



Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

**TISAGENLEKLEUSEELI**

**(Kymriah<sup>®</sup>)**

**B-SOLULINJAN AKUUTIN**

**LYMFOBLASTISEN LEUKEMIAN HOIDOSSA**



Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

## Sisällys

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



STM038:00/2017

## 1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveystieteiden tutkimuslaki 1202/2013). Tämä suositus ja perustelumuistio käsittelevät tisagenlekleuseeliä (kauppanimi Kymriah<sup>®</sup>) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian (B-solulinjan ALL) hoidossa. Tisagenlekleuseeli-hoidosta, kyseisissä käyttöaiheissa, ei ole annettu aiempaa Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin, joka on julkaistu 30.11.2018. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioiteja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009).

## 2. Aiheen määrittely ja rajaus

### 2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

#### *Terveysongelma*

Tisagenlekleuseeli-lääkkeen myyntiluvan mukainen käyttöaihe on B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) sellaisilla lapsipotilaita ja korkeintaan 25 vuoden ikäisillä nuorilla aikuispotilailla, joiden sairaus

- ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti), tai
- on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin, tai
- on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.

STM038:00/2017

## *Interventio*

Tisagenlekleuseeli-hoito.

### **3. Terveysongelman vakavuus**

Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on nopeasti etenevä veritauti. Siinä valkosoluihin kuuluvien imusolujen esiasteet (lymfoblastit) muuttuvat luuytimessä pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jotka kasvavat ja lisääntyvät hallitsemattomasti.

Lapsilla ja nuorilla aikuisilla ALL:n ennuste on hyvä. Nykyisillä hoidoilla potilaista noin 85–90 % odotetaan paranevan pysyvästi. Uusiutuneessa taudissa ennuste on heikompi ja hoitovaihtoehtoja on vähemmän. Erityisesti sellaisten potilaiden ennuste on huono, joiden tauti on hoitoresistentti tai se on uusiutunut kantasolusiirron tai vähintään kahden aikaisemman hoitojakson jälkeen.

Tutkimuksissa, joissa lasten tai nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoidossa on käytetty erilaisia hoitovaihtoehtoja, potilaista puolet on menehtynyt 3–11 kuukauden kuluessa (OS mediaani) tutkimukseen mukaan tulosta tai hoidon aloituksesta.

### **4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset**

#### **4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms**

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

#### **4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset**

Suomessa ei ole hoitosuositusta sellaisen B-solulinjan ALL:n hoitoon, joka ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti), on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.

#### **4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset**

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

**Taulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista.**

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 20.11.2018
<b>Englanti &amp; Wales (NICE )</b>	Suosittelaaan hoitovaihtoehdoksi 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 potentiaalia rutiinomaiseen käyttöön. Hoidon klinisiin vaikutuksiin tai kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana kliinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollossa.
<b>Kanada (CADTH)</b>	Käyttöönottoa suositellaan, mutta suositukseen sisältyy ehtoja mm. hinnasta
<b>Ruotsi (Janusinfo)</b>	Arviointi käynnissä
<b>Norja (Nye metoder)</b>	Voidaan käyttää myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa. Suositus sisältää ehtoja, jotka liittyvät mm. valmisteen hintaan ja hoidon vaikutusten seurantaan
<b>Tanska (Medicinerådet)</b>	Voidaan käyttää standardihoitona myyntiluvan mukaisissa käyttöaiheissa.
<b>Espanja (AEMPS)</b>	Ei tietoa
<b>Irlanti (NCPE)</b>	Nopea arviointi on valmistunut 19.10.2018 Lopputuloks: HTA arviointia suositellaan
<b>Italia (AIFA)</b>	Ei tietoa
<b>Ranska (HAS)</b>	Ei tietoa
<b>Saksa (IQWiG)</b>	Julkaisu maaliskuussa 2019
<b>Skotlanti (SMC)</b>	Voidaan käyttää myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa

**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 terapier; **SMC** = Scottish Medicine Consortium.

## 5. Intervention sisällöstä

Lääkkeen vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. CD19-antigeeniä on sekä normaalien B-solujen että varhaisesta B-solulinjasta peräisin olevien syöpäsolujen pinnalla.

Tisagenlekleuseelia, sen vaikutusmekanismia ja valmistusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.1, s. 11–12) ja valmisteyhteenvedossa.

## 6. Vaihtoehdot interventiolle

Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto potilaille, jotka soveltuisivat tisagenlekleuseeli-hoitoon, on allogeeninen kantasolusiirto riittävän edeltävän sytostaattihoidon jälkeen. Allogeenisessä kantasolusiirrossa siirre kerätään terveeltä, kudostyyppiltään sopivalta luovuttajalta. Mikäli tauti on uusiutunut ensimmäisen kantasolusiirron

STM038:00/2017

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 vaikeaa. Fimean käyttämien 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-annoksisella sytarabiini- tai metotreksaattihoidolla. Hoidon valintaan vaikuttavat esimerkiksi potilaan saamat aiemmat hoidot, niillä saavutettu vaste ja haittavaikutukset.

B-solulinjan ALL:n hoitoa lapsilla ja nuorilla aikuisilla on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.2, s. 13–14).

## 7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan tisagenlekleuseeli-hoitoon soveltuisi Suomessa 4–8 potilasta vuodessa. Myyntiluvan haltija on katsonut, että potilaita olisi ainakin aluksi vähemmän, koska voi kestää joitain vuosia ennen kuin kaikki hoitoon soveltuvat potilaat tulevat rutiinisti sen piiriin.

## 8. Intervention vaikuttavuus

Näyttö tisagenlekleuseeli-lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta B-solulinjan ALL:n hoidossa perustuu yhteen faasin II päätutkimukseen (ELIANA) ja kahteen muuhun tutkimukseen (ENSIGN ja B2101J). Tutkimuksia ja niiden tuloksia on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 15–26).

ELIANA-tutkimukseen otettiin mukaan 92 lasta ja nuorta (3-27 -vuotta), joista 75 sai tisagenlekleuseeli-infusion. Infusion saaneista potilaista (3-23 -vuotta) 60 % saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellisen remission ilman veriarvojen korjaantumista (CRi) kolmen kuukauden kuluessa infusiosta. Kokonaisremissio-osuus (ORR) tutkimuksessa oli 81 %. ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia.

ELIANA-tutkimuksessa tisagenlekleuseeli-infusion saaneiden potilaiden (n = 75) elossaoloajan mediaani oli 19,1 kuukautta. Potilaista 90 % oli elossa 6 kuukauden ja 76 % 12 kuukauden kuluttua infusiosta. ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksissa on mukana osin erilaisia potilaita



STM038:00/2017

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. Vastaavasti B2101J-tutkimuksessa 86 % potilaista oli elossa 12 kuukauden kuluttua.

Kliinisen näytön keskeiset rajoitukset ovat yksihaarainen tutkimusasetelma ilman vertailuryhmää ja lyhyt seuranta-aika. Tutkimusnäyttöä ei ole alle 3-vuotiaista potilaista. Toistaiseksi ei myöskään ole tiedossa 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 kuluttua hoidosta ja millainen ennuste heillä tämän jälkeen on.

## 9. Intervention turvallisuus

Hoidon vaikutusmekanismista johtuvaa sytokiinioireyhtymää raportoitiin ELIANA-tutkimuksessa 77 %:lla ja 47 %:lla tämä reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava. Neurologisia haittoja ilmaantui 40 %:lla potilaista (13 %:lla vaikea tai henkeä uhkaava) kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta.

Myyntiluvan myöntämisen perusteena olleiden tutkimusten mukaan 14,2 % tutkimuksiin mukaan otetuista potilaista kuoli ennen kuin infuusio ehdittiin antaa heille. Kuolemat johtuivat pääosin taudin etenemisestä tai infektioista. Suurin osa lääkkeen antamisen jälkeisistä kuolemista johtui taudin etenemisestä tai verenkiertoon liittyvistä tekijöistä.

Tisagenlekleuseeli-hoidon turvallisuutta on käsitelty yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.5, s. 23–24).

## 10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Tisagenlekleuseeli-lääkkeen tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 130 000 € muita kustannuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Kustannukset syntyvät valkosolujen poistamisesta verestä (leukafereesista), infuusiota edeltävästä imusoluja poistavasta hoidosta, sairaalahoidosta, haittavaikutusten hoidosta sekä osalle potilaista vielä mahdollisesti tehtävästä kantasolusiirrosta.

## 11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean arvion mukaan yksi tisagenlekleuseeli-hoidolla saavutettu laatupainotettu elinvuosi (QALY) maksaa 45 200 € klofarabiini-

STM038:00/2017

yhdistelmähoitoon (jonka jälkeen 40 % potilaista saa kantasolusiirron) verrattuna. Kustannusvaikuttavuusarvioon liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen ensisijaisesti kliinisen näytön rajoituksista. Epävarmuudesta johtuen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten hyödynnettävyys on rajallinen.

Fimean arvio tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuudesta perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin. Fimea on muuttanut mallissa joitain parametrejä ja oletuksia vastaamaan asiantuntijoiden ja Fimean arviointiryhmän näkemyksiä. Fimean arviointiraportissa on kuvattu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmiä ja tuloksia (luku 4.1 ja 4.2, s. 27–37). Samoin on kuvattu Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin (luku 4.3, s. 37–38) sekä Fimean arvio tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (luku 4.4, s. 39–42).

## 12. Eettinen tarkastelu

### *Oikeudenmukaisuus*

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

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa voitaisiin saada.

Tisagenlekleuseelihoidolla saavutetut hoitotulokset B-solulinjan ALL hoidossa koskevat potilasryhmää, jonka ennuste on huono ja jolle on vain vähän hoitovaihtoehtoja. Tässä käyttöaiheessa hoito on suunnattu lapsille ja nuorille aikuisille. Hoidon tulosten kliinistä vaikuttavuutta ja hoidollisen arvon määrittämistä rajoittavat nyt arvioitujen tutkimusten seuranta-aikojen lyhyt kesto ja se, että hoitoa ei ole verrattu muihin hoitovaihtoehtoihin tutkimusasetelmassa.

Tisagenlekleuseelihoidon kustannukset ovat huomattavan korkeat. Lisäksi hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy merkittäviä



STM038:00/2017

epävarmuustekijöitä. Suurin osa potilaskohtaisista kustannuksista aiheutuu lääkkeestä, jonka hintaan vaikuttavat mahdollinen alennus tai hallitun käyttöönoton (riskinjako) sopimus. Fimean arvion mukaan hoitoon soveltuvia potilaita olisi vuosittain 4-8.

#### *Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen*

Hoitoihin liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, joiden riski on korostunut etenkin hoitoa seuraavien viikkojen aikana. Nämä haittavaikutukset vaativat infuusion jälkeisenä varotoimena tiivistä seurantaa ja pysymistä hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä useiden viikkojen ajan. Jopa lähes viidenneksellä potilaista solujen käsittely ei onnistu teknisesti tai sairaus ehtii edetä solujen valmistuksen aikana siten, että hoitoa ei ole enää mahdollista antaa tai se ei ehdi auttamaan potilasta.

Hoidon aiheuttamia pidempiaikaisia haittavaikutuksia tai esimerkiksi vaikutuksia potilaiden immunologiseen järjestelmään ei vielä tunneta. Nyt arvioituihin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli esimerkiksi maksan, munuaisten, keuhkojen tai sydämen vajaatoimintaa. Tutkimuksiin ei myöskään otettu alle 3-vuotiaita potilaita. Lisäksi valmisteyhteenvedon mukaan hoidosta on vain rajallisesti kokemusta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, kuten blinatumumabia.

Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto tisagenlekleuseelihoidolle tässä käyttöaiheessa on allogeeninen kantasolusiirto. Myös tähän hoitomuotoon liittyy vakavia haittoja, eivätkä kaikki potilaat ole siihen soveltuvia.

### **13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta**

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

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

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvittaisiin tietoa muuan muassa



STM038:00/2017

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

Myös Euroopan lääkevirasto (EMA) on asettanut Tisagenlekleuseeli-lääkkeen myyntiluvan haltijalle veloitteen tehdä ja raportoida kansainväliseen rekisteridataan perustuvia teho- ja turvallisuustutkimuksia myyntiluvan myöntämisen jälkeen. EMA (2018) on dokumentoinut tarkempia tietoja CAR-T -hoidoista kerättävistä ydintietotarpeista (core data elements).

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

## 15. Johtopäätökset

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

### *Terveysongelman merkittävyys*

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

Hoidoille resistentti ja uusiutunut B-soluinen ALL on vakava ja huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

### *Lääketieteellinen perusteltavuus*

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

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



STM038:00/2017

ELIANA-tutkimuksessa 60 % infuusion saaneista potilaista saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellisen remission ilman veriarvojen korjaantumista (CRi). Hoidon saaneiden potilaiden elossaoloajan mediaani oli 19,1 kuukautta. Potilaista 76 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua infuusiosta. Myös kahdessa muussa arvioidussa tutkimuksessa suurin osa potilaista sai vastetta hoidolle ja kutakuinkin vastaava määrä potilaista oli elossa vuoden kohdalla hoidosta. On kuitenkin huomioitava, että jopa lähes viidennes potilaista menehtyy CAR-T -solujen valmistamisen aikana.

Varsin lupaavista hoitotuloksista huolimatta tutkimusnäyttö tisagenlekleuseeli-hoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta on vielä rajallista. Hoitomuotoon tiedetään liittyvän vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Hoidot tulee keskittää hoidon vaativuuden ja kohderyhmän pienen koon vuoksi. Saadut tulokset tässä käyttöaiheessa ovat kuitenkin merkittäviä huomioiden potilasryhmän huono ennuste ilman tätä hoitoa ja muiden hoitovaihtoehtojen rajallisuus.

Palko katsoo edellä todetuilla perusteilla, että B-solulinjan ALL:n hoidossa tisagenlekleuseelihoito on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentissa tarkoitettulla tavalla lääketieteellisesti perusteltua hoitoa.

### *Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena*

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

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

Tisagenlekleuseelihoito on erittäin kallista. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoitopäätös edellyttää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät epävarmuustekijät ja riskit. Hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua alennetulla hinnalla esimerkiksi hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa. Eettiset näkökohdat puoltavat



STM038:00/2017

tisagenlekleuseelihoidon sisällyttämistä palveluvalikoimaan nyt arvioidussa käyttöaiheessa.

## 16. Palkon suositus

Palko katsoo, että tisagenlekleuseeli kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan virallisen käyttöaiheensa mukaisesti lapsipotilaiden ja korkeintaan 25 vuoden ikäisten nuorten aikuispotilaiden B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa, kun sairaus on

- ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti) tai
- on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai
- on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.

Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat valmisteelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta.

STM038:00/2017

## **Liite 1. Suosituksen valmistelu**

### **Suosituksen valmisteluun osallistuneet**

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut erityisasiantuntija Reima Palonen.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

### **Suosituksen valmistelun vaiheet**

Marraskuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

21.1.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset

5.2.2019 Palkon kokous hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa

14.2.-6.3.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa

13.3.2019 Lopullinen hyväksyminen Palkon kokouksessa



STM038:00/2017

## Liite 2. Lähteet

AEMPS [siteerattu 14.1.2019],

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

AIFA [siteerattu 14.1.2019]. <http://www.aifa.gov.it/content/archivio-comunicati>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Tisagenlecleucel (Kymriah) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma [siteerattu 14.1.2019].

<https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma>

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf)

IQWiG [siteerattu 11.2.2019]. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitssoekonomie/g18-11-tisagenlecleucel-akute-lymphatische-b-zell-leukaemie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v.10617.html>

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/>

Janusinfo. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 14.1.2019].

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Beslut-om-nationell-samverkan/Lakemedel-som-omfattas-av-nationell-samverkan/>

Medicinrådet. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 11.2.2019].

<https://medicinraadet.dk/media/10699/medicinraadets-anbefaling-af-tisagenlecleucel-til-all-vers-10.pdf>

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>

NCPE [siteerattu 14.1.2019]. <http://www.ncpe.ie/category/drugs/t/page/2/>

Nye Metoder. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 14.1.2019].

<https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah>

HAS [siteerattu 14.1.2019.2018]. [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&opSearch=&lang=en)

[sante.fr/portail/jcms/c\\_39085/en/recherche?portlet=c\\_39085&opSearch=&lang=en](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&opSearch=&lang=en)  
&portal=c\_2566858&FACET\_TYPE=opinions%2Fgenerated.AVISMedicament

Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlecleucel (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.



STM038:00/2017

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tisagenlecleuseeli/f26b43d3-8b2e-8ef8-db35-299896fe7700>

SMC [siteerattu 11.2.2019]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-fullsubmission-smc2129/>