuksen potilaista 63 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua infuusiosta (analyysi 6.10.2017). Vastaavasti B2101J-tutkimuksessa 86 % potilaista oli elossa 12 kuukauden kuluttua.

3.2.2 Elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS)

ELIANA-tutkimuksen potilaista 73 % ei saanut uutta tapahtumaa 6 kuukauden ja 50 % 12 kuukauden kuluessa Kymriah-infuusiosta (**kuvio 5**). Tapahtumalla tarkoitetaan taudin etenemistä tai uusiutumista, uuden hoidon aloitusta tai kuolemaa mistä tahansa syystä.

ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksista raportoidut EFS-tulokset ovat samaa suuruusluokkaa kuin ELIANA-tutkimuksesta raportoidut tulokset.



Kuvio 5. Kymriah-infuusion saaneiden potilaiden elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS, event free survival). Muokattu lähteestä: Maude ym. 2018a.

3.2.3 Kokonaisremissioaste

ELIANA-tutkimuksen tehon osoittamisen ensisijainen lopputulostapahtuma oli kokonaisremissioaste (ORR). Se on niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat täydellisen remission (CR) tai täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista (CRi) kolmen kuukauden kuluessa infuusiosta. Lopputulostapahtumat on määritelty **liitteessä 4**.

ELIANA-tutkimuksessa 60 % infuusion saaneista potilaista saavutti täydellisen remission ja 21 % täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista. Se tarkoittaa, että kokonaisremissio-osuus tutkimuksessa oli 81 %. Remission keston mediaani ei ollut saavutettu päivitetyn analyysin ajankohtana. Toisin sanoen yli puolet vasteen saaneista potilaista oli edelleen remissiassa.

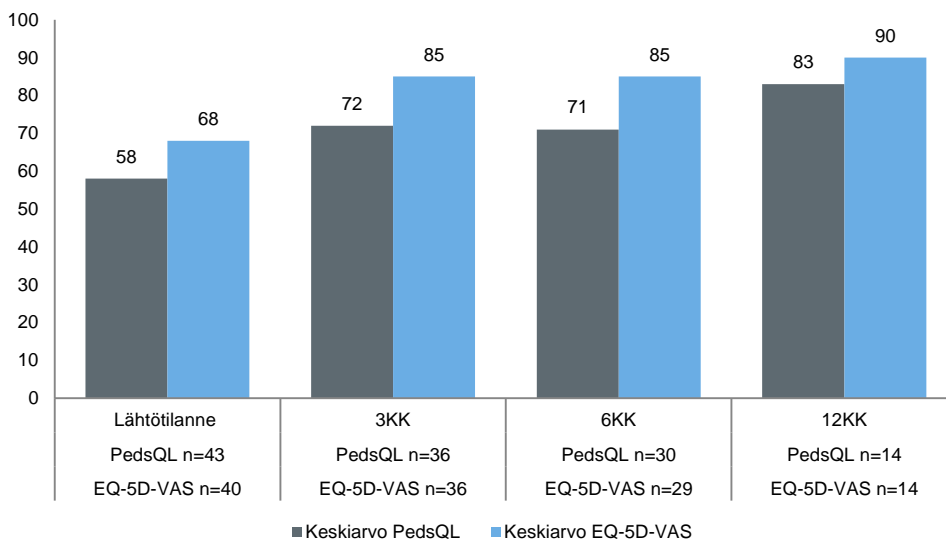
ENSIGN- ja B2101J-tutkimusten ORR-tulokset olivat saamaa suuruusluokkaa kuin ELIANA-tutkimuksessa. ENSIGN -tutkimuksessa ORR oli 69 % (CR-osuus 64 % ja CRi-osuus 5 %). B2101J -tutkimuksessa ORR oli 95 % (CR-osuus 75 % ja CRi-osuus 20 %).

3.2.4 Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatua arvioitiin ELIANA-tutkimuksessa PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory)- ja EQ-5D-kyselylomakkeilla infuusion saaneiden ja 8-vuotta täytäneiden tutkittavien joukossa (n = 58).

- PedsQL-mittarin pisteytyksen skaala on 0–100 (PedsQL 2018). Mittarin MCID-rajaksi (minimal clinically important difference, pienin kliinisesti merkittävä ero) on esitetty 4,4 pisteen muutosta (Varni ym. 2007).
- EQ-5D-VAS pisteytyksen skaala on 0–100. Syöpätauteja yleisesti arvioitaessa pienin merkittävä muutos (MID, minimal important difference) on 8–12 pistettä (Pickard ym. 2007).

Potilaiden elämänlaatua koskevat tulokset on raportoitu, lähtötilanteessa, 28 päivän sekä 3, 6, 9, 12, 18 ja 24 kuukauden kuluttua (EPAR 2018, Kymriah, **kuvio 6**). Lähtötilanteessa PedsQL-kyselyyn vastasi 43 (74 %) ja EQ-5D-VAS-kyselyyn 40 (69 %) yli 8-vuotiaista potilasta.



Kuvio 6. Terveysten liittyvän elämänlaadun mittaustulokset ELIANA-tutkimuksessa. Muokattu lähteestä: EPAR 2018, Kymriah (s. 74).

PedsQL™-kyselyyn vastanneiden potilaiden elämänlaatu oli eri mittausajankohdissa keskimäärin 14–27 pistettä lähtötilannetta parempi. Vastaavasti EQ-5D VAS -mittarin tulokset olivat eri mittausajankohdina keskimäärin 16–25 pistettä lähtötilannetta parempia (EPAR 2018, Kymriah). Potilaiden elämänlaadussa tapahtunutta muutosta kuvaavat tulokset koskevat

vain niitä potilaita, jotka ovat vastanneet elämänlaatumkyselyihin sekä lähtötilanteessa että seurannan aikana.

HRQoL-tulosten tulkinnassa keskeistä on seurantakato eli seurantatuloksia koskevan puuttuvan tiedon määrä. Esimerkiksi kolmen kuukauden kuluttua infuusiosta kyselyyn vastasi vain 62 % yli 8-vuotiaista infuusion saaneista potilaista (n = 36/58). Vastaavasti vuoden kuluttua kyselyihin vastasi vain 24 % potilaista (n = 14/58). Puuttuva tieto aiheuttaa harhaa HRQoL-tuloksiin ja rajoittaa oleellisesti elämänlaatuun liittyvien tulosten hyödynnettävyyttä Kymriah-hoidon käyttöön liittyvässä päätöksenteossa.

3.3 Alaryhmäanalyytit

Osana Euroopan lääkeviraston julkista arviointilausuntoa (EPAR 2018, Kymriah) on raportoitu **taulukon 5** ennalta määritellyt alaryhmäanalyytit. Alaryhmäanalyytien perusteella ei voida tunnistaa potilasryhmiä, jotka hyötyisivät Kymriah-hoidosta muita enemmän.

Taulukko 5. ELIANA-tutkimuksesta raportoituja alaryhmäanalyytien tuloksia.

	n	ORR (95 % LV)
Koko tutkimusväestö	75	81,3 (70,7–89,4)
Ikä (vuotta)		
• < 10	31	77,4 (58,9–90,4)
• 10–18	31	87,1 (70,2–96,4)
• ≥ 18	13	76,9 (46,2–95,0)
Sukupuoli		
• tyttö	32	87,5 (71,0–96,5)
• poika	43	76,7 (61,4–88,2)
Status tutkimukseen mukaantulohetkellä		
• hoitoresistentti ensilinjan hoidolle	6	83,3 (35,9–99,6)
• uusiutunut tauti	69	81,2 (69,9–89,6)
Aiempi kantasolusiirto		
• ei	29	79,3 (60,3–92,0)
• kyllä	46	82,6 (68,6–92,2)
Kelpoisuus kantasolusiirtoon		
• ei	63	81,0 (69,1–89,8)
• kyllä	12	83,3 (51,6–97,9)
Luuytimen tautitaakka lähtötilanteessa		
• korkea	51	76,5 (62,5–87,2)
• matala	24	91,7 (73,0–99,0)
Kompleksinen karyotyyppi (≥ 5 poikkeavuutta)		
• ei	51	82,4 (69,1–91,6)
• kyllä	24	79,2 (57,8–92,9)
Korkean riskin mutaatioita		
• ei	47	83,0 (69,2–92,4)
• kyllä	28	78,6 (59,0–91,7)
Downin oireyhtymä		
• ei	69	81,2 (69,9–89,6)
• kyllä	6	83,3 (35,9–99,6)
Aika tutkimukseen mukaantulosta Kymriah-infuusioon		
• ≤ mediaani	39	79,5 (63,5–90,7)
• > mediaani	36	83,3 (67,2–93,6)
Aiempien relapsien lukumäärä		
• 0	6	83,3 (35,9–99,6)
• 1	12	75,0 (42,8–94,5)
• 2	20	85,0 (62,1–96,8)
• ≥ 3	37	81,1 (64,8–92,0)

LV = luottamusväli, ORR = kokonaisremissio aste (overall remission rate).

Lähde: EPAR 2018, Kymriah (kuvio 8, s. 72).

3.4 Epäsuora vertailu

ELIANA-tutkimuksessa ei ole vertailevaa tutkimushaaraa, mikä hankaloittaa sen tulosten tulkintaa. Tulosten kontekstualisoimiseksi on **taulukossa 6** kuvattu kolme tutkimusta, jossa on samankaltaisia potilaita kuin ELIANA-tutkimuksessa. Myyntiluvan haltija on hyödyntänyt näitä tutkimuksia myös kustannusvaikuttavuusanalyyseissään (**luku 4.1**).

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön myös järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset. Katsauksen tavoite oli tunnistaa julkaistu näyttö pediatrien hoitoresistentin tai uusiu-

tuneen B-solulinjan ALL:n hoidon kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta. Katsauksessa tunnistettiin 15 tutkimusta, joiden väestö oli jokseenkin samankaltainen kuin ELIANA-tutkimuksessa². Näiden tutkimusten tulokset potilaiden elossaoloajan osalta on raportoitu liitteessä 5.

Taulukko 6. *Esimerkkejä tutkimuksista, joita voi käyttää ELIANA-tutkimuksen tulosten kontekstuaalisoinnissa.*

	Klofarabiini-yhdistelmähoito (Hijuya ym. 2016)	Salvage-hoito (von Stackelberg ym. 2011)	Blinatumomabi-hoito (von Stackelberg 2016)
Tukimus-asetelma	Yksihaarainen kliininen koe	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	Avoin ei-satunnaistettu tutkimus
N	25	51	70
Potilaat	84 % B-solulinjan ALL 16 % aiempi kantasolusiirto 60 % hoitoresistentti edelliselle hoidolle aiempien hoitojen lkm: 2–6 (mediaani 3)	63 % B-solulinjan ALL 25 % T/Pre-T-ALL 16 % aiempi kantasolusiirto 60 % hoitoresistentti edelliselle hoidolle	100 % B-solulinjan ALL 57 % aiempi kantasolusiirto 56 % hoitoresistentti edelliselle hoidolle Aiempien relapsien lkm: 0 (3 %), 1 (44 %), 2 (41 %) ja ≥3 (11 % potilaista)
Interventio	klofarabiini + syklofosfamidi + etoposidi	Hoito parantavassa tarkoituksessa	Blinatumomabi-monoterapia
kantasolusiirto intervention jälkeen	40 %	43 %	34 %
OS-mediaani	10,7 kk	4,0 kk	7,5 kk
Elosaolo-osuus	32 % (12 kk)	NR	17 % (23,8 kk)
Vaste	ORR = 44 % CR = 28 % PR = 12 %	NR	CR = 39 %

ALL = akuutti lymfoblastinen leukemia, CR = täydellinen remissio, NR = ei raportoitu, ORR = kokonaisremissioaste, PR = osittainen remissio.

Allogeenisen kantasolusiirron osalta myyntiluvan haltija tunnisti lisäksi viisi tutkimusta, jossa hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solulinjan ALL:a sairastavat lapsipotilaat saivat allogeenisen kantasolusiirron

- taudin uusiuduttua kolmannen tai sitä myöhemmän kerran (Bodarenko ym. 2016, Klingebiel ym. 2010, Chessels ym. 2003),
- aktiivisen taudin hoitoon (Inagaki ym. 2015) tai
- taudin uusiuduttua aiemman kantasolusiirron jälkeen (Crotta ym. 2018).

Näissä tutkimuksissa potilaista 30–55 % oli elossa yhden vuoden kuluttua siirrosta. Viiden vuoden elossaolo-osuudeksi tutkimuksissa raportoitiin 20–45%.

Kaikki tässä luvussa ja liitteessä 5 kuvatut tutkimukset ovat pieniä ja niiden tulokset ovat vaihtelevia. Ne eroavat toisistaan muun muassa tutkimusväestöjen, hoitojen, tutkimustyyppien ja tutkimuksen toteutuksen osalta. Muun muassa näistä syistä niiden tuloksia ei voida suoraan verrata ELIANA-tutkimuksen tuloksiin. Tuloksista voidaan lähinnä päätellä, että ilman kantasolusiirtoa potilaiden ennuste on huono. Kantasolusiirto on ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto, mutta taudin tässä vaiheessa merkittävä osa potilaista ei sovellu saamaan siirtoa (Al Malaki ym. 2016, Roux ym. 2017). Siirtoon soveltumattomuus voi johtua taudin nopeasta etenemisestä, muista sairauksista tai vasta-aiheista, sopivan luovuttajan puutteesta, aiemmasta kantasolusiirrosta tai potilaan kieltäytymisestä.

² Tunnistetut viitteet (n = 15): Miano ym. 2012, Hijija ym. 2011, O'Connor ym. 2011, Hijija ym. 2009, Locatelli ym. 2009, Inagaki ym. 2015, Cooper ym. 2013, Messinger ym. 2012, Tomizawa ym. 2009, Gaynon ym. 2006, Jeha ym. 2006, von Stackelberg ym. 2016, Parker ym. 2015, Kaspers ym. 2014, Locatelli ym. 2014 (lähdeviitteet on kirjattu liitteeseen 5).

3.5 Kymriah-hoidon turvallisuus

ELIANA-tutkimuksessa Kymriah-hoidon yleisimpiä, ei hematologisia, haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (77 % potilaista), infektiot (65 %), hypogammaglobulinemia (47 %), kuume (40 %) ja ruokahalun heikkeneminen (39 %).

- Sytokiinioireyhtymä (CRS) raportoitiin 77 % potilaista (66/75) ja 47 %:lla (55/75) reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3 tai 4). CRS ilmaantui 1–22 päivän kuluessa infuusiosta (mediaani 3 pv) ja kesti 1–36 päivää (mediaani 8 pv).
- Neurologinen haittavaikutus raportoitiin 40 % potilaista (30/75) 8 viikon kuluessa infuusiosta. Potilaista 13 %:lla (10/75) neurologinen haitta oli vaikea tai henkeä uhkaava. Suurin osa neurologisista haitoista ilmeni sytokiinioireyhtymän aikana tai pian sen jälkeen.

Yhteenveto Kymriah-hoidon turvallisuudesta on kuvattu **taulukossa 7**. Se perustuu ELIANA- ja ENSIGN-tutkimuksen yhdistettyyn aineistoon yhteensä 104 potilaasta, jotka ovat saaneet Kymriah-infuusion. Kaikki infuusion saaneet potilaat kokivat vähintään yhden haitan. Kymriah-infuusion saaneilla potilailla ilmeni enemmän vaikeita tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (aste 3 ja 4) ensimmäisen kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta (82,7 %) kuin kahdeksan viikon jälkeen (46,2 %). Neljä potilasta (3,8 %) kuoli 30 päivän kuluessa infuusiosta. Potilaista kaksi kuoli taudin etenemisen vuoksi ja kaksi eri syistä johtuviin aivoverenkiertohäiriöihin (EPAR 2018, Kymriah).

Taulukko 7. Kymriah-hoidon haittavaikutukset. Yhteenveto ELIANA- ja ENSIGN-tutkimusten yhdistetystä aineistosta.

	Kymriah-infuusion saaneet potilaat (n = 104)		
	Milloin tahansa infuusion jälkeen	8 viikon aikana Kymriah-infuusiosta	> 8 viikkoa Kymriah-infuusion jälkeen
Haittavaikutus, % potilaista			
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	100	-	-
Vähintään yksi haitta (aste 3–4)	86,5	82,7	46,2
Vakava haitta	77,9	71,2	34,1
Lääkitykseen liittyvä haittavaikutus (suspected to be study drug related), % potilaista			
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	95,2	-	-
Vähintään yksi haitta (aste 3–4)	74,0	71,4	23,1
Vakava haitta	69,2	68,3	9,9
Kuolemaan johtaneet haitat (aste 5), % potilaista			
	30 päivän sisällä infuusiosta	> 30 päivää infuusion jälkeen	
	3,8	24,0	

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. Vakava haittavaikutus: lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Lähde: EPAR 2018, Kymriah (s. 130).

Tiettyjen keskeisten haittavaikutusten ilmaantumista kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta on kuvattu **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Erityisen kiinnostuksen kohteena olevat haitat, jotka ilmaantuivat kahdeksan viikon kuluessa Kymriah-infusiosta. Yhteenveto ELIANA- ja ENSIGN-tutkimusten yhdistetystä aineistosta (n = 104).

	Aste 1–5	Aste 3	Aste 4
Sytokiinioireyhtymä	80,8	20,2	24,0
Kuumeinen neutropenia	34,6	32,7	1,9
Pitkittyneet sytopeniat (jotka eivät olleet korjautuneet päivään 28 mennessä)	35,6	14,4	15,4
Infektiot	44,2	17,3	2,9
Neurologiset haittavaikutukset	37,5	9,6	1,0
Tuumorilyysioireyhtymä	2,9	2,9	0

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. Lähde: EPAR 2018, Kymriah (taulukko 53, s. 137).

Vaikka Kymriah-hoitoon liittyy runsaasti vakavia haittoja, kliiniset asiantuntijat korostivat myös toiseen mahdollisesti parantavaan hoitovaihtoehtoon (allogeeninen kantasolusiirto) liittyvän runsaasti riskejä ja vakavia haittoja. Näiden haittojen ilmaantumisasajankohta, kesto ja luonne ovat tosin erilaisia kuin Kymriah-hoidossa.

3.5.1 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.

Kymriah on saanut myyntiluvan Yhdysvalloissa elokuussa 2017 ja Euroopassa elokuussa 2018. Tietokantaan oli lokakuuhun 2018 mennessä ilmoitettu 98 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen Kymriah-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Erilaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 333 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Tietokannassa olleita haittavaikutuksia ei ollut mahdollista kohdentaa indikaation mukaan. Yleisimmin raportoituja haittoja olivat yleisoireet ja pistoskohdan reaktiot (56 ilmoitusta), immuunijärjestelmään liittyvät haitat (55), hermostoon liittyvät haitat (35), veri- ja imukudokseen liittyvät haitat (28) sekä verisuoniin liittyvät haitat (25). Kuolemaan johtaneita haittoja raportoitiin 18 kappaletta.

3.6 Lisätiedon kerääminen

EMA on asettanut myyntiluvan haltijalle veloitteen tehdä ja raportoida kansainväliseen rekisteridataan perustuvia teho- ja turvallisuustutkimuksia, myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Lisäksi rekisteridatan käyttöä myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävässä tutkimuksessa, on pohdittu EMAn järjestämässä työpajassa (EMA 2018).

Lisätiedon keräämistä on käsitelty tarkemmin **liitteessä 6**.

3.7 Meneillään olevat tutkimukset

Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan Kymriah-hoidosta on meneillään viisi tutkimusta ALL:n hoidossa.

- Kahdesta tutkimuksesta on jo julkaistu tuloksia: ELIANA (NCT02435849) ja ENSIGN (NCT02228096).
- Kolme tutkimuksesta on niin sanottuja faasin IV -tutkimuksia.

Tutkimuksia on kuvattu **liitteessä 7**.

3.8 Pohdinta

Kymriah-hoidolla on saavutettu merkittävän hyviä hoitotuloksia potilasryhmässä, jonka ennuste on huono ja jolle on vähän hoitovaihtoehtoja. Hyvistä hoitotuloksista huolimatta tutkimusnäyttö Kymriah-hoidon kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta on vielä erittäin rajallista. Vasta vähän hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solulinjan ALL:a sairastavia potilaita on hoidettu CAR-T-hoidoilla. Hoidon pitkän aikavälin hyötyjä ja haittoja ei tunneta. Lisäksi kliininen näyttö on yksihaaraisista tutkimuksista.

ELIANA-tutkimuksessa 60 % infuusion saaneista potilaista saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellisen remission ilman veriarvojen korjaantumista (CRi). Se on optimistinen arvio Kymriah-hoidon hyödyistä, koska osa hoitoon aiotuista potilaista ei saa Kymriah-infusiota johtuen haitoista tai kuolemasta ennen infusiota tai tuotantoon liittyvistä ongelmista. Esimerkiksi ELIANA-tutkimuksessa 18 % hoitoon aiotuista potilaista ei saanut infusiota.

Lisäksi Kymriah-hoitoon liittyy vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Näistä haitoista sytokiinioreyhtymä ja neurologiset haitat ovat sellaisia, jotka vaativat infuusion jälkeen varotoimenpiteenä kymmenen päivän ajan päivittäistä seurantaa ja neljän viikon ajan oleskella hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä.

Vertailu hoitovaihtoehtoihin

Kymriah-hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu satunnaistetussa koeasetelmassa, jossa on mukana vertailuhoito. Sekä ELIANA että ENSIGN ja B2101J -tutkimukset ovat yksihaaraisia, eikä niiden perusteella voi tehdä päätelmiä Kymriah-hoidon vaikutuksen suuruudesta hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Toisaalta on todettava, että tutkimuksen potilasaineisto on keskimäärin hyvin vaikeahoitoista ja ennuste on nykyhoidolla huono. Sitä on käytetty perusteena tutkimusasetelman valinnalle.

Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto, potilaille jotka soveltuisivat Kymriah-hoitoon, on siltahoitoon yhdistetty allogeeninen kantasolusiirto. Taudin tässä vaiheessa kantasolusiirto ei kuitenkaan aina ole mahdollinen johtuen taudin nopeasta etenemisestä, muista vasta-aiheista, sopivan luovuttajan puutteesta, aiemmasta kantasolusiirrosta tai potilaan kieltäytymisestä. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa potilaat saivat klofarabiinia yhdessä syklofosfamidin ja etoposidin kanssa ja 40 % potilaista sai lisäksi kantasolusiirron, elossaoloajan mediaani oli 10,7 kuukautta (Hijija ym. 2011). ELIANA-tutkimuksessa infuusion saaneiden potilaiden elossaoloajan mediaani oli 19,1 kuukautta.

Tulee kuitenkin korostaa, että tällainen vertailu historialliseen kontrolliin ei ole validi tapa arvioida Kymriah-hoidon vaikutusta. Käytännössä on mahdotonta arvioida, ovatko pienten yksihaaraisien tutkimusten potilaat vertailukelpoisia. Potilaat ja aineistot voivat erota toisistaan monen sellaisen tekijän suhteen, jotka voivat vaikuttaa hoidon tai tutkimuksen tuloksiin. Tällaiset tekijät voivat liittyä esimerkiksi potilaiden ominaispiirteisiin, sairauden vaiheeseen tai vakavuuteen, diagnosikriteereihin, tutkimuksen toteutukseen tai erilaisiin lähestymistapoihin esimerkiksi hoidon lopputulosten mittaamisessa. Lisäksi potilasryhmän muu hoito voi olla kehittynyt ajan kuluessa, minkä takia historiallinen kontrolli voi antaa liian pessimistisen kuvan potilaiden nykyhoidosta ja ennusteesta.

Pitkän aikavälin vaikutukset

ELIANA-tutkimuksesta on raportoitu tuloksia tilanteesta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 13,1 kuukautta. Pisimmillään seuranta-aika on ollut 23,5 kuukautta. Näin ollen on täysin selvää, että hoidon pitkän aikavälin vaikutukset ovat joko tuntemattomia tai niihin liittyy epävarmuutta. Esimerkiksi ei tiedetä varmaksi, kuinka suurella osalla remission saavuttaneista potilaista tauti tulee myöhemmin uusiutumaan. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella näyttää kuitenkin siltä, että mikäli tauti uusiutuu, se tapahtuu melko nopeasti (ensimmäisen vuoden aikana) Kymriah-hoidon jälkeen. Tutkimusten seuranta-ajat ovat kuitenkin vielä melko lyhyitä. Lisäksi pitkäaikaishaittoja ei tunneta, eikä myöskään tiedetä aiheuttaako Kymriah-hoito häiriöitä immunologiseen järjestelmään ja sitä kautta myöhemmin ilmaantuvia uusia oireita tai sairauksia.

Myöhemmän kantasolusiirron tarve

Se, kuinka suuri osuus Kymriah-hoidon saaneista potilaista tulee tarvitsemaan kantasolusiirron, on hyvin epävarmaa. ELIANA-tutkimuksen välianalyysin ajankohtana 11 %:lle potilaista oli tehty kantasolusiirto Kymriah-infuusion jälkeen.

Hoidon kohdentaminen

Kymriah-hoidon vaikutus on homogeeninen eri alaryhmissä, minkä takia alaryhmäanalyysin perusteella ei ole mahdollista kohdentaa hoitoa. Mikäli hoitoa on tarpeen kohdentaa käyttöaihetta suppeammaksi, tutkimuksen kelpoisuuskriteerejä voidaan harkita rajauksen perusteeksi.

ELIANA-, B2101J- ja ENSIGN-tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli esimerkiksi vaillainainen maksan, munuaisten, keuhkojen tai sydämen toiminta. Nämä ryhmät voivat olla herkempiä hoidon haitoille ja vaativat erityishuomiota. Tutkimuksiin ei myöskään otettu alle 3-vuotiaana diagnoosin saaneita.

Valmisteyhteenvedon mukaan Kymriah-hoidosta on rajallisesti kokemusta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, kuten blinatumomabia. Kymriah-hoitoa ei suositella, jos potilaan CD19-negatiivinen leukemia on uusiutunut aiemman CD19-antigeeniin kohdistuvan hoidon jälkeen.

Muut tekijät

Kymriah-valmistetta voidaan toimittaa ainoastaan kvalifioituihin keskuksiin ja vain jos hoitoon osallistuvat ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman (Valmisteyhteenveto, Kymriah). Lisäksi keskuksessa tulee olla välittömästi saatavilla vähintään neljä annosta tosilitumabia ja haitat vaativat usein tehohoitoa. Hoitoa järjestettäessä myös potilasta on informoitava hoitoon liittyvistä riskeistä ja hoidon toteuttamiseen liittyvistä vaatimuksista. Muun muassa näistä syistä hoito tullaan keskittämään Suomessa.

Esimerkiksi Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE on kiinnittänyt huomiota siihen, että verituotteet, joihin lasketaan esimerkiksi hematopoeettiset kantasolusiirrot, eivät ole sallittuja joissakin uskontoryhmissä (NICE 2018). On epäselvää, miten yksittäiset uskontoryhmät suhtautuvat CAR-T-hoitoon.

Lisäksi on huomioitava, että osa Kymriah-hoitoon aiotuista potilaista ei saa hoitoa. Potilas voi kuolla tai saada vakavan haittavaikutuksen ennen Kymriah-infuusion antoa. Lisäksi potilaan omien T-solujen keräys tai tuotteen valmistus voi epäonnistua. ELIANA-tutkimuksessa osa potilaista ei saanut Kymriah-hoitoa tuotteeseen liittyvien ongelmien takia. Myyntiluvan haltijan mukaan tuotantoon liittyvät ongelmat liittyvät kaupallisen tuotannon aloittamiseen. On odotettavissa, että ongelmat vähenevät ja poistuvat ajan kuluessa.

4 KUSTANNUS- VAIKUTTAVUUS

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin. Myyntiluvan haltija on perusanalysissään verrannut Kymriah-hoidon kustannuksia ja vaikuttavuutta klofarabiini-yhdistelmähoitoon. Lisäksi myyntiluvan haltija on tehnyt kolme lisäanalyysiä, joissa Kymriah-hoitoa verrattiin salvage-hoitoon, blinatumomabi-monoterapiaan tai kantasolusiirtoon. Lääkehoidot on kuvattu **taulukossa 9**.

Taulukko 9. *Lääkehoidot, joihin Kymriah-hoitoa on verrattu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalysissä.*

Kymriah-hoito , jonka jälkeen 16,6 % potilaista saa kantasolusiirron
<ul style="list-style-type: none">• Potilaan painaessa ≤ 50 kg annos on $0,2-5,0 \times 10^6$ CAR-T-solua/kg.• Potilaan painaessa > 50 kg annetaan $0,1-2,5 \times 10^8$ CAR-T-solua.• Annos ei vaikuta hoidon hintaan.
Klofarabiini-yhdistelmähoito , jonka jälkeen 40,0 % potilaista saa kantasolusiirron
<ul style="list-style-type: none">• Induktiohoito: kerran päivässä 5 päivän ajan (klofarabiini 40 mg/m^2, syklofosfamidi 440 mg/m^2 ja etoposidi 100 mg/m^2)• Konsolidaatiohoito: kerran päivässä 4 päivän ajan (klofarabiini 40 mg/m^2, syklofosfamidi 440 mg/m^2 ja etoposidi 100 mg/m^2)• Potilaista 100 % saa induktiohoidon, 32 % 1. konsolidaatiohoitojakson ja 8 % 2. konsolidaatiohoitojakson.
Salvage-hoito , jonka jälkeen 43,1 % potilaista saa kantasolusiirron
Annos: <ul style="list-style-type: none">• Fludarabiini $30 \text{ mg/m}^2 \times 5$, sytarabiini $2 \text{ g/m}^2 \times 5$ ja idarubiisi $8 \text{ mg/m}^2 \times 3$.
Blinatumomabi-hoito , jonka jälkeen 34,3 % potilaista saa kantasolusiirron
Annos: <ul style="list-style-type: none">• $5 \text{ } \mu\text{g/m}^2 / \text{pv}$ (1 hoitojakso, päivä 1–7),• $15 \text{ } \mu\text{g/m}^2 / \text{pv}$ (1 hoitojakso, päivä 8–28),• $15 \text{ } \mu\text{g/m}^2 / \text{pv}$ (≥ 2. hoitojakso, päivä 1–28) <ul style="list-style-type: none">• Potilaista 96 % saa 1. hoitojakson, 31 % 2. hoitojakson, 10 % 3. hoitojakson, 4 % 4. hoitojakson ja 4 % 5. hoitojakson.

Hoidon toteutumista ja myöhempiä kantasolusiirtoja koskevat oletukset perustuvat tutkimuksiin: Kymriah-hoito (ELIANA, ENSIGN ja B2101J), Klofarabiini-yhdistelmähoito (Hijya ym. 2011), Salvage-hoito (von Stackelberg ym. 2011) ja blinatumomabi-hoito (von Stackelberg ym. 2016).

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on luvussa 4.1 ja 4.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat luvussa 4.3. Lisäksi esitetään Fimean arvio Kymriah-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (luku 4.4).

4.1 Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti taulukossa 10.

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

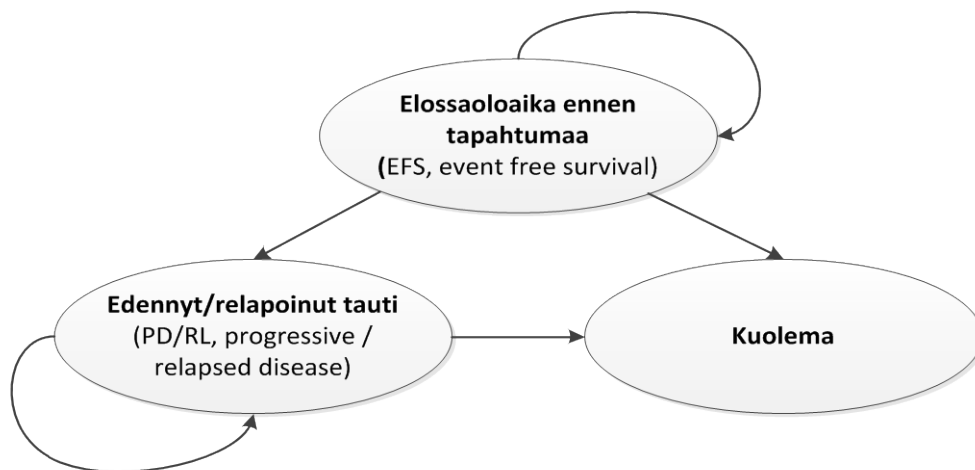
Arvioinnin rajaus	
Väestö	0–25-vuotiaat B-solinjan ALL potilaat, joiden tauti on <ul style="list-style-type: none"> hoitoresistentti tai toisessa tai sitä myöhäisemmässä relapsissa Iän mediaani hoidon alussa: 12,0 vuotta (SD 5,2)
Lääkehoito	Kymriah-hoito (16,6 % potilaista saa kantasolusiirron)
Vertailuhoito	Perusanalyysi: <ul style="list-style-type: none"> Klofarabiini-yhdistelmähoito (klofarabiini, etoposidi ja syklofosfamidi) (40,0 % potilaista saa kantasolusiirron) Lisäanalyysit: <ul style="list-style-type: none"> Salvage-hoito (fludarabiini, sytarabiini, idarubisiini) (43,1 % potilaista saa kantasolusiirron) Blinatumomabi-hoito (34,3 % potilaista saa kantasolusiirron) Allogeeninen kantasolusiirto
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) <ul style="list-style-type: none"> €/ elinvuosi (LY) €/ laatupainotettu elinvuosi (QALY)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuus- (€/LYG) ja kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Perusanalyysissä sekä kustannusten että terveysvaikutusten diskonttokorkona käytettiin 3 %. Perusanalyysiin tulokset raportoitiin myös 0 % diskonttokorolla.
Kustannukset	Suorat terveydenhuollon kustannukset: Esihoidon kustannukset (leukaferesi, lymfodepletiivinen hoito) Hoidon kustannukset (lääke, annostelu, hoitoon liittyvä sairaala- ja teho-osastohoito) Seuranta (seurantakäynnit ja laboratoriotekokset) Haittojen hoito Myöhemmän kantasolusiirron kustannukset Terminaalivaiheen hoidon kustannukset Potilaan aikaa ja matkakuluja ei huomioitu
Terveysvaikutukset	Elinaika (LY) ja laatupainotettu elinaika (QALY)
Aikahorisontti	Elinikä (herkkyysanalyysissä 10, 20, 30 vuotta)
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi
Alaryhmäanalyysit	Ei raportoitu

ALL = akuutti lymfoblastinen leukemia, SD = keskihajonta (standard deviation).

4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltija on arvioinut Kymriah-hoidon vaikutusta hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solinjan ALL:a sairastavien potilaiden kuolleisuuteen, taudin etenemiseen ja uusiutumiseen sekä sairauden hoidon odotettuihin kustannuksiin ositetun elinaikamallin avulla (partitioned survival model). Mallissa on kolme tilaa: elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS), taudin eteneminen tai uusiutuminen (PD/RL) ja kuolema (**kuvio 7**).

Potilaat voivat siirtyä mallin eri tiloihin **kuvion 7** osoittamalla tavalla. Potilaiden osuudet mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuvat hoitovaihtoehtojen OS- ja EFS-tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointia on kuvattu luvussa 4.1.2. Mallissa yhden syklin pituus on yksi kuukausi.



Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne.

4.1.2 Terveysvaikutukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu arvioihin eri hoitovaihtoehtojen vaikutuksesta potilaiden elinaikaan (OS) ja elinaikaan ennen tapahtumaa (EFS). Tutkimusnäyttöä hoitojen vaikutuksista on vain rajalliselta ajanjaksolta. Siksi kliinisten kokeiden OS- ja EFS-tulokset on ekstrapoloitu pidemmälle aikavälille.

Tutkimusnäyttö lyhyeltä aikaväliltä

Arviot Kymriah-hoidon OS- ja EFS-tuloksista lyhyellä aikavälillä perustuvat ELIANA-, ENSIGN- ja B2101J-tutkimusten potilastason dataan, josta on muodostettu yhdistettyyn aineisto (n = 193). Vastaavasti tiedot vertailuhoidoista ovat **taulukossa 11** luetelluista tutkimuksista. Arvio kantasolusiirron tuloksista perustuu CIBMTR³-rekisterin tietoihin potilaista, joille on tehty toinen allogeeninen kantasolusiirto (julkaisematon aineisto).

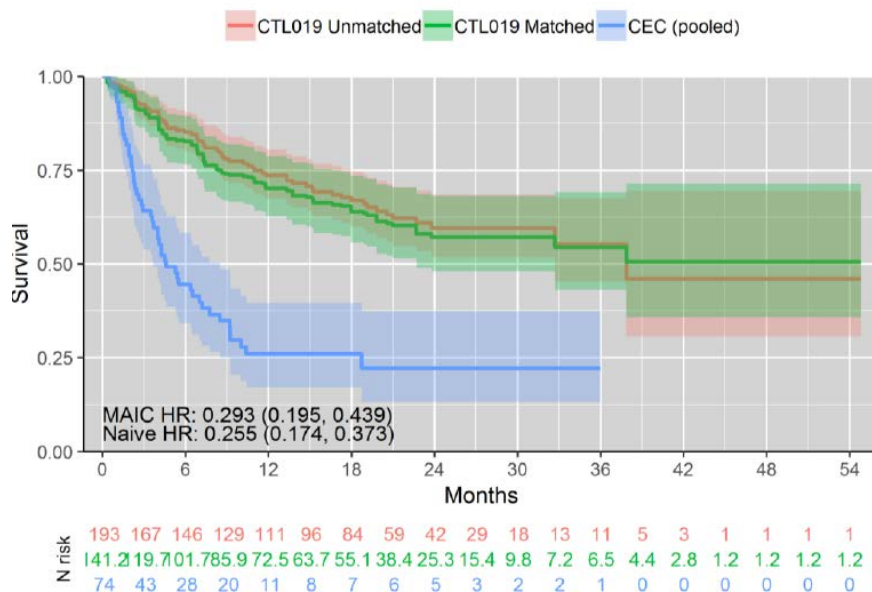
Taulukossa 11 kuvatut aineistot ovat yksihaaraisia kliinisiä kokeita tai potilaskohortteja, joissa tutkimushoitoa ei ole verrattu mihinkään hoitovaihtoehtoon. Koska kustannusvaikuttavuusanalyysin tavoite on verrata hoitovaihtoehtoja toisiinsa, tuotti myyntiluvan haltija arvion Kymriah-hoidon odotetusta vaikutuksesta sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Arviot perustuvat ns. naïviin epäsuoraan vertailun sekä kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun (MAIC, matching-adjusted indirect comparison) klofarabiini-yhdistelmähoidon ja blinatumomabi-hoidon osalta. Esimerkki epäsuoran vertailun tuloksista on **kuviossa 8**.

³ Centre for International Blood and Marrow Transplant Research.

Taulukko 11. Yhteenveto tutkimuksista, joihin arviot Kymriah-hoidon ja vertailuhoitojen lopputuloksista perustuvat.

Hoito	Potilaiden keskeiset ominaispiirteet	N	Seuranta-aika	Lähde
Kymriah-hoito (yhdistetty aineisto)	99 % B-solulinjan ALL 56 % aiempi kantasolusiirto 7 % primaari hoitoresistentti aiempien hoitojen lkm: 1–9	193	-	ELIANA ENSIGN B2101J (yhdistetty aineisto)
Kymriah-hoito (ELIANA, data cut 31.12.2017)	100 % B-solulinjan ALL 61 % aiempi kantasolusiirto 8 % primaari hoitoresistentti aiempien hoitojen lkm: 1–8 (mediaani 3)	79	Mediaani: 17,6 kk Maksimi OS-seuranta: 30,1 kk	ELIANA (yksihaarainen kliininen koe)
Kymriah-hoito (ENSIGN, data cut 6.10.2017)	100 % B-solulinjan ALL 45 % aiempi kantasolusiirto 9 % primaari hoitoresistentti aiempien hoitojen lkm: 1–9 (mediaani 3)	58	Mediaani: 6,6 kk Maksimi OS-seuranta: 33,2 kk	ENSIGN (yksihaarainen kliininen koe)
Kymriah-hoito (B2101J, data cut 30.1.2017)	98 % B-solulinjan ALL 63 % aiempi kantasolusiirto 5 % primaari hoitoresistentti aiempien hoitojen lkm: 1–8 (mediaani 4)	56	Mediaani: 32,3 kk Maksimi OS-seuranta: 54,8 kk	B2101J (yksihaarainen kliininen koe)
Klofaraabiini-yhdistelmähoito	84 % B-solulinjan ALL 16 % aiempi kantasolusiirto 60 % hoitoresistentti edelliselle hoidolle aiempien hoitojen lkm: 1–3 (mediaani 2)	25	Maksimi OS-seuranta: 26,5 kk	Hijya ym. 2011 (yksihaarainen kliininen koe)
Salvage-hoito	63 % B-solulinjan ALL 25 % T/Pre-T-ALL 16 % aiempi kantasolusiirto 60 % hoitoresistentti edelliselle hoidolle aiempien hoitojen lkm: 2	51	Mediaani: 4,0 kk Maksimi OS-seuranta: 30,0 kk	von Stackelberg ym. 2011 (retrospektiivinen kohorttitutkimus)
Blinatumomabi-hoito	100 % B-solulinjan ALL 57 % aiempi kantasolusiirto 56 % hoitoresistentti edelliselle hoidolle Aiempien relapsien lkm: 0 - ≥ 3 (mediaani 2)	70	Mediaani 23,8 kk Maksimi 2 vuotta	von Stackelberg ym. 2016 (yksihaarainen kliininen koe)

ALL: akuutti lymfoblastinen leukemia; T-ALL: T-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia; OS = kokonaiselossaoloaika (overall survival). Lähde: Tisagenlecleucel CEA technical report in r/r B-cell pALL (s. 18–19).

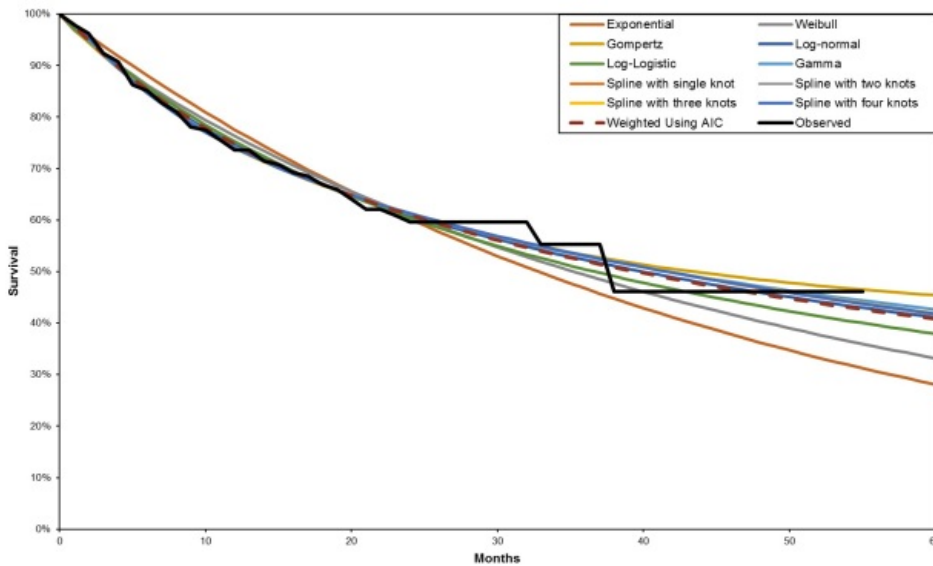


Kuvio 8. Arvio Kymriah-hoidon (CTL019) ja klofaraabiini-yhdistelmähoidon (CEC) vaikutuksista elossaoloaikaan (survival). Kuviossa on raportoitu naiivin epäsuoran vertailun (unmatched) ja kaltaistetun epäsuoran vertailun (MAIC, matching-adjusted indirect comparison) tulokset.

Elossaoloajan (OS) ekstrapolointi

Ekstrapolointi toteutettiin kahdessa vaiheessa: Ensin kliinisten kokeiden tulokset ekstrapoloi-
ttiin viidenteen seurantavuoteen saakka. Viidennen seurantavuoden jälkeen kaikille elossa-
oleville potilaille oletettiin sama kuolleisuus.

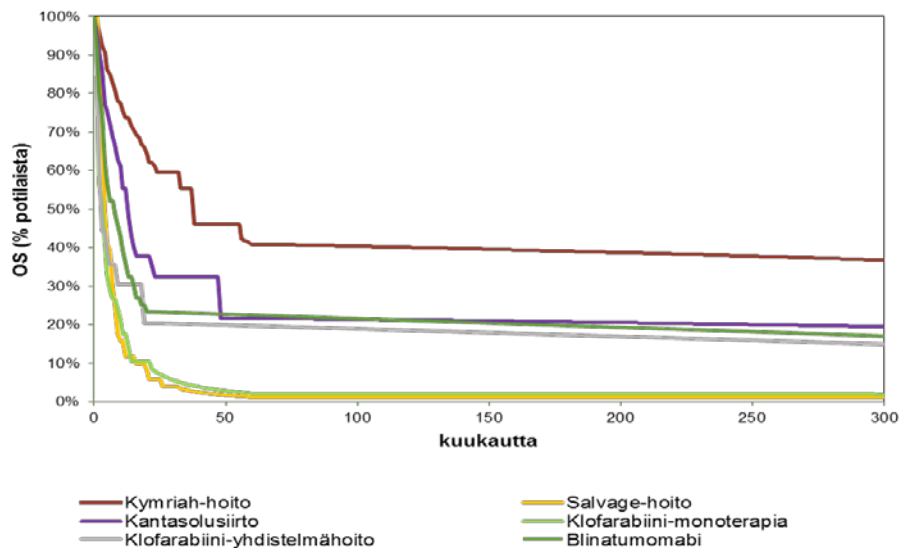
Myyntiluvan haltija ekstrapoloi lyhyen aikavälin tutkimusnäytön viiden vuoden seuranta-ajalle
käyttäen parametrisiä funktioita. Käytännössä se tarkoittaa, että Kymriah-hoidon Kaplan
Meier-dataan on sovitettu useita erilaisia funktioita (**kuvio 9**). Näiden funktioiden painotetus-
ta keskiarvosta on muodostettu lopullinen sovite, jota on käytetty kustannusvaikuttavuusana-
lyysissä. Salvage-hoidon ja kantasolusiirron osalta tutkimusnäytön ekstrapoloinnissa on käy-
tetty samanlaista lähestymistapaa. Klofarabiini-yhdistelmähoidon ja blinatumumabi-hoidon
osalta ekstrapolointi perustuu Kymriah-hoidon sovitteeseen, jota on skaalattu epäsuoran
vertailun hasardisuhteella.



Kuvio 9. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa Kymriah-hoidon saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan (OS) mallintamiseen. Kaplan Meier-dataan on sovitettu useita parametrisiä funktioita. Näiden funktioiden painotetusta keskiarvosta on muodostettu lopullinen sovite (weighted using AIC).

Arvio niiden potilaiden kuolleisuudesta, jotka ovat elossa viidennen seurantavuoden jälkeen, perustuu vakioidulla kuolleisuussuhteella (SMR-luku) korjattuun, norjalaisen väestön ikä ja sukupuolivakioituun kuolleisuuteen. SMR-luku on 9,05, ja se perustuu kirjallisuuteen (MacArthur ym. 2007). Käytännössä tämä tarkoittaa, että mikäli potilas on elossa viisi vuotta hoidon jälkeen hänen ikä- ja sukupuoli vakioitu kuolleisuutensa oletetaan noin 9-kertaiseksi normaaliväestöön verrattuna. Kuolleisuus viidennen seurantavuoden jälkeen oletettiin samaksi kaikissa hoitovaihtoehdoissa. Herkkyyssanalyysissä myyntiluvan haltija käytti SMR-lukuja kolmesta muusta lähteestä (Amstrong ym. 2016, Bhatia ym. 2005, Socie ym. 1999). Myyntiluvan haltija on pyytänyt SMR-lukuja koskevat tiedot salassa pidettäväksi (**liite 8**).

Yhteenvedo eri hoitovaihtoehtoja saaneiden potilaiden elossaolosta, joka perustuu edellä kuvattuun kaksi vaiheiseen ekstrapolointiin, on **kuviossa 10**.



Kuvio 10. *Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt arviot eri hoitovaihtoehtoja saaneiden potilaiden elossaolosta (OS, overall survival) 25 vuoden (300 kk) seurannassa. Arvio perustuu kliinisten kokeiden tuloksiin lyhyeltä aikaväliltä sekä näiden tulosten ekstrapolointiin pidemmälle aikavälille.*

Etenemismapaan elossaoloajan (EFS) ekstrapolointi

Kymriah-hoidon osalta EFS:n ekstrapolointi on toteutettu samoin periaattein kuin OS-datan ekstrapolointi. Kaplan-Meier dataan on sovitettu useita erilaisia funktioita ja näiden funktioiden painotetusta keskiarvosta on muodostettu lopullinen sovite. Vertailuhoitojen osalta tutkimuksissa ei ole raportoitu vastaavia EFS-estimaatteja, minkä takia EFS:n ekstrapolointi perustuu OS-dataan.

4.1.3 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Myyntiluvan haltija on hyödyntänyt kustannusvaikuttavuusanalyysissään aiemmin julkaistussa päätösanalyttisessä mallissa käytettyjä utiliteetti-arvoja (Kelly ym. 2015). Mallin EFS-tilassa keskimääräinen utiliteetti on 0,91 ja edenneessä taudissa 0,75. Herkkyyssanalyysissä myyntiluvan haltija käytti ELIANA-tutkimuksen EQ-5D-dataa (EFS-tilassa utiliteetti on 0,80 ja edenneessä taudissa 0,63).

Lisäksi myyntiluvan haltija on olettanut seuraavien tapahtumien vaikuttavan potilaan elämänlaatuun: Kymriah- ja vertailuhoitojen anto, hoitoa mahdollisesti seuraava kantasolusiirto, asteen 3 tai 4 CRS ja sellaiset tehohoitojaksot, jotka eivät liity CRS:n hoitoon. Myös iän vaikutus elämänlaatuun on huomioitu mallissa. Myyntiluvan haltija on pyytänyt utiliteetti-arvoja koskevat tiedot salassa pidettäväksi (**liite 8**).

4.1.4 Resurssien käyttö ja kustannukset

Esihoidon kustannukset

Kymriah-hoidon valmistus aloitetaan keräämällä potilaasta T-soluja leukafereesillä. Leukafereesin hinnaksi oletettiin 1 732 €⁴. Kylmäsäilytyksen hinnaksi on oletettu 500 €.

Potilat saavat ennen Kymriah-hoitoa lymfodepletiivisen solunsalpaajahoidon. ELIANA-tutkimukseen perustuen oletettiin, että:

- 94,7 % potilaista saa fludarabiinia ja syklofosfamidia (hoidon kesto 4 pv)
- 1,3 % potilaista saa sytarabiinia ja etoposidia (hoidon kesto 3 pv)
- lymfodepletiivisen hoidon saaneista potilaista 34,2 % sai hoidon avohoidossa ja 65,8 % potilaista sai hoidon sairaalassa (keskimäärin 14,0 sairaalapv/potilas).

⁴ HUS palveluhinnasto 2018 (leukafereesi lapsilla ja nuorilla)

Avohoidon annostelukustannukseksi oletettiin 363 €⁵ ja sairaalapäivän kustannukseksi 1 524 €/pv⁶.

Lääkehoidon/toimenpiteen kustannukset

Myyntiluvan haltija on käyttänyt lääkehoitojen kustannusten arvioinnissa annostusta, joka on esitetty **taulukossa 9**. Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 42 kg ja ihon pinta-ala 1,3 m². Arvio perustuu ELIANA-, ENSIGN- ja B2101J-tutkimusten yhdistettyyn aineistoon. Ihon pinta-ala on laskettu DuBois:n kaavalla (DuBois & DuBois 1916).

Kustannukset on laskettu käyttäen lääkkeiden tukkumyyntihintaa. Kymriah-hoidon hinta on 320 000 €. Se sisältää myös infuusion annon kustannukset. Muiden hoitovaihtoehtojen osalta infuusion annon hinnaksi on oletettu 363 €. Muut lääkekustannukset on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja edullisimman pakkausyhdistelmän mukaan. Arvioinnissa on oletettu, että ylijäävää osuutta annospakkauksesta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Lisäksi mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa ei huomioitu.

Lääkehoitoon liittyvän sairaalahoidon tarpeen osalta on tehty seuraavat oletukset:

- Kymriah-hoito: kaikki hoidon saaneet potilaat ovat sairaalahoidossa infuusion jälkeen (keskimäärin 25,9 pv/potilas) ja tarvitsevat myös tehohoitoa (keskimäärin 1,8 pv/potilas). Oletukset perustuvat ELIANA-, ENSIGN- ja B2101J-tutkimusten yhdistettyyn aineistoon.
- Klofarabiini-yhdistelmähoito: potilaat ovat sairaalahoidossa keskimäärin 28 päivää. Oletus perustuu kirjallisuuteen (Gaynon ym. 2006).
- Salvage-hoito: potilaat ovat sairaalahoidossa keskimäärin 21 päivää. Arvio perustuu kliinisen asiantuntijan (Iso-Britannia) näkemykseen.
- Blinatumomabi-hoito: potilaat ovat sairaalahoidossa keskimäärin 9,24 päivää. Arvio perustuu Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen (NICE) blinatumomabi-arvioinnissa (TA450) käyttämään aineistoon.

Sairaalapäivän kustannukseksi oletettiin 1 524 € ja tehohoitopäivän kustannukseksi 2 737 €⁷.

Kantasolusiirron kustannukseksi myyntiluvan haltija oletti 193 924 €⁸. Siirron jälkeisen seurannan oletettiin sisältävän ensimmäisenä vuonna kuusi ja toisena vuonna kolme yleisanestesiassa otettavaa luuydin näytettä (1, 2, 3, 6, 9, 12, 16, 20 ja 24 kk kuluttua siirrosta). Seurannan kustannusten laskenta perustui erikoissairaanhoidon yksikkökustannuksiin⁹. Ensimmäisen vuoden osalta kantasolusiirtoon liittyvän seurannan kustannuksiksi arvioitiin 68 460 € ja toisen vuoden osalta 34 230 €.

Haittojen hoidon kustannukset

Kustannusten arvioinnissa huomioitiin ne asteen 3 ja 4 haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli $\geq 5\%$ (**taulukko 12**). Kantasolusiirron osalta huomioitiin käänteishyljintäreaktiot¹⁰. Muiden haittojen hoidon oletettiin sisältyvän kantasolusiirtojakson hintaan.

⁵ Myyntiluvan haltijan arvioima annostelukustannus Kapiainen ym. 2014 perusteella.

⁶ Myyntiluvan haltija arvioima sairaalapäivän kustannus Kapiainen ym. 2014 perusteella.

⁷ Kapiainen ym. 2014 (taulukko 9, lasten tehohoidon yksikkökustannus).

⁸ Kapiainen ym. 2014 (DRG 481C, allogeeninen kantasolusiirto, lapsi).

⁹ Kapiainen ym. 2014 (DRG 405, akuutin leukemian konservatiivinen hoito, lapsi).

¹⁰ 11 % potilaista oletettiin saavan käänteishyljintäreaktion. Arvio perustuu CIBMTR-rekisterin tietoihin. Reaktioiden kustannukseksi oletettiin 1 667 €/kk kirjallisuuteen perustuen (Saito ym. 2008). Kustannukset huomioitiin 3. seurantavuoden alusta 5. seurantavuoden loppuun. Ensimmäisen kahden vuoden aikana kantasolusiirtoon liittyvien haittojen hoidon oletettiin sisältyvän seurannan kustannuksiin.

Taulukko 12. Esimerkkejä kustannusten arvioinnissa huomioituista haitoista, niiden ilmaantuvuusosuuksista sekä yksikkökustannuksista.

Asteen 3 tai 4 haitta	Kymriah-hoito	Klofarabiini-yhdistelmä	Salvage-hoito	€/ tapahtuma ^a
Sytokiinioireyhtymä	47 %	0	0	28 261
Hypofosfatemia	12 %	12 %	0	861
Lymfosyyttien määrän lasku	20 %	0	0	757
Akuutti munuaisen vaja-toiminta	0	8 %	0	704
Verensiirto, punasolut	0	0	90 %	694
Verihiutalesiirto	0	0	96 %	694
Kuumeinen neutropenia	36 %	60 %	44 %	566
Infektio	0	0	35 %	475
Septinen shokki	0	12 %	0	460
Anemia	15 %	64 %	0	317
Neutrofiilien määrän lasku	27 %	0	0	287

^a Kustannukset perustuvat Englannin NHS:n (National Health Service) hintoihin lukuun ottamatta sytokiinioireyhtymän hoitoa.

Kustannusten näkökulmasta sytokiinioireyhtymä on keskeinen haitta. Sen hoidon kustannukset on arvioitu ELIANA-tutkimuksen tietojen perusteella. Kustannusten arvioinnissa huomioitiin 1,2 tosilitsumabi annosta (lääkekustannus 835 €/annos, annostelukustannukset 363 €/anto) sekä 9,8 päivän tehohoitojakso (2 737 €/pv).

Kymriah-hoidon osalta huomioitiin lisäksi pidemmän aikavälin haittana B-solu aplasian hoito immunoglobuliinilla (i.v). B-solu aplasiaa hoidettiin kaikilta elossa olevilta potilailta, joiden tauti ei ole edennyt ja jotka eivät saaneet kantasolusiirtoa Kymriah-hoidon jälkeen. Analyysissä B-solu aplasia hoidettiin 73 % potilaista. Hoidon keskimääräinen kesto oli 11,4 kk (lääkekustannukset 1 155 €/kk, annostelukustannukset 363 €/kk).

Seurannan kustannukset

Kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta huomioitiin seurantakäynnin kustannus (342 €/käynti¹¹): Käyntien lukumäärän on oletettu liittyvän taudin tilaan seuraavasti:

- elossaoloaika ennen tapahtumaa: 12 käyntiä (1.vuosi), 4 käyntiä (2. vuosi), 2 käyntiä (> 3.vuosi)
- taudin eteneminen tai uusiutuminen: 6 käyntiä / vuosi.

Myöhemmän kantasolusiirron kustannus

Allogeenisen kantasolusiirron oletettiin saavan

- Kymriah-hoidon jälkeen 16,58 % potilaista
- klofarabiini-yhdistelmähoidon jälkeen 40,00 % potilaista
- Salvage-hoidon jälkeen 43,14 % potilaista
- Blinatumomabi-hoidon jälkeen 34,3 % potilaista
- kantasolusiirron jälkeen 0 % potilaista.

Oletukset perustuvat samoihin kliinisiin tutkimuksiin, joita on käytetty hoidon lopputulosten arvioinnissa (**taulukko 11**). Myöhemmän kantasolusiirron kustannusten arvioinnissa on huomioitu:

- Kantasolujen keräys: 45 640 €¹².
- Kantasolusiirto 193 925 €¹³. Kustannukseen oletettiin sisältyvän yleisanestesiassa otettava luuydinnäyte 1, 2, 3, 6, 9, 12 kk kuluttua siirrosta.

¹¹ Kapiainen ym. 2014 (DRG 9170, Pahanlaatuisen sairauden lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä).

¹² Kapiainen ym. 2014 (4 x DRG 405, akuutin leukemian konservatiivinen hoito, lapsi).

¹³ Kapiainen ym. 2014 (DRG 481C, allogeeninen kantasolusiirto, lapsi).

- Kolme yleisanestesiassa otettavaa luuydinnäytettä 16, 20 ja 24 kk kuluttua siirrosta, joiden kustannus on yhteensä 34 229 €¹⁴.

Terminaalihoidon kustannus

Terminaalihoidon kustannus (11 410 €¹⁵) huomioitiin kerran ennen potilaan kuolemaa. Kustannus perustuu erikoissairaanhoidon yksikkökustannuksiin.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan esittämät perusanalyysin tulokset on koottu **taulukkoon 13 ja 14**. Perusanalyysi on tehty diskonttaamalla sekä kustannukset että terveysvaikutukset 3 % korolla.

Kymriah-hoidon lisäkustannukset klofarabiini-yhdistelmähoitoon verrattuna ovat noin 270 000 euroa potilasta kohden. Kymriah-hoidolla saavutetaan keskimäärin 9 lisäelinvuotta ja 8 laatupainotettua lisäelinvuotta klofarabiini-hoitoon verrattuna. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 34 000 €/QALY. Diskonttaamaton ICER on 19 500 €/QALY.

Kustannusten osalta diskonttauksella ei ole suurta vaikutusta, koska merkittävä osa kustannuksista syntyy ensimmäisen vuoden kuluessa infuusiosta. Elinvuosiin ja laatupainotettuihin elinvuosiin diskonttauksella sen sijaan on suuri vaikutus erityisesti Kymriah-hoidon osalta, jossa osalla potilaista elin aika oletetaan lähes normaaliväestöä vastaavaksi.

Taulukko 13. Myyntiluvan haltijan perus- ja lisäanalyysien tulokset hoitovaihtoehtojen kustannuksista ja lopputuloksista. Taulukon tiedot on peitetty salassa pidettävänä myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

¹⁴ Kapiainen ym. 2014 (3 x DRG 405, akuutin leukemian konservatiivinen hoito, lapsi).

¹⁵ Myyntiluvan haltijan arvioima kustannus Englannin terveydenhuollon kustannusten perusteella (NHS ref cost).

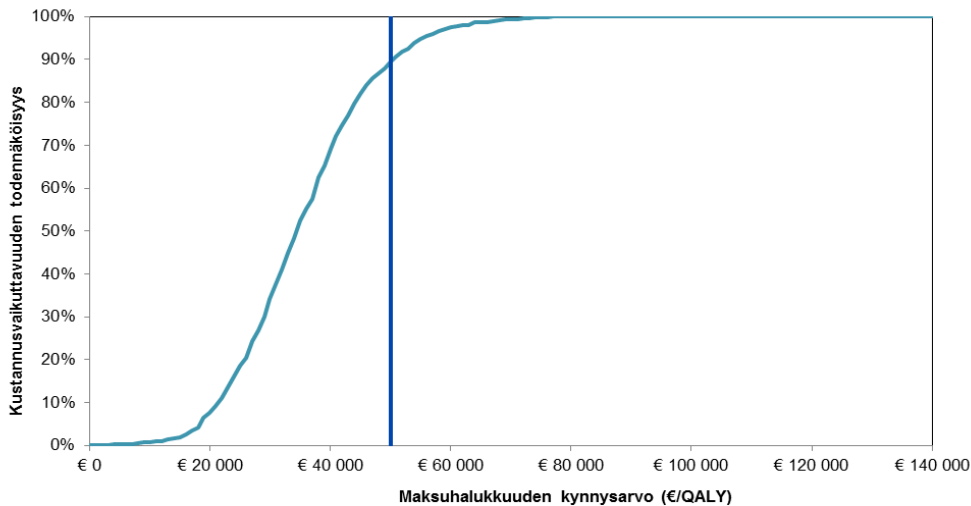
Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan perus- ja lisäanalyysien tulokset (diskonttokorko 3 %). Tulokset kuvaavat Kymriah-hoidon lisäkustannuksia ja lisähyötyjä verrattuna hoitovaihtoehtoihin. Taulukon tiedot on peitetty salassa pidettävänä myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysien tuloksia

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön sekä deterministisen että probabilistisen herkkyysanalyysin tuloksia. **Taulukossa 15** on kuvattu, miten yksittäiset muutokset myyntiluvan haltijan perusanalyysin parametreissa tai menetelmä ratkaisuisissa vaikuttavat analyysin tulokseen.

Taulukko 15. Tuloksia myyntiluvan haltijan esittämistä yksisuuntaisista herkkyysanalyysistä, jotka aiheuttivat vähintään 20 % muutoksen perusanalyysin inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER). Herkkyysanalyysissä on verrattu Kymriah-hoidon kustannuksia ja lopputuloksia klofarabiini-yhdistelmähoitoon. Taulukon tiedot on peitetty salassa pidettävänä myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Myyntiluvan haltija on tarkastellut kustannusvaikuttavuusanalyysin parametreihin liittyvää epävarmuutta myös probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty **kuviossa 11**.



Kuvio 11. *Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäikä (cost effectiveness acceptability curve, CEAC), joka kuvaa Kymriah-hoidon todennäköisyyttä olla klofarabiini-yhdistelmähoitoa kustannusvaikuttavampi hoitovaihtoehto maksuhaluuden kynnyksiarvon mukaan. Lähde: Myyntiluvan haltijan submitso.*

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan Fimealle toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin tekninen toteutus on asianmukainen ja sen menetelmät ja tulokset on raportoitu riittävällä tarkkuudella. Fimea tunnisti kuitenkin useita tekijöitä, jotka aiheuttavat epävarmuutta analyysin tuloksiin ja heikentävät analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa. Keskeisiä tällaisia tekijöitä ovat:

Kliininen näyttö perustuu pääosin yksihaaraisiin kliinisiin kokeisiin

Näyttö Kymriah-hoidon tehosta perustuu ELIANA-, ENSIGN- ja B2101J-tutkimusten yhdistettyyn aineistoon. Vastaavat tiedot vertailuhoitojen osalta ovat pienistä yksihaaraisista tutkimuksista tai potilaskohorteista. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä hoitovaihtoehtojen vertailu on tehty ns. naiivin epäsuoran vertailun ja kaltaistetun epäsuoran vertailun (MAIC, matching-adjusted indirect comparison) avulla. Näiden tulokset ovat samansuuntaiset.

Vertailun kohteena olevat tutkimukset eroavat toisistaan muun muassa tutkimusväestöjen ja tutkimusten toteutuksen osalta. Sekä naiivin että kaltaistetun (MAIC) epäsuoran vertailun näytön aste on matala, ja niihin perustuvat arviot Kymriah-hoidon vaikutuksen suuruudesta hoitovaihtoehtoihin verrattuna ovat Fimean näkemyksen mukaan hyvin epävarmoja. Fimean arvon mukaan vertailuhoitoja koskevista tutkimuksista ei ole käytettävissä riittävästi sellaisia tietoja, jotka mahdollistaisivat tutkimusväestöjen välisten erojen huomioimisen epäsuorassa vertailussa. Se on kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeinen ongelma, joka rajoittaa analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

Kliinisten kokeiden seuranta-aika on lyhyt

Toinen kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeinen rajoitus on, että tutkimusnäyttö Kymriah-hoidon ja hoitovaihtoehtojen vaikutuksista on lyhyeltä seuranta-ajalta (esim. ELIANA-tutkimuksen seuranta-ajan mediaani on 17,6 kk, analyysi 31.12.2017). Mallissa hoitojen vaikutuksia ja kustannuksia tarkastellaan potilaiden koko elinajan kuluessa.

Vaikka tilanne on tyypillinen uusien lääkehoitojen kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa, on syytä korostaa, että potilaiden elossaoloon ja taudin uusiutumiseen liittyen on tehty hyvin voimakkaita ja kauaskantoisia oletuksia. Tehdyillä ratkaisulla ja oletuksilla on merkittävä vaikutus analyysin tuloksiin.

Myyntiluvan haltijan analyysissään tekemät ratkaisut ovat teknisesti asianmukaisia. Siitä huolimatta potilaiden elinaikaa ja laatuainotettua elinaikaa (QALY) koskeviin tuloksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Myyntiluvan haltijan analyysissä tekemät, hoidon vaikutuksiin liittyvät menetelmäratkaisut ja oletukset johtavat siihen, että noin 41 % mallinnetuista potilaista on elossa viiden vuoden ja 40 % kymmenen vuoden kuluttua Kymriah-hoidosta. Tulos johtuu keskeisesti siitä, että yli viiden vuoden kuluttua hoidosta elossa olevien potilaiden kuolleisuus on pitkään hyvin alhainen huolimatta SMR-luvulla tehdystä korjauksesta. Näin nuorilla potilailla normaalikuolleisuus on erittäin vähäistä. Mikäli tästä oletuksesta luovutaan, niin se johtaa valitusta ekstrapolointifunktiosta riippuen lähes aina suurempaan ICER-tulokseen.

Kliinisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan, mikäli tauti uusiutuu, se tapahtuu useimmiten kahden vuoden kuluessa hoidosta.

Hoitovaihtoehdot

Arvioinnissa mukana olleiden kliinisten asiantuntijoiden mukaan hoitoresitentti tai uusiutunut B-solulinjan ALL:n hoito räätälöidään aina tapauskohtaisesti. Hoidon valintaan vaikuttavat muun muassa potilaan saamat aiemmat hoidot, niillä saavutettu vaste ja haittavaikutukset.

Kymriah-hoito tarkoitettu potilaille, jonka ennuste on nykyhoidolla huono. Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto potilaille, jotka soveltuisivat Kymriah-hoittoon, on allogeeninen kantasolusiirto ja sitä edeltävä siltahoito esimerkiksi klofarabiini-yhdistelmähoitolla.

Kantasolusiirtoa ei kuitenkaan voida tehdä kaikille potilaille. Sen takia myyntiluvan haltijan lisäanalyysinä esittämä vertailu kantasolusiirtoon ei ole suoraan sellaisenaan tarkoituksenmukainen. Esimerkiksi klofarabiini-yhdistelmähoiton jälkeen on oletettu, että 40 % potilaista saa siirron. ELIANA-tutkimuksessa 61 % potilaista oli saanut aiemman kantasolusiirron. Ensimmäisen siirron jälkeen toista luovuttajaa ja siirrettä voi olla vaikea löytää. Lisäksi kliinisten asiantuntijoiden mukaan nuorille aikuisille ei yleensä tehdä toista kantasolusiirtoa, koska sen tulokset on todettu huonoksi.

Kantasolusiirron kustannus

Kantasolusiirtojakson kustannuksissa on huomattavaa potilaskohtaista vaihtelua. Helsingin yliopistollisesta sairaalasta (HUS, lasten veri- ja syöpätaudit ja kantasolusiirrot) pyydetyn lausunnon mukaan siirre maksaa lähtömaasta riippuen 20 000–30 000 € sisältäen kuriirin kulut. Varsinaisen siirtojakson kulut voivat vaihdella huomattavasti, riippuen mahdollisista komplikaatioista. Arvion mukaan yksittäisen potilaan hoito maksaisi noin 180 000 €. Komplisoidummassa jaksossa kustannus voi olla 250 000 € tai tätäkin suurempi. Lisäksi potilaan esitutkimukset ja HLA-typitys sekä luovuttajan testaus maksavat noin 10 000 € (Mervi Taskinen, tiedonanto 28.11.2018)

Näiden tietojen perusteella myyntiluvan haltijan arvio kantasolusiirron kustannuksista on oikeaa suuruusluokkaa. Siirron jälkeisen seurannan kustannukset sen sijaan voivat olla ylimoitettuja. Kliinisten asiantuntijoiden mukaan kontrollikäynti (luuydinnyyte, jäännöstauti, kimerismitutkimus) on 1, 3, 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua siirrosta. Yhden kontrollikäynnin hinnaksi kliiniset asiantuntijat arvioivat 3 000 €.

Myöhempiin kantasolusiirtoihin liittyvät oletukset

Oletus myöhemmän kantasolusiirron saavien potilaiden määrästä vaikuttaa hoitojen odotettuihin kustannuksiin. Mikäli suurempi osa kuin noin 17 % Kymriah-hoidon saaneista potilaista saa vielä myöhemmän kantasolusiirron, voivat potilaskohtaiset hoidon kokonaiskustannukset kasvaa huomattavasti. Sen takia on syytä painottaa, että analyysissä käytettyyn oletukseen myöhempien kantasolusiirtojen tarpeesta liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Kymriah-hoidon hinta

Kustannusvaikuttavuusanalyysi on tehty käyttäen Kymriah-hoidon verotonta tukkuhintaa. Sairaalan mahdollisesti saamalla hinnanalenuksilla ja hoidon hallittuun käyttöönottoon liittyvillä sopimuksilla (mikäli niitä tehdään) on keskeinen vaikutus kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputuloksiin. Fimean lisäanalyysissä on raportoitu kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia hinnanalenuksen funktiona, mistä saa käsityksen Kymriah-hoidon hinnan vaikutuksesta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

4.4 Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta

4.4.1 Fimean perusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametrejä ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 16**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 16. *Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyyseissä käytettyjen yksikkökustannusten ja taustaoletusten erot.*

	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
Kuolleisuus 5. seuranta-vuoden jälkeen	SMR-luku (MacArthur ym. 2007)	SMR-luku (Amstrong ym. 2016)
Kantasolusiirron jälkeisen seurannan kustannus	Seuranta: ensimmäisen vuoden osalta kuuluu siirron hintaan. Toisen vuoden osalta 34 230 €.	Seuranta ^a : ensimmäisen vuoden osalta 12 000 € ja toisen vuoden osalta 3 000€.
B-solu aplasian hoito	73 % potilaista saa IVIG-hoidon Hoidon kesto: 11,4 kk	IVIG-hoidon kustannukset huomioidaan 5. seurantavuoden loppuun saakka (oletus, kliiniset asiantuntijat). IVIG-hoito annetaan potilaille, joiden tauti ei etene ja joille ei tehdä myöhempiä kantasolusiirtoa.
Lymfodepletiivinen hoito	65,8 % hoidetuista potilaista sai hoidon sairaalassa keskimäärin 14,0 sairaalav/potilas;	100 % potilaista sai hoidon sairaalassa, keskimäärin 7 sairaalav/potilas (oletus, kliiniset asiantuntijat)
Utiliteetti	Kelly ym. 2015 EFS-tilassa: 0,91 Edenneessä taudissa: 0,75	ELIANA-tutkimus EFS-tilassa: 0,79 Edenneessä taudissa: 0,64

IVIG = immunoglobuliini-valmiste, suoneen.

^aKontrolli 1, 3, 6, 12, 24 kk kuluttua siirrosta (luuydinnäyte, jäännöstauti, kimerismitutkimus). Yhden kontrollin hinnaksi oletettiin 3 000 € perustuen kliinisten asiantuntijoiden arvioon.

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 17 ja 18**. Fimean arvion mukaan Kymriah-hoidon ICER on noin 45 200 €/QALY klofarabiini-yhdistelmähoitoon verrattuna.

Taulukko 17. Fimean perusanalyysin tulokset hoitovaihtoehtojen kustannuksista ja lopputuloksista.

	Kymriah- hoito	Klofarabiini- yhdistelmä- hoito	Salvage- hoito	Blina- tumomabi- hoito	Allogeeninen kantasolu- siirto
Kustannukset, €(diskonttokorko 3 %)					
Esihoito	13 213	-	-	-	45 640
Lääke/toimenpide	2 542	-	-	-	-
Annostelu	-	-	-	-	-
Sairaalahoido	10 671	-	-	-	-
Lääkehoito	364 278	76 331	38 736	142 182	213 454
Lääke/toimenpide	320 000	33 647	1 895	116 642	
Annostelu	-	-	4 828	11 450	
Sairaalahoido	44 278	42 684	32 013	14 090	
Haittavaikutusten hoito	50 047	1 801	2 863	2 202	
Seuranta	10 775	1 926	983	2 491	-
Myöhempi kantasolusiirto	42 208	101 826	109 812	87 279	-
Osuus potilaista, jotka saivat myöhemmän kantasolusiirron	16,58 %	40,0 %	43,14 %	34,29 %	0 %
Terminaalihoido	8 101	10 887	11 255	10 735	9 586
Kustannukset yhteensä	488 622	192 771	163 649	244 890	268 680
Vaikuttavuus					
Elinvuodet (diskontto 3 %)	10,27	1,83	0,84	2,36	5,82
Elinvuodet (diskontto 0 %)	17,29	2,65	1,05	3,47	9,54
QALYt (diskontto 3 %)	7,62	1,07	0,34	1,48	3,82
QALYt (diskontto 0 %)	12,77	1,65	0,49	2,27	6,55

QALY = laatu-painotettu elinvuosi.

Taulukko 18. Fimean perusanalyysin inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Tulokset kuvaavat Kymriah-hoidon lisäkustannuksia ja lisähyötyjä verrattuna hoitovaihtoehtoihin.

	Klofarabiini-yhdistelmähoito	Salvage-hoito	Blinatumomabi-hoito	Kantasolusiirto
Diskonttokorko 3 %				
Lisäkustannukset (€)	295 851	324 973	243 732	219 942
Lisäelinvuodet (LYG)	8,43	9,43	7,91	4,45
Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	6,55	7,27	6,13	3,79
ICER (€/LYG)	35 083	34 476	30 826	49 454
ICER (€/QALY)	45 191	44 690	39 734	58 005
Diskonttokorko 0 %				
Lisäkustannukset (€)	305 052	334 969	252 614	226 672
Lisäelinvuodet (LYG)	14,63	16,24	13,82	7,75
Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	11,13	12,28	10,50	6,22
ICER (€/LYG)	20 845	20 632	18 285	29 264
ICER (€/QALY)	27 419	27 270	24 055	36 431

ICER = Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde

4.4.2 Fimean herkkyyshanalyysit

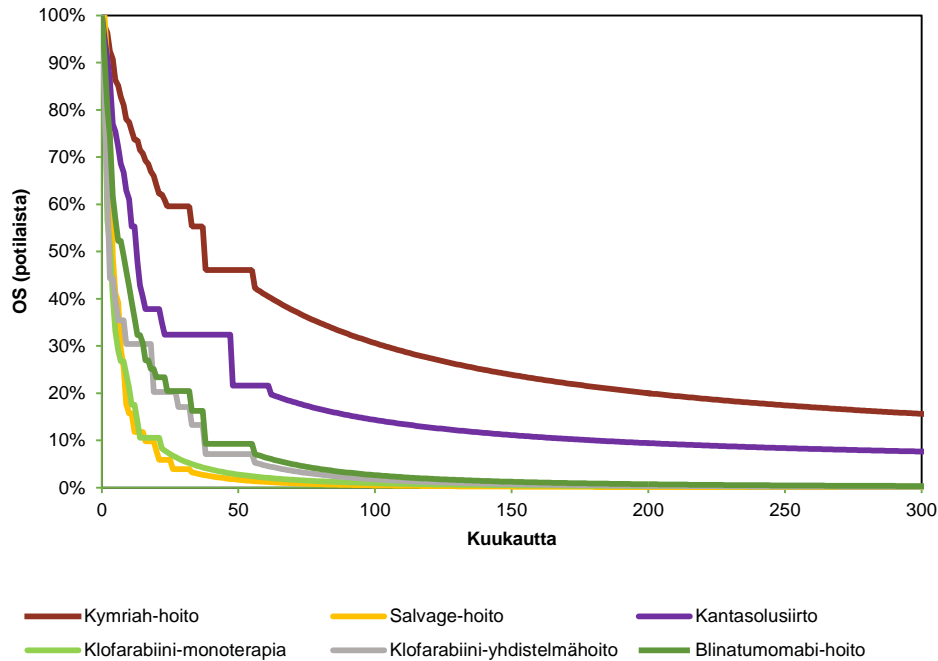
Oletukset ja menetelmäratkaisut, jotka liittyvät hoitojen lopputulosten mallintamiseen pitkällä aikavälillä ja kantasolusiirron tarpeeseen hoidon jälkeen, vaikuttavat merkittävästi arvioon Kymriah-hoidon kustannusvaikuttavuudesta. **Taulukossa 19** on kuvattu, miten yksittäiset muutokset mallin parametreissa tai menetelmäratkaisuissa vaikuttavat Fimean perusanalyysin tuloksiin.

Taulukko 19. Fimean perusanalyysiin tehtyjen yksisuuntaisten herkkyyshanalyysien tulokset. Herkkyyshanalyysissä on verrattu Kymriah-hoidon kustannuksia ja lopputuloksia klofarabiini-yhdistelmähoitoon.

	Fimean perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi	Herkkyyshanalyysin ICER (€/QALY)
Aikahorisontti	Elinikä	20 vuotta	66 530
Kuolleisuus 5. seurantavuoden jälkeen	SMR-luvulla korjattu kuolleisuus	Useiden funktioiden painotettu sovite	61 812
Parametrinen funktio, johon hoidon vaikutusten ekstrapolointi perustuu (5.seurantavuoteen saakka)	Useiden funktioiden painotettu sovite	Eksponenttifunktio	55 356
Kantasolusiirto klofarabiini-yhdistelmähoitoon jälkeen	40 % potilaista	21–59 % potilaista	53 426–37 225
Kantasolusiirto Kymriah-hoidon jälkeen	16,6 % potilaista	10 - 40 % potilaista	42 861–53 707
Kantasolusiirron hinta	Kantasolujen keräys: 45 640 € Kantasolusiirto: 193 925 €	90 000 € (TYKS palveluhinnasto)	50 542
Kymriah-hoidon hinta	320 000 €	Alennus: 5 - 25 %	42 747–32 971

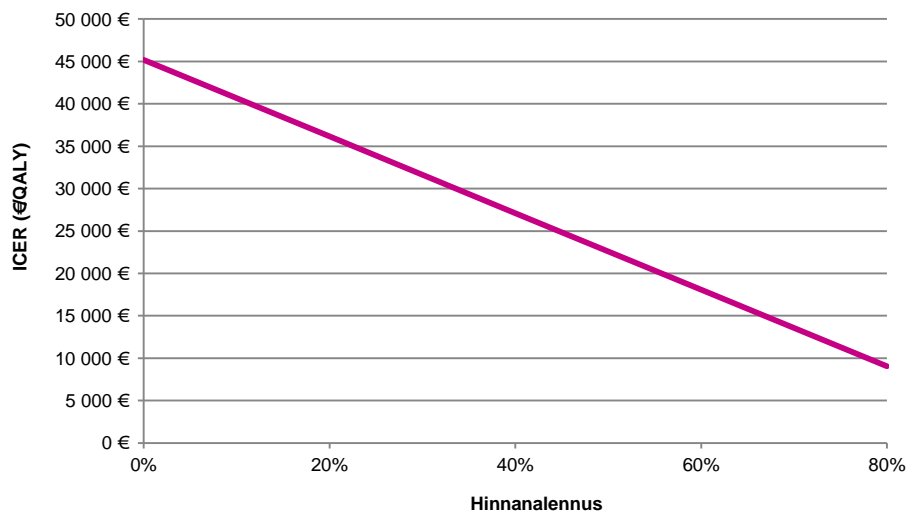
ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde.

Myyntiluvan haltijan ja Fimean perusanalyysissä, kokonaiselossaoloaika on mallinnettu viidennen seurantavuoden jälkeen SMR-luvuilla korjatuilla normaaliväestön kuolleisuusluvuilla. Käytännössä tämä tarkoittaa, että viisi vuotta infuusion jälkeen elossa olevilla potilailla kuolleisuus vastaa jokseenkin normaaliväestöä. Mallinnuksen perusteella noin 41 % Kymriah-hoidon saaneista potilaista on elossa viiden vuoden ja 40 % kymmenen vuoden kuluttua infuusiosta (**kuvio 10**). Mikäli ekstrapolointia jatketaan normaalisti ilman tätä oletusta käyttäen useiden parametrinen funktioiden painotettua sovitetta, noin 41 % Kymriah-hoidon saaneista potilaista on elossa viiden vuoden ja 27 % kymmenen vuoden kuluttua infuusiosta (**kuvio 12**). Tällöin Kymriah-hoidon ICER on noin 61 800 €/QALY klofarabiini-yhdistelmähoitoon verrattuna. Lisäksi elossa olevien potilaiden osuus riippuu käytetystä ekstrapolointifunktiosta (ks. **taulukko 19**, parametrinen funktio, johon ekstrapolointi perustuu).



Kuvio 12. Herkkyyksianalyysissä käytetyt arviot eri hoitovaihtoehtoja saaneiden potilaiden elossaolosta (OS, overall survival) 25 vuoden (300 kk) seurannassa. Arvio perustuu kliinisten kokeiden tuloksiin lyhyeltä aikaväliltä sekä näiden näiden tulosten ekstrapolointiin pidemmälle aikavälille parametrisen funktioiden sovituksen avulla.

Myyntiluvan haltijan ja Fimean perusanalyysi on tehty Kymriah-hoidon tukkumyyntihinnalla. Mahdollisten alennusten vaikutusta Kymriah-hoidon kustannusvaikuttavuuteen on havainnollistettu **kuviossa 13**.



Kuvio 13. Kymriah-hoidon hinnanalennuksen vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER, Kymriah-hoito vs. klofarabiini-yhdistelmähoito).

4.5 Pohdinta

Kymriah-hoidon kustannusvaikuttavuus riippuu valmisteen hinnan lisäksi ensisijaisesti hoitojen lopputuloksista ja turvallisuudesta pitkällä aikavälillä. Koska pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä, tehdään kustannusvaikuttavuusanalysissä hyvin voimakkaita ja kauaskantoisia oletuksia. Se aiheuttaa epävarmuutta analyysin tuloksiin ja heikentävät analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

Fimean arvion mukaan yksi Kymriah-hoidolla saavutettu QALY maksaa 45 200 € klofarabiini-yhdistelmähoitoon verrattuna. Arvio perustuu Kymriah-hoidon listahintaan ja oletukseen, että noin 40 % potilaista on elossa viiden ja myös kymmenen vuoden kuluttua infuusiosta. Mikäli potilaiden ennuste on merkittävästi tätä huonompi, myös hoidon lisäkustannusten suhde lisähyötyihin (ICER) on suurempi. Skenaarioanalysissä, jossa noin 40 % potilaista oli elossa viiden vuoden ja 27 % potilaista kymmenen vuoden kuluttua Kymriah-hoidosta, ICER oli 61 800 €/QALY.

5 BUDJETTIVAIKUTUS

Potilaskohtaiset hoidon kustannukset ja budjettivaikutus on laskettu Fimean toimesta. Laskelmassa on hyödynnetty myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaa kustannusvaikuttavuusanalyysiä (luku 4).

Kymriah-hoidon kustannuksia verrataan kolmeen vaihtoehtoiseen hoitoon, jotka on kuvattu luvussa 4 (taulukko 9). Kustannukset ja budjettivaikutus on arvioitu ainoastaan hoidon aloitusta seuraavan vuoden ajalta. Luvussa 4 (kustannusvaikuttavuus) tarkastellaan kustannuksia ja hoidon lopputuloksia potilaiden eliniän aikana.

5.1 Hoidon kustannukset

Vertailtavien hoitovaihtoehtojen kustannukset on esitetty taulukossa 20. Kustannusten arvioinnissa käytettyjä lähestymistapoja on kuvattu luvuissa 4.1 (Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi) Kaikki kustannukset on muutettu vuoden 2018 rahaksi kuluttajahintaindeksin avulla.

Taulukko 20. *Hoitovaihtoehtojen keskimääräiset ensimmäisen hoitovuoden kustannukset potilasta kohden.*

	Kymriah-hoito	Klofarabiini-yhdistelmähoito	Salvage-hoito	Blinatumomabi-hoito
Esihoito	13 213 €	- €	- €	- €
Lääkekustannus / toimenpide	2 542 €	- €	- €	- €
Sairaalahoido	10 671 €	- €	- €	- €
Lääkehoito	364 278 €	76 331 €	38 736 €	142 182 €
Lääke	320 000 €	33 647 €	1 895 €	116 642 €
Annostelu	- €	- €	4 828 €	11 450 €
Sairaalahoido	44 278 €	42 684 €	32 013 €	14 090 €
Seurannan kustannukset 1. vuoden aikana	2 588 €	536 €	533 €	784 €
Haittavaikutusten hoito	24 600 €	1 801 €	2 863 €	2 202 €
Myöhempi kantasolusiirto	41 710 €	100 626 €	108 518 €	86 250 €
Terminaalihoidon kustannus	7 101 €	9 676 €	10 515 €	9 165 €
Kustannukset yhteensä	453 490 €	188 970 €	161 165 €	240 583 €

Kustannusten laskenta taulukossa 20 vastaa Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyä lähestymistapaa lukuun ottamatta sitä, että kustannukset on huomioitu vain hoidon aloitusta seuraavan vuoden ajalta.

5.2 Kymriah-hoidon budjettivaikutus

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 4–8 Kymriah-hoitoon soveltuvaa hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solulinjan ALL:a sairastavaa potilasta. Arvio perustuu seuraaviin tietoihin:

- Vuonna 2015 diagnosoitiin 84 uutta ALL-tapausta. Pohjoismaisen aineiston perusteella noin 8 % diagnosoiduista ALL-potilasta saa 2. relapsin (Saarinen-Pihkala ym. 2006).
- Vuonna 2016 Suomessa raportoitiin 25 ALL:n aiheuttamaa kuolemaa (Suomen syöpärekisteri 2018).

Myös kliinisten asiantuntijoiden arvion mukaan hoitoon soveltuvia ALL-potilaita voisi olla 4–8 vuodessa. Arvioon liittyy kuitenkin paljon epävarmuutta. Myyntiluvan haltijan näkemyksen

mukaan 1–3 ALL-potilasta vuodessa voisi saada Kymriah-hoitoa. **Taulukossa 21** on kuvattu hoidon budjettivaikutuksia verrattuna klofarabiini-yhdistelmähoitoon.

Taulukko 21. *Kymriah-hoidon budjettivaikutus erilaisilla potilasmäärillä.*

Hoidettujen potilaiden lukumäärä	Kymriah-hoidon kustannus	Klofarabiini-yhdistelmähoitoon kustannus	Erotus (budjettivaikutus)
1	450 000	190 000	260 000
3	1 350 000	570 000	780 000
5	2 260 000	940 000	1 320 000
8	3 610 000	1 510 000	2 100 000
10	4 520 000	1 890 000	2 630 000

Mikäli viisi potilasta saa Kymriah-hoidon, vuosittaiset kustannukset olisivat noin 2,3 miljoonaa euroa. Vastaavan potilasmäärän hoitaminen maksaisi klofarabiini-yhdistelmähoitolla noin 940 000 € olettaen, että 40 % potilaista saisi allogeenisen kantasolusiirron hoidon jälkeen. Viiden potilaan Kymriah-hoidon budjettivaikutus olisi siis noin 1,3 miljoonaa euroa vuodessa.

5.3 Pohdinta

Kymriah-hoidon kustannukset ovat huomattavan korkeat, keskimäärin noin 450 000 €/potilas ensimmäisen vuoden aikana. Lääkekustannusten osuus kustannuksista on noin 70 %.

Kustannusten ja budjettivaikutusten arviointiin liittyy epävarmuustekijöitä. Keskeisiä tekijöitä, jotka voivat muuttaa hoidon kustannuksia ja budjettivaikutuksia ovat: mahdollinen alennus Kymriah-hoidon hinnasta, hoidettavien potilaiden lukumäärä ja myöhempien kantasolusiirtojen tarve.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Kymriah-hoidolla on saavutettu merkittävän hyviä hoitotuloksia potilasryhmässä, jonka enuste on huono ja jolle on vähän hoitovaihtoehtoja. ELIANA-tutkimuksessa 60 % infuusion saaneista potilaista saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista (CRi). Hoidon saaneista potilaista 76 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua infuusiosta. Tulosten hoidollisen arvon määrittämistä rajoittaa se, ettei Kymriah-hoitoa ole verrattu sen hoitovaihtoehtoihin kliinisessä kokeessa. Lisäksi tutkimusten seuranta-aika on lyhyt.

Kymriah-hoidon korkeasta hinnasta huolimatta, sen kustannukset vaikuttavat kohtuulliselta saavutettuihin hyötyihin nähden tässä käyttöaiheessa. Mikäli noin 40 % potilaista on elossa viiden ja myös kymmenen vuoden kuluttua infuusiosta, Fimean arvion mukaan, yksi Kymriah-hoidolla saavutettu QALY maksaa 45 200 € klofarabiini-yhdistelmähoitoon verrattuna. Koska hoidon pitkäaikavälin vaikutuksia ei tiedetä, liittyy arvioon merkittävää epävarmuutta. Epävarmuudesta johtuen, kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten hyödynnettävyys hoidon kustannusten kohtuullisuuden arvioinnissa on rajallinen. Kymriah-hoidolla on lisäksi muita käyttöaiheita, joihin edellä mainittuja tuloksia ei voida soveltaa.

Kalliiden hoitojen kohdalla on huomioitava, että hoitoa voidaan pitää kustannusvaikuttavana mutta sen budjettivaikutus voi kuitenkin ylittää maksajatahon taloudelliset mahdollisuudet. Näin korkea hinta voi tulla esteeksi uuden hoidon saatavuudelle. Tässä käyttöaiheessa potilaita on kuitenkin vähän, mikä rajoittaa budjettivaikutusta. Fimean arvion mukaan Kymriah-hoidon voisi saada 4–8 hoitoresistenttiä tai uusiutunutta B-solulinjan ALL:a sairastavaa potilasta vuosittain. Yhden potilaan hoidon kokonaiskustannus on arviolta noin 450 000 € hoidon aloitusta seuraavan vuoden aikana. Kymriah-valmisteen hinta (320 000 €) on noin 70 % kokonaiskustannuksesta.

Kymriah-hoidon pitkän aikavälin kliiniseen vaikuttavuuteen, turvallisuuteen ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy huomattavaa epävarmuutta. Mikäli Kymriah-hoidon hintaa ei pidetä edellä kuvatusta epävarmuudesta johtuen kohtuullisena, mahdollisen käyttöönoton yhteydessä voisi olla tarkoituksenmukaista tehdä hallitun käyttöön oton (riskinjako) sopimus. Sopimukseen voisi liittyä yksinkertainen hinnanalennus. Toisaalta CAR-T-hoitojen hankinnassa voisi olla tarkoituksenmukaista harkita hoidon lopputulokseen perustuvaa sopimusta. Esimerkki tällaisesta sopimuksesta on palautusmenettely, jossa myyntiluvan haltija palauttaa sairaalalle maksun niiden potilaiden osalta, jotka eivät saavuta sovittua tavoitetta. Tavoite voisi olla esimerkiksi remission saavuttaminen kolmen kuukauden kuluessa infuusiosta. ELIANA-tutkimuksessa kokonaisremissioaste (CR + CRi) oli 81 %.

- Al Malki MM, Aldoss I, Stiller T, ym. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(9):519–522.
- Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, ym. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2016;374(9):833–842.
- Bhatia S, Robison LL, Francisco L, ym. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005;105(11):4215–4222.
- Bondarenko SN, Olga S, Slesarchuk, E, ym. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cellular Therapy and Transplantation* 2016;2:12–20.
- Chessells JM, Veys P, Kempski H, ym. Longterm follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;123:396–405
- Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018;34(3):435–440.
- Direktiivi 2001/83/EY. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fi.pdf
- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916;17:863–71.
- EPAR-yhteenveto (EMA/485563/2018), tisagenlekleuseeli (Kymriah) julkaistu 28.06.2018. www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf
- Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, ym. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med* 2017;45(2):e124–e131.
- Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, ym. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3150–3156.
- HUS palveluhinnasto 2018. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (HUS): Palveluhinnasto 2018. Sisältää osan 1 Tuoteperusteiset hinnat ja osan 2 suoriteperusteiset hinnat. www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202018.pdf
- Hijji N, Thomson B, Isakoff MS, ym. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(23):6043–9.
- Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, ym. Hematopoietic stem cell transplantation following unsuccessful salvage treatment for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(4):674–679.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. ICER 23.03. 2018 https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf
- Jahnukainen K, Kanerva J, Taskinen M, ym. Lasten leukemiat ja myelodysplastiset oireytymät. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolaonen E-R, toim. Veritaudit. Helsinki: Duodecim 2015, s. 590–603.
- Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, ym. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1917–23.
- Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveys- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveys- ja hyvinvoinnin laitos 2014. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK. Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: the thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2015;62(5):790–797.
- Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, ym. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 2010;115:3437–46.

Lohi, O, Kanerva, J, Taskinen, M, ym. Lapsuusiän leukemia. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2013;129(9):939–46. www.terveyskirjasto.fi/xmedia/duo/duo10958.pdf

MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, ym. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatric blood & cancer* 2007;48(4):460–467.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, ym. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507–17. Erratum in: *N Engl J Med* 2016;374(10):998.

Maude SL, Grupp SA, Mody R, ym. An updated analysis of tisagenlecleucel in pediatric/young adult patients with relapsed/refractory (r/r) b-cell acute lymphoblastic leukemia (b-all) in a us multicenter clinical trial (Ensign). EHA Learning Center. Maude S. Jun 15, 2018b; 214670 (konferenssi posterisitys).

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, ym. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018a;378(5):439–448.

Maude SL, Pulsipher MA, Boyer MW, ym. Efficacy and Safety of CTL019 in the First US Phase II Multicenter Trial in Pediatric Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of an Interim Analysis. *Blood* 2016;128(22):2801.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia [siteerattu: 7.11.2018]. www.nice.org.uk/guidance/ta450

NICE equality impact assessment 2018. Technology appraisals: Scoping. Equality impact assessment for the proposed single technology appraisal of tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in paediatric and young adults aged 3 to 25 years [ID1167] Issue date: 3/2018. www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10270/documents/equality-impact-assessment-scoping

NOPHO ALL-2008. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). NOPHO –ALL 2008. Final protocol version 3a. Treatment Protocol for Children (1.0 - 17.9 years of age) and young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia. http://data.stolav.no/eqspublic/pasientforlop/docs/doc_32989/attachments/protokoll%20NOPHO%202008%20version%20nov%202012.pdf

O'Connor D, Sibson K, Caswell M, ym. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;154(4):482–485.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:4.

Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018. 15.5.2018. Patient Registries Initiative. EMA/204454/2018. Pharmacovigilance and Epidemiology Department Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf

Roux C, Tifratene K, Socié G, ym. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):678–682.

Saارين-Pihkala, UM, Heilmann C, Winiarski J, ym. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 2006;24,5750–62.

von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, ym. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381–4389.

von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, ym. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90-97.

Socié G, Stone JV, Wingard JR, ym. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1999;341(1):14–21.

Suomen syöpärekisteri [haettu 13.8.2018]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

TYKS palveluhinnasto 2018. Palveluhinnasto. Tyks toimialueet 1–9 sekä palvelualueet 1–2. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri 2018.

Valmisteyhteenveto, blinatumomabi, (Blincyto®). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx_133349_fi.pdf

Valmisteyhteenveto, fludarabiini, (Fludara®). www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/valmisteyhteenvedet/laakkeet

Valmisteyhteenveto, imatinibi (Glivec®) [päivitetty 31.07.2018]. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000406/human_med_000808.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Valmisteyhteenveto, Inotutsumabi-otsogamisiini (Besponsa®). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170629138094/anx_138094_fi.pdf

Valmisteyhteenveto, klofarabiini (Evoltra®) [päivitetty 08.03.2018].
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000613/human_med_000773.jsp&mid=W00b01ac058001d124

Valmisteyhteenveto, tisagenlekleuseeli (Kymriah) http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823142108/anx_142108_fi.pdf

Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature review: health-related quality of life measurement in pediatric oncology: hearing the voices of the children. *J Pediatr Psychol* 2007;32(9):1151–63.

LIITE 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista.

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 20.11.2018
Englanti & Wales (NICE)	Suosittellaan hoitovaihtoehtoksi alle 25-vuotiaiden potilaiden hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoitoon osana Cancer Drug Fund (CDF) -järjestelyä ja hallitun käyttöönoton sopimusta. NICE voi suositella lääkkeen käyttöä osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa tilanteissa, joissa hoidolla arvioidaan olevan uskottavaa potentiaali rutiinimaiseen käyttöön. Hoidon klinisiin vaikutuksiin tai kustannusvaikutavuuteen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana kliinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollossa.
Kanada (CADTH)	Arviointi käynnissä
Ruotsi (Janusinfo)	Arviointi käynnissä
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä, alkanut 11.6.2018
Tanska (Medicinrådet)	Myyntiluvan haltijan hakemusta ei ole vastaanotettu
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi on valmistunut 19.10.2018 Lopputulokset: HTA arviointia suositellaan
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Ranska (HAS)	Ei tietoa
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa
Skotlanti (SMC)	Q1/2019

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

Lähteet

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged 3 to 25 years [ID1167] [siteerattu: 7.11.2018]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10270>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tisagenlecleucel (Kymriah) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma [siteerattu 7.11.2018]. <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma>

Janusinfo. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 7.11.2018]. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Beslut-om-nationell-samverkan/Lakemedel-som-omfattas-av-nationell-samverkan/>

Nye Metoder. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 7.11.2018]. <https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah>

Medicinrådet. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 7.11.2018]. <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/tisagenlecleucel-kymriah>

AEMPS [siteerattu 7.11.2018], <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

NCPE [siteerattu 7.11.2018]. <http://www.ncpe.ie/category/drugs/t/page/2/>

AIFA [siteerattu 7.11.2018]. <http://www.aifa.gov.it/content/archivio-comunicati>

HAS [siteerattu 7.11.2018]. [https://www.has-](https://www.has-san-)

te.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858&FACET_TYPE=opinions%2Fgenerated.AVISMedicament

IQWiG [siteerattu 7.11.2018]. <https://www.iqwig.de/>

SMC [siteerattu 7.11.2018].
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory

LIITE 2. Kirjallisuushaun kuvaus

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa Kymriah-hoidon tehoa tai turvallisuutta on tutkittu lasten tai nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

1. Tutkimuksen kohteena on Kymriah-hoito
2. Tutkimuksen vertailuhoito voi olla mikä tahansa. Myös yksihaaraiset tutkimukset otetaan mukaan katsaukseen.
3. Lasten ja nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoito.
4. Tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselossaoloaika (OS), elinaika ennen tapahtumaa (EFS), elinaika ennen taudin uusiutumista (RFS), remissio-osuus (ORR), terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) tai haitat.
5. faasin I/II, II tai III -tutkimus.

Poissulkukriteerit:

1. Niin sanotut koritutkimukset (basket trials), jossa Kymriah-hoidon tehoa tutkitaan useamman maligniteetin hoidossa
2. Faasin I -tutkimukset

Tutkimukset tunnistettiin kahdesta tietokannasta (PubMed ja Clinical Trials -tietokanta). Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnsti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Eri tietokantahakujen strategiat ja tulokset on kuvattu alla.

PubMed	
Päivä	24.10.2018
Hakusanat	tisagenlecleucel OR Kymriah OR CTL019 OR CTL-019
Osumat	n = 81
Hylätty otsikon perusteella	n = 64
Tarkempi tarkastelu	1: Whittington ym. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. JAMA Pediatr 2018;8. 2: Thomas ym. Tisagenlecleucel-T for the treatment of acute lymphocytic leukemia. Expert Opin Biol Ther 2018;8:1–12. 3: Gofshteyn ym. Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort. Ann Neurol 2018;84(4):537–546. 4: Leahy ym. Tisagenlecleucel for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. Expert Rev Anticancer Ther 2018;18(10):959–971. 5: Jabbour E, ym. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Oncol 2018;4(10):1413–1420. 6: Chow ym. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2018;32(8):777–781. 7: Kong ym. Biomarkers in chimeric antigen receptor T-cell therapy. Biomark Med 2018;12(5):415–418. 8: Wei ym. CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study. Ann Hematol 2018;97(5):781–789. 9: Maude ym. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018;378(5):439–448.

	<p>10: Schuster ym. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2017;377(26):2545–2554.</p> <p>11: Liu ym. Clinical trials of CAR-T cells in China. J Hematol Oncol 2017;10(1):166.</p> <p>12: Fitzgerald ym. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Crit Care Med 2017;45(2):e124–e131.</p> <p>13: Bhoj ym. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy. Blood 2016;128(3):360–70.</p> <p>14: Teachey ym. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Discov 2016;6(6):664–79.</p> <p>15: Maude ym. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371(16):1507–17.</p> <p>16: Grupp ym. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med 2013;368(16):1509–151.</p> <p>17: Porter ym. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2011 Aug 25;365(8):725–33.</p>
Hylätty vaiheessa 2	<ul style="list-style-type: none"> • Whittington ym. 2018 (tiivistelmä ICER-organisaation kustannusvaikutusraportista) • Thomas ym. 2018 (katsaus) • Leahy ym. 2018 (katsaus) • Jabbour ym. 2018 (katsaus) • Chow ym. 2018 (katsaus) • Kong ym. 2018 (katsaus) • Wei ym. 2018 (todennäköisesti toinen CAR-T-valmiste kuin tisagenlekleus-eeli) • Schuster ym. 2017 (väärä käyttöaihe) • Liu ym. 2017 (katsaus) • Bhoj ym. 2018 (katsaus) • Teachey ym. 2016 • Grupp ym. 2013 (tapaussarja) • Porter ym. 2011
Hyväksytty	<p>Gofshteyn ym. 2018 (B2101J-tutkimus)</p> <p>Maude ym. 2018 (ELIANA-tutkimus)</p> <p>Fitzgerald ym. 2014 (B2101J-tutkimus)</p>

LIITE 3. Niiden potilaiden ominaispiirteet, jotka saivat Kymriah-infuusion. Yhteenveto ELIANA-, ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksista.

	ELIANA ^a N = 75	ENSIGN ^b N = 58	B2101J ^c N = 56
Ikä, vuotta mediaani (vaihteluväli)	11,0 (3-23)	12 (3-25)	11 (1-24)
Poikia, % potilaista	57,3	46,6	54,8
Suorituskyky, % potilaista Karnofsky/Lansky status			
100	26 (34,7)	NR	NR
90	23 (30,7)	NR	NR
80	13 (17,3)	NR	NR
70	8 (10,7)	NR	0
60	2 (2,7)	NR	0
50	3 (4,0)	NR	0
< 50	0	0	0
Taudin tilanne, % potilaista			
ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (primary refractory)	8	8,6	6
Uusiutunut tauti tai kemorefraktoriin	92	91,4	94
Aiempi kantasolusiirto, % potilaista	61	44,8	64
Aiempien hoitolinjojen määrä, mediaani (vaihteluväli)	3,0 (1-8)	3,0 (1-9)	4
Seuranta-aika, kk mediaani (vaihteluväli)	13,1 (2,1-23,5)	19,6	18,6

^a Lähteet: EPAR 2018, Kymriah ja Maude 2018a.

^b Lähde: NICE 2018.

^c NICE 2018, ICER 2018 (Table ES1, Table C1, Table C3).

Lähteet

EPAR-yhteenveto (EMA/485563/2018), tisagenlecleuseeli (Kymriah) julkaistu 28.06.2018.
www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. ICER 23.03. 2018. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, ym. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018a;378(5):439–448.

LIITE 4. Lopputulosten määritelmät ELIANA-tutkimuksessa

Elossaoloaika ennen tapahtumaa (EFS, event free survival)

Aika Kymriah-infusiosta taudin etenemiseen tai uusiutumiseen, uuteen hoitoon tai kuolemaan mistä tahansa syystä.

Kokonaisremissioaste (ORR = overall remission rate)

ORR määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, jotka saavuttivat joko täydellisen remission (CR), tai täydellisen remission ilman veriarvojen korjaantumista (CRi) kolmen kuukauden kuluessa infusiosta.

Täydellinen remissio (CR)

- luuytimessä blastien osuus oli <5 %,
- verenkierrossa neutrofiilejä oli $>1 \times 10^9 / l$, verihiutaleita $>100 \times 10^9 / l$ ja kiertäviä blasteja < 1 %,
- luuytimen ulkoisesta (ekstramedullaarisesta) taudista ei löytynyt merkkejä ja
- potilas ei ollut saanut verihiutale- tai neutrofiilisiirtoa arviointia edeltävien seitsemän päivän aikana.

Täydellinen remissio ilman veriarvojen korjaantumista (CRi)

- luuytimessä blastien osuus oli < 5 %,
 - kiertäviä blasteja < 1 % ja
 - luuytimen ulkoisesta (ekstramedullaarisesta) taudista ei löytynyt merkkejä
- ja
- neutrofiilejä oli $\leq 1 \times 10^9 / l$, ja/tai
 - verihiutaleita $\leq 100 \times 10^9 / l$ ja/tai
 - potilas on saanut verihiutale- tai neutrofiilisiirtoa arviointia edeltävien seitsemän päivän aikana.

Uusiutunut tauti (relapsi)

Tauti voi uusiutua vain potilailla, jotka saavuttivat CR:n tai CRi:n. Tauti uusiutuu, kun

- blasteja ilmaantuu verenkiertoon ($\geq 1 \%$),
- blasteja ilmaantuu luuytimeen ($\geq 5 \%$), tai
- todetaan luuytimen ulkoinen (ekstramedullaarinen) tauti

Elossaoloaika (OS)

Potilaat, jotka saivat Kymriah-infuusion: kokonaiselossaoloaika (OS) määriteltiin ajaksi Kymriah-infusiopäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta.

Potilaille, jotka otettiin mukaan tutkimukseen ja jotka eivät saaneet Kymriah-infusiota: OS määriteltiin tutkimukseen ottopäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta.

Lähde

EPAR-yhteenveto (EMA/485563/2018), tisagenlekleuseeli (Kymriah) julkaistu 28.06.2018
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf

LIITE 5. Yhteenveto myyntiluvan haltijan tunnistamista 15 tutkimuksesta, joita voidaan hyödyntää ELIANA-tutkimuksen tulosten kontekstualisoinnissa.

Tutkimus	Tutkimus-asetelma	Hoito	Elossaoloaika		
			N ^a	Elossaolo-osuus, % (seurannan ajankohta)	OS-mediaani, kk (vaihteluväli)
Miano 2012	Prospektiivinen kohortti tutkimus	Klofarabiini + syklofosfamidi + etoposidi	24	25 % (36 kk)	NR
Hijya 2011	Yksihaarainen kliininen koe	Klofarabiini + syklofosfamidi + etoposidi	25	32 % (12 kk)	10.7 (1–113.1)
O'Connor 2011	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	Klofarabiini - yhdistelmähoito	NR	NR	NR
Hijya 2009	Yksihaarainen kliininen koe	Klofarabiini - yhdistelmähoito	20	NR	7,9 (1,2–25,3)
Locatelli 2009	Avoin ei-satunnaistettu tutkimus	Klofarabiini + syklofosfamidi + etoposidi	25	20 % (18 kk)	NR
Cooper 2013	Yksihaarainen kliininen koe	Klofarabiini + sytarabiini	21	12,5 % (15 kk)	NR
Messinger 2012	Yksihaarainen kliininen koe	Bortetsomibi + VXL	22	41 % (24 kk)	NR
Tomizawa 2009	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	Multi-interventio hoitoprotokolla	39	25,6 % (60 kk)	NR
Gaynon 2006	Prospektiivinen kohortti tutkimus	SCT tai solunsalpaajahoito	123	NR	NR
Jeha 2006	Yksihaarainen kliininen koe	Klofarabiini	61	20 % (12 kk) ^a	2,9 (0,23–20,5)
Von Stackelberg 2016	Avoin ei-satunnaistettu tutkimus	Blinatumomabi (kaikki)	70	17 % (23,8 kk)	7,5 (4 – 11,8)
		Blinatumomabi (vasteen saaneet)	27	22 % (24 kk)	NR
Parker 2015	Tapaus-verrokkitutkimus	Klofarabiini yhdistelmähoito Mitoksantroni Idarubisiini	61 69 30	NR	NR
Kaspers 2014	RCT	Bortetsomibi	17	NR	NR
Locatelli 2014	RCT	Multi-interventio hoitoprotokolla	127	NR	NR
Inagaki 2015	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	Vaihteleva hoitoprotokolla + SCT (potilailla täydellinen remissio)	21	42,9 % (36 kk)	NR
		Vaihteleva hoitoprotokolla + SCT: (ei täydellistä remissiota)	34	23,5 % (36 kk)	NR

^a Niiden potilaiden lukumäärä, johon OS arvio perustuu.

Lähteet

Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, ym. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1141–1147.

Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, ym. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3150–3156.

Hijya N, Gaynon P, Barry E, ym. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leukemia* 2009;23(12):2259–2264.

Hijya N, Thomson B, Isakoff MS, ym. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(23):6043–9.

Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, ym. Hematopoietic stem cell transplantation following unsuccessful salvage treatment for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(4):674–679.

Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, ym. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1917-23.

Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, ym. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single course re induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147(3):371–378.

Locatelli F, Zecca M, Cazzaniga G, ym. Results of an AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia E Oncologia Pediatrica) randomized clinical trial in children with low-and intermediate-risk relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood* 2014;124:21.

Kaspers G, Niewerth D, Ramnarain S, ym. Results of a feasibility and phase II study on bortezomib (BTZ) in pediatric multiply relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Complete hematological responses with a modestly intensive regimen including BTZ. *Blood* 2014;124:21.

Messinger YH, Gaynon PS, Spoto R, ym. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2012;120(2):285–290.

Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leukemia & lymphoma* 2012;53(9):1693–1698.

O'Connor D, Sibson K, Caswell M, ym. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;154(4):482–485.

Parker CA, Reeves M, Love S, ym. Post induction minimal residual disease levels identifies a group of high risk relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (RALL) with a favorable outcome independent of induction therapy. *Blood* 2015;126(23):1294.

Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, ym. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):808–813.

von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, ym. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381–4389.

LIITE 6. Lisätiedon kerääminen

Euroopan lääkevirasto (EMA) on asettanut myyntiluvan haltijalle taulukon mukaiset vaatimukset lisätietojen tuottamisesta hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solinjan ALL-käyttöaiheessa.

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Kymriah-valmisteen turvallisuuden tarkemmin määrittelemiseksi – mukaan lukien pitkäaikaisturvallisuus – hakijan on tehtävä ALL- ja DLBCL-potilaiden tautirekisterin tietoihin perustuva tutkimus ja toimitettava sen tulokset.	Päivitysraportit: Vuosittaiset turvallisuusraportit ja 5-vuosittaiset väliraportit. Lopullinen raportti tutkimustuloksista: joulukuu 2038.
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Lisätietojen arvioimiseksi Kymriah-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta alle 3-vuoden ikäisten ALL-potilaiden hoidossa, hakijan on tehtävä ALL-potilaiden tautirekisterin tietoihin perustuva tutkimus ja toimitettava sen tulokset.	Päivitysraportit: Sisältyvät non-interventionaalisen PASS-tutkimuksen vuosittaisiin raportteihin. Lopullinen raportti: joulukuu 2023.

Lähde: Valmisteyhteenveto (Kymriah).

EMA järjesti helmikuussa 2018 työpajan, jossa käsiteltiin CAR-T-hoidoista kerättäviä rekisteritietoja. Työpajaan osallistuivat muun muassa CAR-T-hoitojen myyntiluvan haltijat/hakijat sekä EBMT-rekisterin¹⁶, 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 seurantaa 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 pitäjää 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 raportoimia 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 tutkimusorganisaatio (Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018).

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

¹⁶ European Society for Blood and Marrow Transplantation

Topics	Data
Mainly once-only data items for entry to the registry	
Demographics	Age, Gender, Height, Weight, Centre
Information on the malignancy	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	Drug-related adverse events: neurological events (incl. cerebral oedema), cytokine release syndrome (CRS)/ macrophage activation syndrome (MAS), cytopenias (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	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	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	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

Tarkoituksenmukaista olisi, että kertaalleen rekisteriä varten kirjatut ja kootut tiedot suomalaisista potilaista olisivat käytössä myös kansallisessa päätöksenteossa ja ohjauksessa. Esimerkiksi Kymriah-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvittaisiin taulukon mukaisia tietoa muuan muassa

- hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä
- hoidon toteutumisesta
- hoidon lopputuloksista lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä (esimerkiksi kuolleisuus, Kymriah-hoidon jälkeen tehdyt kantasolusiirrot ja B-soluaplasian immunoglobuliinihoidon tarve ja kesto).

Lähde: European Medicines Agency (EMA). Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf

LIITE 7. Meneillään olevat tutkimukset

Tiedot poimittu ClinicalTrials.cov -tietokannasta 1.11.2018.

Study 1:

NCT Number: NCT03601442

Title: CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients

Conditions: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)|Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

Interventions: Biological: CTL019

Phases:

Enrollment: null

Study Designs:

Primary Completion Date: null

Locations:

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442>

Study 2:

NCT Number: NCT03123939

Title: Expanded Treatment Protocol in Acute Lymphoblastic Leukemia

Conditions: Acute Lymphoblastic Leukemia

Interventions: Genetic: CTL019

Phases:

Enrollment: null

Study Designs:

Primary Completion Date: null

Locations: Novartis Investigative Site, Vienna, Austria|Novartis Investigative Site, Gent, Belgium|Novartis Investigative Site, Toronto, Ontario, Canada|Novartis Investigative Site, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939>

Study 3:

NCT Number: NCT02445222

Title: CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study

Conditions: Safety LTFU, Pts Receiving CD19 Directed CAR T-Cell Therapy

Interventions: Genetic: Previously treated CART CD 19 patients

Phases: Not Applicable

Enrollment: 620

Study Designs: Allocation: Non-Randomized|Intervention Model: Single Group Assignment|Masking: None (Open Label)|Primary Purpose: Other

Primary Completion Date: December 28, 2034

Locations: Multiple sites

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222>

Study 4:

NCT Number: NCT02435849

Title: Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL

Conditions: Lymphoblastic Leukemia|Acute|Childhood

Interventions: Biological: Single dose of CTL019

Phases: Phase 2

Enrollment: 81

Study Designs: Intervention Model: Single Group Assignment|Masking: None (Open Label)|Primary Purpose: Treatment

Primary Completion Date: November 28, 2022

Locations: multiple sites

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849>

Study 5:

NCT Number: NCT02228096

Title: Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients

Conditions: B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia|Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia|Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia

Interventions: Biological: CTL019 T-cells

Phases: Phase 2

Enrollment: 64

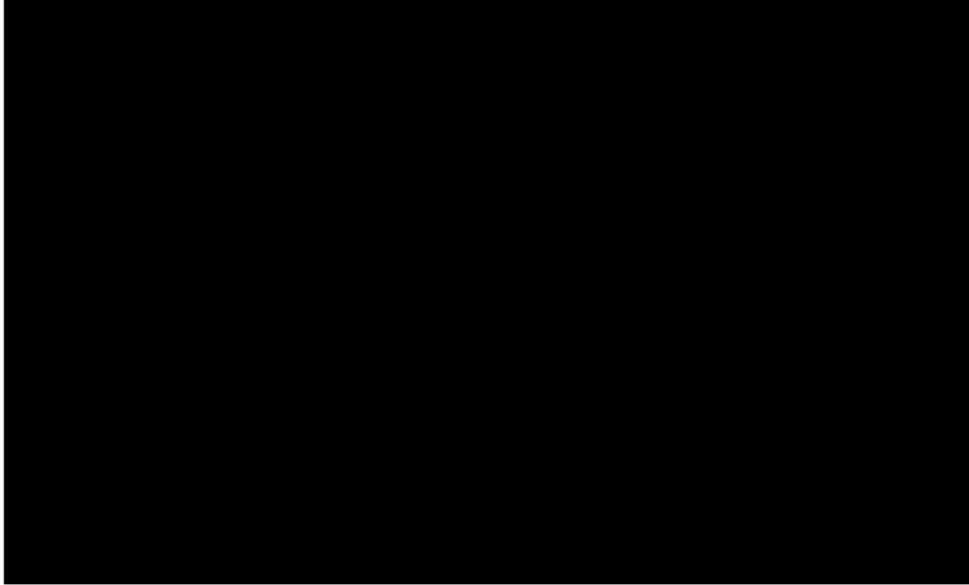
Study Designs: Intervention Model: Single Group Assignment|Masking: None (Open Label)|Primary Purpose: Treatment

Primary Completion Date: May 29, 2018

Locations: multiple sites

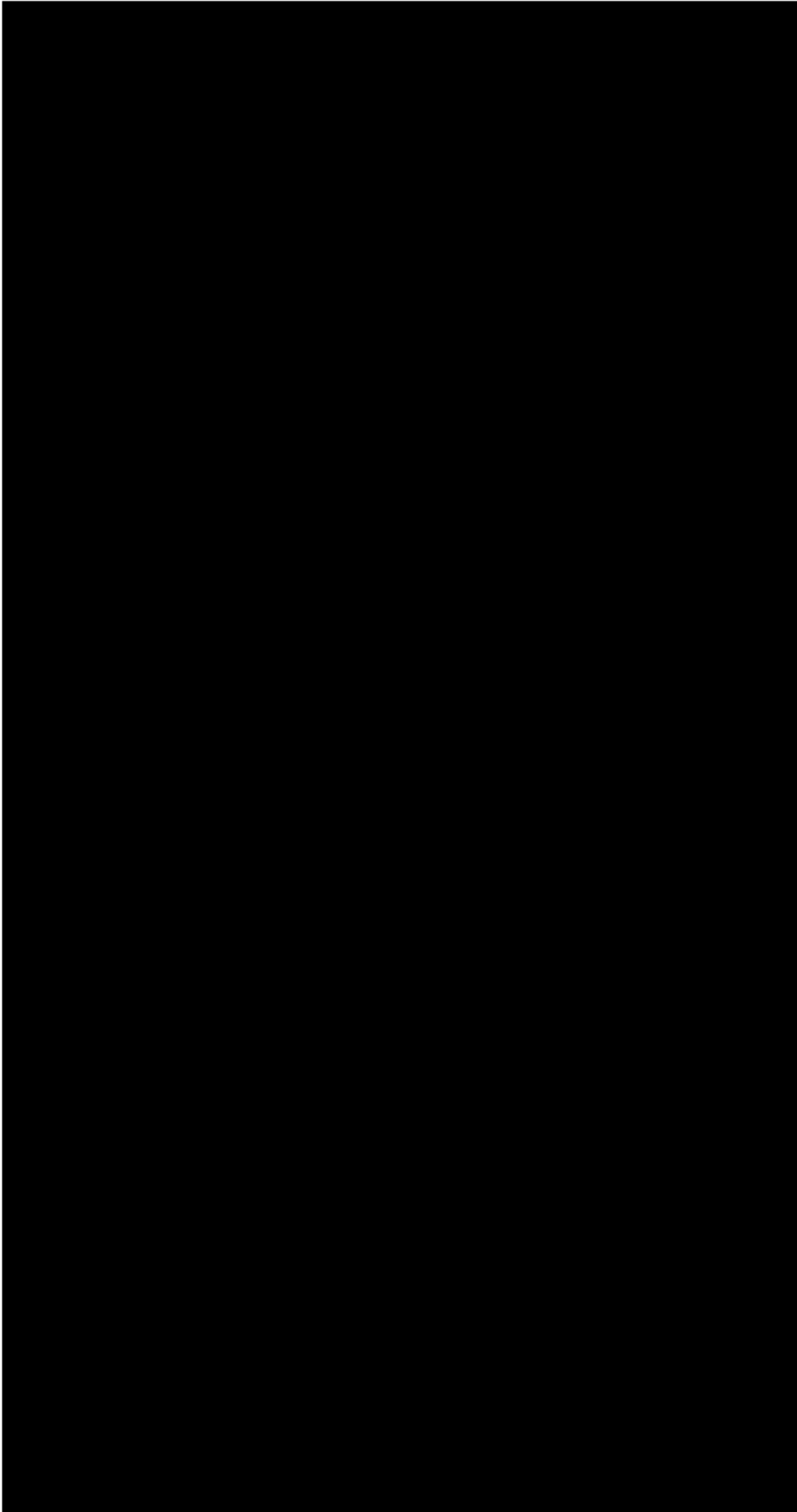
URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096>

LIITE 8. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin SMR-luvut (myyntiluvan haltija on pyytänyt tiedot salassa pidettäväksi).



LIITE 9.

**Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin utiliteetit
(myyntiluvan haltija on pyytänyt tiedot salassapidettäväksi).**





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