

Hyväksytty Palkon neuvostossa 27.3.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Lisokabtageenimaraleuseeli suurisoluisen B- solulymfooman toisen linjan hoidossa

Lisokabtageenimaraleuseeli (liso-cel) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan suurisoluisen B- solulymfooman toisen linjan hoidossa hyväkuntoisilla (ECOG toimintakykyluokka 0-1) potilailla. Hoitoa voidaan antaa vain potilaille, jotka eivät ole saaneet aiemmin CAR-T hoitoa. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta. Lisäksi Palko edellyttää, että osana hintaneuvotteluja sovitaan hoidon seurantatiedon keruusta ja raportoinnista.

Palkon näkemyksen mukaan suuri osa tutkimuspotilaista sai liso-cel-hoidolla täydellisen vasteen. Näyttö perustuu faasin III satunnaistettuun vertailututkimukseen. Hoidon teho on osoitettu vain hyväkuntoisilla potilailla ja tutkimusnäyttöön liittyy epävarmuutta, sillä useimpien lopputulosmuuttujien mediaania ei ole vielä saavutettu.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	8
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	10
8	Johtopäätökset.....	10
9	Yhteenveto suosituksesta	10
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	12

Lyhenteet

Axi-cel	Aksikabtageenisiloleuseeli (kauppanimi Yescarta)
BICR	Sokkoutettu, puolueeton arviointiryhmä (blinded independent central review)
CAR-T-solu	Kimeerisiä T-solureseptoreita, joihin on yhdistetty haluttua kohdemolekyyliä spesifisesti tunnistava osa yhdessä T-solujen aktivaatiosignaalin välittävän rakenteen kanssa (chimeric antigen receptor T-cell)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRR	Täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus (complete response ratio)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)

ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ VAS	Visuaalinen elämänlaatukysely, jana asteikolla 0–100 (EQ Visual Analogue Scale)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumitta, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS kysymyksen
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
HR	Riskitiheysuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
Liso-cel	Lisokabtageenimaraleuseeli (kauppanimi Breyanzi)
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
ORR	Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PR	Osittainen vaste (partial response)
R-GDP	rituksimabi-deksametasoni-gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoito
R-DHAP	rituksimabi-deksametasoni-sytarabiini-sisplatiini-yhdistelmähoito
R-ICE	rituksimabi-ifosfamidi-etoposidi-karboplatiini-yhdistelmähoito
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SOC	Nykyhoitokäytäntö (standard of care)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on lisokabtageenimaraleuseeli (kauppanimeltä Breyanzi) suurisoluisen B-solulymfooman toisen linjan hoidossa. Suositus perustuu Fimean lokakuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Nousiainen ym. 2024). Myyntiluvan haltija (BMS) on toimittanut Palkolle asiantuntijalausunnon (Sirpa Leppä, professori, ylilääkäri, Helsingin Yliopisto ja HUS Syöpäkeskus 15.10.2024).

2 Terveysongelma

Suurisoluinen B-solulymfooma (LBCL) on yläkäsite B-lymfosyyteistä lähtöisin oleville non-Hodgkin lymfoomille (NHL) eli imukudossyöville. LBCL kuuluu nopeakasvuisiin lymfoomiin ja jakautuu eri alatyyppeihin, joista yleisin on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) kattaen noin 30 % kaikista NHL-tapauksista ja noin 80 % kaikista LBCL-tapauksista (Breyanzi, EPAR).

Riski sairastua LBCL kasvaa iän myötä, ja noin puolet sairastuneista on yli 65-vuotiaita. Nykyhoitojen avulla noin puolet sairastuneista parantuu ensilinjän hoidolla. Noin 10–15 % potilailla tauti ei reagoi hoitoon ja noin 20–40 % potilailla tauti uusiutuu. Taudin uusiutuminen on tavallisinta kahden ensimmäisen vuoden aikana hoitojen jälkeen. Uusiutuneen ja solunsalpaajahoidoille resistentin taudin ennuste on huono, sillä elinajan odote on usein alle kuusi kuukautta ja vuoden kohdalla potilaista on elossa 28 % potilaista (Leppä ym. 2023). Suomessa vuonna 2022 DLBCL:ään sairastui 716 ja kuoli 286 potilasta, jolloin DLBCL:n ilmaantuvuus oli noin 12,89 / 100 000 (Suomen syöpärekisteri).

3 Arvioitava menetelmä

Vaikutusmekanismiltaan lisokabtageenimaraleuseeli (liso-cel; Breyanzi) on CAR-T-soluhoido, jossa potilaalta kerätyt T-solut muokataan geeniteknologisesti ilmentämään kimeeristä antigeenireseptoria (CAR). Liso-cel:n kimeerinen antigeenireseptori koostuu CD19-antigeeniin sitoutuvasta osasta, kostimulatorisen 4-1BB-endodomeenin osasta, CD3-zeeta- (ζ)-ketjun signalointidomeenista ja toimimattomasta typistetystä epidermaalisen kasvutekijän reseptorista. Kun CAR sitoutuu B-solujen ja kasvainsolujen

VN/29252/2024

pinnalla esiintyvään CD19-antigeeniin, se saa CAR-T-solut aktivoitumaan, lisääntymään, erittämään tulehdusta aiheuttavia sytokiineja ja tappamaan kohdesoluja (Breyanzi, valmisteyhtenveto).

Tässä suosituksessa arvioitavassa käyttöaiheessa Liso-cel on tarkoitettu diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL), korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBCL), primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman (FL3B) hoitoon aikuispotilailla, joiden sairaus on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan (Valmisteyhtenveto). Myyntilupa tähän käyttöaiheeseen myönnettiin Euroopassa heinäkuussa 2024.

Liso-cel on saanut ensimmäistä kertaa myyntiluvan Euroopassa huhtikuussa 2022. Silloin liso-celille myönnettiin myyntilupa myöhemmän hoitolinjan käyttöaiheeseen: Liso-cel tarkoitettu uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL), primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman (FL3B) hoitoon aikuispotilailla kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (Valmisteyhtenveto).

Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista suosituksessa arvioitavassa käyttöaiheessa. Arviointi on meneillään Englannissa ja Walesissa, Kanadassa, Norjassa ja Tanskassa. Arviointi on valmistunut Ranskassa, Ruotsissa ja Saksassa, ja kaikki suosittelevat liso-celin käyttöä suosituksen käyttöaiheessa. Muiden maiden arvioinneista ei ole tietoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitoa koskevan hoitosuosituksen tammikuussa 2024 (Leppä ym. 2024). Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on julkaissut hoitosuosituksen DLBCL:n hoidosta vuonna 2015 (Tilly ym. 2015). Lymfoomaryhmän ja ESMO:n hoitosuositukset ovat samansuuntaisia.

Uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoidon tavoitteena on parantuminen tai taudinkulun jarruttaminen riippuen potilaan iästä ja kuntoisuudesta. Jos taudin eteneminen todetaan alle vuosi ensilinjan hoidon päättymisestä, hyväkuntoisille potilaille suositellaan CAR-T-soluhoidoa (aksikabtageenisiloleuseeli, axi-cel, tai lisokabtageenimaraleuseeli, liso-cel). Liso-cel on jo ennakoivasti huomioitu Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa (Leppä ym. 2024) lupaavien hoitotulosten takia (Kamdar ym. 2022). Mikäli potilas ei täytä CAR-T-soluhoidojen vaatimuksia, hoidoksi suositellaan platinapohjaista kemoimmunoterapiaa ja autologista kantasolusiirtoa (Leppä ym., 2024). Kaikissa hoitolinjoissa suositellaan lisäksi hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Tutkimusnäyttö liso-cel-hoidon vaikutuksista suosituksen käyttöaiheessa perustuu avoimeen, faasin III satunnaistettuun monikeskustutkimukseen, jossa liso-cel-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrattiin nykyhoitokäytännön mukaiseen hoitoon (standard of care, SOC) (TRANSFORM, JCAR017-BCM-003). (Kamdar ym. 2022; Abramson ym. 2023).

Tutkimukseen otettiin mukaan 18–75-vuotiaita, autologiseen kantasolusiirtoon soveltuvia DLBL:ä sairastavia potilaita, joiden tauti oli hoitoon reagoimaton tai uusiutunut 12 kuukauden sisällä ensilinjan hoidosta, joka koostui antrasykliinistä ja anti-CD20 monoklonaalisesta vasta-aineesta. Lisäksi potilailla tuli olla ECOG-toimintakykyluokka 0–1, riittävä elinten toiminta ja PET-positiivinen tauti Lugano 2014 -kriteereillä mitattuna ennen kuin potilas satunnaistettiin hoitohaaroihin.

Potilaat (n = 184) satunnaistettiin saamaan joko liso-cel-hoitoa (n = 92) tai nykyhoitokäytännön mukaista hoitoa (SOC-hoito, n = 92). SOC-hoitohaaaran potilas pystyi halutessaan siirtymään liso-cel-ryhmään, jos hoidolle ei saatu riittävää vastetta tai tauti eteni hoidon aikana.

SOC-vertailuhoitoharaan satunnaistetut potilaat saivat kolme 21 päivän hoitosykliä jotakin seuraavista kolmesta hoidosta: 1. R-DHAP (16,5 % potilaista; rituksimabi, deksametasoni, sytarabiini, ja sisplatiini) 2. R-ICE (63,7 % potilaista; rituksimabi, ifosfamidi, etoposidi,

karboplatiini) tai 3. R-GDP (26,4 % potilaista; rituksimabi, deksametasoni, gemsitabiini ja sisplatiini).

Liso-cel-hoidon valmistuksen aikana potilaiden oli mahdollista saada siltahoitona yksi hoitosykli edellä mainituista SOC-vaihtoehtoista tai paikallista sädehoitoa.

Tutkimuksessa hoidon suunniteltu kesto oli 126 päivää (± 7 päivää), jonka jälkeen seurantakäynnit tapahtuivat 6, 9, 12, 18, 24 ja 36 kuukautta hoidon päättymisestä. Protokollan mukainen potilaiden osallistuminen tutkimukseen kesti siten keskimäärin 37 kuukautta. Tutkimuksen aikana jatkohoitoja sai 30 (32,6 %) liso-cel- ja 65 (70,7 %) SOC-hoitohaaroen potilaista (tiedonkeruun katkaisu 13.5.2022). Kaikki liso-cel-hoitohaaroon potilaat saivat jatkohoitona jotain systeemistä syöpähoitoa ja noin kolmannes kantasolusiirteen. SOC-hoitohaaroon potilailla tyypillisin jatkohoito oli liso-cel-hoito crossover-hoitona.

TRANSFORM-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän (IRC) arvioima tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS), joka määriteltiin aikana satunnaistamisesta kuolemaan, taudin etenemiseen, epäonnistumiseen saavuttaa täydellinen tai osittainen vaste yhdeksän viikon kohdalla satunnaistamisesta tai uuden syöpähoidon aloittamiseen tehon puutteesta johtuen (EPAR). Keskeisinä toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat täydellisen vasteen osuus (CRR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Muita lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DOR), kokonaisvasteosuus (ORR), EFS-, PFS- ja OS-osuudet 6, 12, 24 ja 36 kuukauden jälkeen satunnaistamisesta, tehon vertaaminen eri kliinisissä ja histologisissa alaryhmissä, elämänlaatu, seuraavan linjan hoidon PFS sekä vertailuryhmän hoidon vaste kolme kuukautta autologisen kantasolusiirron jälkeen. (EPAR, Kamdar ym. 2022).

Yhteenveto keskeisistä TRANSFORM-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 13.5.2022) (EPAR, Abramson ym. 2023).

	Liso-cel (n = 92)	SOC (n = 92)
Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS)		
Potilaita, joilla oli tapahtuma, n (%)	44 (47,8)	71 (77,2)

EFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	29,5 (9,5–NR) ^a	2,4 (2,2–4,9)
12 kuukauden tapahtumavapaaosuus, % (95 %:n LV)	57,1 (47,0–67,3)	22,5 (13,9–31,2)
18 kuukauden tapahtumavapaaosuus, % (95 %:n LV)	52,6 (42,3–62,9)	20,8 (12,2–29,5)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)		
PFS-tapahtumia, n (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (12,6–NR)	6,2 (4,3–8,6)
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	63,1 (53,0–73,3)	31,2 (20,2–42,3)
18 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	58,2 (47,7–68,7)	28,8 (17,7–40,0)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Kuolleiden määrä, n (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (29,5–NR)	29,9 (17,9–NR)
12 kuukauden elossaolo-osuus, n (%)	83,4 (75,7–91,1)	72,0 (62,7–81,3)
18 kuukauden elossaolo-osuus, n (%)	73,1 (63,9–82,3)	60,6 (50,2–71,1)
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto		
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	80 (87,0) 78,3–93,1	45 (48,9) 38,3–59,6
täydellinen vaste, n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
osittainen vaste, n (%)	12 (13,0)	5 (5,4)
vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (13,4–NR)	9,1 (5,1–NR)
täydellisen vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (NR–NR)	9,3 (5,1–NR)

HR: Riskitiheyssuhde (Hazard ratio); **NR:** ei saavutettu; ^a Päivitetty analyysi (11), seuranta-ajan mediaani 33,9 kuukautta TRANSFORM-tutkimuksessa täydellisen tai osittaisen vasteen saavuttaminen arvioitiin yhdeksän viikon kuluttua satunnaistamisesta (vertailuhoitoa saaneilla 9 viikon kohdalla ja liso-celiä saaneilla 5 viikkoa liso-cel-infuusion saamisen jälkeen).

Huomattavaa on, että OS-tuloksiin vaikuttaa se, että suuri osa SOC-haaran potilaista sai jatkohoitona liso-celiä, mikä aiheuttaa sekoittuneisuutta tuloksiin. Useiden

lopputulosmuuttujien osalta mediaania ei ollut vielä saavutettu. Päivitetystä analyysissä kolmen vuoden seurannan jälkeen (seuranta-ajan mediaani 33,9 kuukautta) liso-celin osalta oli saavutettu EFS-mediaani 29,5 kuukautta mutta useiden muiden lopputulosmuuttujien (PFS, OS, vasteen kesto) mediaanit olivat edelleen saavuttamatta.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin TRANSFORM-tutkimuksessa syöpäpotilaita varten suunnitelluilla EORTC QLQ-C30- ja FACT-LymS-mittareilla sekä yleisellä tasolla EQ-5D-5L-mittarilla. Mittauksiin osallistui yli 40 % potilaista kummastakin hoitohaarasta. (EPAR). Liso-cel-hoito kohensi syöpään liittyviä mittareita (erityisesti yleisvointi, kognitiivinen toimintakyky ja väsymys) ensimmäisen kuuden kuukauden jälkeen infuusiosta. SOC-hoidolla puolestaan oli viitteitä näiden mittareiden heikentymisestä. Fyysisen toimintakyvyn mittareissa ei havaittu merkitseviä eroja hoitoharojen välillä. Tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä, sillä mittauksiin osallistuneiden potilaiden määrä oli pieni.

Myyntiluvan haltija tarkasteli tapahtumavapaata elossaoloaikaa (EFS), elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaikaa (OS) ennalta määritellyissä alaryhmissä molempien hoitoharojen osalta (tarkemmin Fimean arviointiraportissa). Tulokset olivat samansuuntaisia kaikissa keskeisissä alaryhmissä eikä voida sanoa tietyn potilasryhmän hyötynneen hoidosta enemmän kuin jonkun toisen. Alaryhmäanalyysien tuloksia tulee tulkita varoen useiden alaryhmien pienen potilasmäärän takia.

Myyntiluvan haltija tarkasteli lisäksi post hoc -analyysissä SOC-hoitoa saaneita potilaita, jotka siirtyivät saamaan liso-cel-hoitoa. Kaikkiaan 61 siirtoon hyväksytystä potilaasta 57 sai lopulta liso-cel-hoitoa. Näillä potilailla EFS- ja PFS-mediaanit olivat 5,9 kuukautta, OS-mediaani 15,8 kuukautta, kokonaisvasteisuus 61 % ja täydellisen vasteen saaneiden osuus 53 %.

Liso-celin ja toisen CAR-T hoidon aksikabtagenisiloleuseelin (axi-cel) tehoa ja turvallisuutta toisen linjan hoitona verrattiin DLBCL sairastavilla potilailla ankkuroidulla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla (MAIC), jossa yhteisenä vertailuhoitona oli nykyhoitokäytännön mukainen kemoimmunoterapia. Kiinnostuksen kohteena olevat

lopputulospotilaat olivat EFS, PFS, OS, ORR ja CRR. Vertailun perustana olevat TRANSFORM- ja ZUMA-7-tutkimukset ovat molemmat käynnissä olevia satunnaistettuja, avoimia faasin III monikeskustutkimuksia, joissa oli samankaltainen potilasjoukko. Keskeisimmät erot tutkimusten välillä ovat siltahoito (TRANSFORM: sallittu liso-cel-haarassa, ZUMA-7: ei sallittu) ja EFS:n määritelmä (TRANSFORM: tapahtumaksi luettiin stabiilin taudin paras vaste 9 viikon kohdalla, ZUMA-7: tapahtumaksi luettiin ensimmäisenä saavutetun stabiilin taudin paras vaste viimeistään päivänä 150). Tarkempi vertailu tutkimusten tutkimusasetelmista on esitetty Fimean arviointiraportin liitteessä 4. Liso-cel-hoitoa saaneista potilaista suurin osa (63 %) sai siltahoitoa, joten heitä ei poistettu kaltaistuksessa, ettei vertailupopulaation koko pieneneisi oleellisesti sen takia. Kaltaistuksen jälkeen vertailussa mukana olevien potilaiden määrä vähintään puolittui tehovertailussa sekä liso-cel- (92 vs. 42 potilasta) että SOC-hoitohaarassa (92 vs. 39 potilasta) ja pieneni noin kolmanneksen (92 vs. 68 potilasta) turvallisuusvertailussa. Siltahoidon ja EFS:n määritelmän erilaisuus ja pienemmät potilasryhmät tuovat epävarmuutta tulosten tarkasteluun.

Tehovertailussa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja liso-celin ja axi-celin suhteen. Turvallisuusvertailussa liso-celillä oli suotuisampi haittaprofiili muun muassa vähintään astetta kolme olevien hoitoon liittyvien vakavien haittatapahtumien, sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden suhteen. Liso-cel hoidossa sytokiinioireyhtymää ja neurotoksisuutta ilmeni oleellisesti axi-cel hoitoa vähemmän. Hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien, kaikkien hoitoon liittyvien vakavien haittatapahtumien, vaikeiden tulehdusten ja matalan immunoglobuliinin osuudet sen sijaan olivat samalla tasolla liso-celin ja axi-celin kesken.

Liso-celin turvallisuuspopulaatio (n = 183) tässä käyttöaiheessa perustuu faasin III tutkimukseen (TRANSFORM). Turvallisuustulokset TRANSFORM-tutkimuksen osalta esitetään pääosin pääanalyysistä, jolloin potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 17,5 kuukautta (Abramson ym. 2023).

Hoidon aikana kaikille turvallisuuspopulaation potilaille ilmaantui vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia (haitta-aste 3–5) haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla potilailla (liso-cel 92 % vs. SOC 89 %) ja vakavia haittatapahtumia noin puolella potilaista (liso-cel 48 % vs. SOC 49 %). Hoidon

lopettamiseen johtaneita haittoja ilmeni vain SOC-hoitoa saaneilla (4 %). Hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni molemmissa hoitohaaroissa lähes kaikilla (liso-cel 96 % vs. SOC 92 %) ja vakavia haittatapahtumia noin kolmasosalla (liso-cel 34 %, SOC 37 %). Hoitoharojen välillä ei ollut merkittäviä eroja haittatapahtumien ilmaantuvuuden suhteen. Liso-cel-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmät minkä tahansa asteiset haittatapahtumat olivat neutropenia (83 %), anemia (67 %), trombosytopenia (60 %), pahoinvointi (53 %) ja sytokiinioireyhtymä (49 %). SOC-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmät haittatapahtumat olivat puolestaan trombosytopenia (73 %), anemia (68 %), pahoinvointi (58 %), neutropenia (55 %) ja ripuli (43 %). Yleisimmät vähintään haitta-asteen 3 haittatapahtumat olivat liso-cel-ryhmässä neutropenia (82 %), anemia (52 %), trombosytopenia (50 %), lymfopenia (26 %) ja leukopenia (16 %), sekä SOC-ryhmässä trombosytopenia (68 %), anemia (56 %), neutropenia (52 %), kuumeinen neutropenia (23 %) ja leukopenia (12 %). Osa SOC-ryhmän potilaista sai siirtyä (crossover) liso-cel-ryhmään ennalta määrättyissä tilanteissa. Liso-cel-hoidon SOC-hoidon jälkeen saaneiden potilaiden (n = 58) yleisimmät haittatapahtumat olivat neutropenia (53 %), sytokiinioireyhtymä (47 %), anemia (41 %), trombosytopenia (36 %) ja päänsärky (28 %). Pääanalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 13.5.2022) liso-cel-ryhmästä oli kuollut 28 potilasta (30 %). SOC-ryhmästä oli kuollut 38 potilasta (42 %), joista 29 potilasta kuului SOC-hoidosta liso-cel-hoitoon siirtyneisiin (n = 58). Yleisin kuoleman syy oli etenevä tauti (liso-cel-ryhmässä 17 potilasta ja SOC-ryhmässä 25 potilasta).

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä verrattiin liso-celin ja axi-celin lääkekustannuksia keskenään. Kustannusten minimointi perustuu oletukseen valmisteiden samankaltaisesta kliinisestä vaikuttavuudesta sekä haittaprofiileista.

Myyntiluvan haltija perusteli valmisteiden vaikuttavuuden samankaltaisuutta toimittamallaan epäsuoralla vertailulla. Vertailu perustui kahteen faasin III tutkimukseen (liso-cel: TRANSFORM; axi-cel: ZUMA-7), jotka olivat samankaltaisia muun muassa sisäänotto- ja poissulkukriteereiltään ja erosivat merkittävimmin ainoastaan siltahoidon sallimisessa ja EFS:n määritelmässä. Valmisteita verrattiin ankkuroidulla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla tehon lopputulosmuuttujien (EFS, PFS, OS, CRR) sekä

turvallisuusprofiilien suhteen. Epäsuoran vertailun perusteella valmisteiden tehossa ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa, mutta turvallisuuden suhteen liso-celillä vaikutti olevan hieman axi-celiä suotuisampi haittaprofiili. Kustannusten minimointianalyysiä varten myyntiluvan haltija kuitenkin oletti konservatiivisesti valmisteiden teho- ja haittaprofiilit samankaltaisiksi.

Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyillä oletuksilla liso-cel- ja axi-cel-hoidon lääkekustannukset ovat kummallakin hoidolla julkisilla listahinnoilla 327 000 € potilasta kohden. Näin ollen liso-celin käyttöönotto tarkasteltavassa käyttöaiheessa ei aiheuta budjettivaikutusta axi-cel-hoitoon verrattuna. Myyntiluvan haltijan esittämässä kustannusten minimointianalyysissä tarkasteltiin yksinkertaisuuden vuoksi pelkästään lääkekustannuksia. On huomioitava, että oletus samankaltaisuudesta perustuu epäsuoraan vertailuun, joka lähtökohtaisesti sisältää jonkin verran epävarmuutta.

Suomen syöpärekisterin mukaan Suomessa diagnosoitiin vuosina 2017–2021 keskimäärin 683 uutta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavaa potilasta per vuosi. Heistä 30 %:lla tauti uusiutuu ensilinjan hoidon jälkeen (75 % alle 12 kuukauden sisällä hoidosta) ja 10 % ovat hoitoon reagoimattomia. Potilaista, joilla tauti uusiutuu 12 kuukauden sisällä, 73 % on riittävän hyväkuntoisia (ECOG 0-1) ja edelleen 92 % heistä soveltuisi CAR-T-soluhoitoon, mikä tekisi 103 potilasta vuodessa. Hoitoon reagoimattomien tautien potilaista samoin 73 % on riittävän hyväkuntoisia (ECOG 0-1) ja edelleen 92 % heistä soveltuisi CAR-T-soluhoitoon, mikä tekisi 46 potilasta vuodessa. Myyntiluvan haltijan mukaan siis yhteensä 149 potilasta vuodessa soveltuisi liso-cel-hoidolle. Myyntiluvan haltija arvioi liso-cel-hoidolle soveltuvien potilaiden määrän pysyvän samana seuraavan viiden vuoden myyntiluvan laajennuksen tultua voimaan.

CAR-T-soluhoitoja käytännössä saavien potilaiden määrä on kuitenkin huomattavasti pienempi. Fimean toteuttamassa pilottiprojektissa (Kokko ym. 2024) todettiin 16 potilaan Suomessa saaneen CAR-T-soluhoitoa vuosina 2019–2022 HUSin, Varhan ja Pirhan alueilla. Potilaista suurin osa sai hoitoa suurisoluisiin B-solulymfoomiin, mutta lukumäärään sisällytettiin myös akuuttiin lymfoblastiseen leukemiaan CAR-T-soluhoitoa

saaneet potilaat. Tämän perusteella oletettavasti vähintään viisi potilasta voisi saada vuosittain CAR-T-soluhoidoa.

Myyntiluvan haltijan esittämällä vuosittaisella liso-cel-hoidolle soveltuvalla potilasmäärällä (149 potilasta) vuosittaiset lääkekustannukset olisivat noin 50 miljoonaa euroa. Liso-cel-hoidon budjettivaikutus olisi vuosittain noin 42 miljoonaa euroa, kun sitä verrataan nykyhoitokäytännön mukaisiin vertailuhoitoihin ja oletetaan liso-celin korvaavan täysin vertailuhoidot. Koska axi-cel-hoidon kustannukset oletettiin samoiksi liso-celin kanssa, budjettivaikutus kuvaa myös tilannetta, jossa SOC-hoidoista siirrytään kokonaisuudessaan käyttämään liso-cel- tai axi-cel-hoidoa. Fimean esittämällä alarajalla (viisi vuosittaista potilasta) liso-cel-hoidon vuosittaiset lääkekustannukset olisivat noin 1,7 miljoonaa euroa. Budjettivaikutus olisi tällöin 0–1,4 miljoonaa euroa axi-cel- ja SOC-hoitoihin verrattuna.

Fimean arvio liso-cel-hoidon kokonaiskustannuksista vaihteli 1,7–50 miljoonan euron välillä (5–149 potilasta). Budjettivaikutus vaihteli 1,4–42 miljoonan euron välillä, kun oletettiin kaikkien potilaiden siirtyvän kemoimmunoterapiasta CAR-T-soluhoidoihin, ja oli nolla, kun oletettiin potilaiden siirtyvän axi-celin ja liso-celin välillä.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Suosituksen kohteena olevien potilaiden sairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta. Hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittatapahtumia ja sen mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä. Hoito on mahdollista toteuttaa vain hyväkuntoisille potilaille. On tärkeää, että potilaille ja heidän omaisilleen on kerrottu hoidon monivaiheisuudesta ja hoitoon liittyvistä riskeistä.

8 Johtopäätökset

Liso-cel on tarkoitettu diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL), korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBCL), primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) ja gradus 3B follikulaarisen lymfooman (FL3B) hoitoon aikuispotilailla, joiden sairaus on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan.

Tutkimusnäyttö liso-cel hoidon vaikutuksista perustuu TRANSORM-tutkimukseen, jonka primäärianalyysin mukaan liso-cel-hoitoa saaneet potilaat saavuttivat täydellisen hoitovasteen (CR) vertailuhoitoa useammin (74 % vs. 44 %; seuranta-ajan mediaani 17,5 kk; tiedonkeruun katkaisu 13.5.2022). Päivitetyssä analyysissä kolmen vuoden seurannan jälkeen (seuranta-ajan mediaani 33,9 kuukautta) liso-celin osalta oli saavutettu EFS-mediaani 29,5 kuukautta mutta useiden muiden lopputulosmuuttujien (PFS, OS, vasteen kesto) mediaanit olivat edelleen saavuttamatta. OS-tulosten osalta on huomioitava, että suuri osa SOC-haaran potilaista sai jatkohoitona liso-cel-hoitoa.

Liso-cel-hoito kohensi syöpään liittyviä elämänlaatumittareita (erityisesti yleisvointi, kognitiivinen toimintakyky ja väsymys) ensimmäisen kuuden kuukauden jälkeen infuusiosta. Vertailussa SOC-hoidolla puolestaan oli viitteitä näiden mittareiden heikentymisestä. Fyysisen toimintakyvyn mittareissa ei havaittu merkitseviä eroja hoitohaarojen välillä. Tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä, sillä mittauksiin osallistuneiden potilaiden määrä oli pieni.

Alaryhmäanalyysien perusteella tulokset olivat samansuuntaisia kaikissa keskeisissä alaryhmissä eikä voida sanoa tietyn potilasryhmän hyötynneen hoidosta enemmän kuin jonkun toisen. Alaryhmäanalyysien tuloksia tulee tulkita varoen useiden alaryhmien pienen potilasmäärän takia.

Liso-celin ja toisen CAR-T hoidon axi-celin tehoa ja turvallisuutta toisen linjan hoitona verrattiin DLBCL sairastavilla potilailla ankkuroidulla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla (MAIC), jossa yhteisenä vertailuhoitona oli nykyhoitokäytännön mukainen kemoimmunoterapia. Tehovertailussa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja liso-celin ja axi-celin suhteen. Turvallisuusvertailussa liso-celillä oli suotuisampi haittaprofiili muun muassa vähintään astetta kolme olevien hoitoon liittyvien vakavien haittatapahtumien, sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden suhteen.

Hoidon aikana kaikille turvallisuuspopulaation potilaille ilmaantui vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia (haitta-aste 3–5) haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla potilailla (liso-cel 92 % vs. SOC 89 %) ja vakavia haittatapahtumia noin puolella potilaista. Hoidon lopettamiseen johtaneita haittoja ilmeni

vain SOC-hoitoa saaneilla (4 %). Hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni molemmissa hoitohaaroissa lähes kaikilla (liso-cel 96 % vs. SOC 92 %) ja vakavia haittatapahtumia noin kolmasosalla.

Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä käytetyillä oletuksilla liso-cel- ja axi-cel-hoidon lääkekustannukset ovat kummallakin hoidolla julkisilla listahinnoilla 327 000 € potilasta kohden. Näin ollen liso-celin käyttöönotto tarkasteltavassa käyttöaiheessa ei aiheuta budjettivaikutusta axi-cel-hoitoon verrattuna. Myyntiluvan haltijan esittämässä kustannusten minimointianalyysissä tarkasteltiin yksinkertaisuuden vuoksi pelkästään lääkekustannuksia. On huomioitava, että oletus samankaltaisuudesta perustuu epäsuoraan vertailuun, joka lähtökohtaisesti sisältää jonkin verran epävarmuutta.

Myyntiluvan haltijan mukaan yhteensä 149 potilasta vuodessa soveltuisi liso-cel-hoidolle. Myyntiluvan haltija arvioi liso-cel-hoidolle soveltuvien potilaiden määrän pysyvän samana seuraavan viiden vuoden myyntiluvan laajennuksen tultua voimaan. Myyntiluvan haltijan esittämällä vuosittaisella liso-cel-hoidolle soveltuvalla potilasmäärällä vuosittaiset lääkekustannukset olisivat noin 50 miljoonaa euroa. Liso-cel-hoidon budjettivaikutus olisi vuosittain noin 42 miljoonaa euroa, kun sitä verrataan nykyhoitokäytännön mukaisiin vertailuhoitoihin ja oletetaan liso-celin korvaavan täysin vertailuhoidot. Koska axi-cel-hoidon kustannukset oletettiin samoiksi liso-celin kanssa, budjettivaikutus kuvaa myös tilannetta, jossa SOC-hoidoista siirrytään kokonaisuudessaan käyttämään liso-cel- tai axi-cel-hoitoa. Fimean esittämällä alarajalla (viisi vuosittaista potilasta) liso-cel-hoidon vuosittaiset lääkekustannukset olisivat noin 1,7 miljoonaa euroa. Budjettivaikutus olisi tällöin 0–1,4 miljoonaa euroa axi-cel- ja SOC-hoitoihin verrattuna.

9 Yhteenveto suosituksesta

Lisokabtageenimaraleuseeli (liso-cel) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan suurisoluisen B- solulymfooman toisen linjan hoidossa hyväkuntoisilla (ECOG 0-1) potilailla. Hoitoa voidaan antaa vain potilaille, jotka eivät ole saaneet aiemmin CAR-T hoitoa. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta. Lisäksi Palko edellyttää, että osana hintaneuvotteluja sovitaan hoidon seurantatiedon keruusta ja raportoinnista.

Palkon näkemyksen mukaan suuri osa tutkimuspotilaista sai liso-cel -hoidolla täydellisen vasteen. Näyttö perustuu faasin III satunnaistettuun vertailututkimukseen. Hoidon teho on osoitettu vain hyväkuntoisilla potilailla ja tutkimusnäyttöön liittyy epävarmuutta, sillä useimpien lopputulosmuuttujien mediaania ei ole vielä saavutettu.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, STM
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Niina Koivuvuori, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arvointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta

Asiantuntijat:

- Arvointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Nina Erno-Ustinov, vastaava hammaslääkäri, Helsingin kaupunki; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Sirkku Jyrkkiö, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Kati Kinnunen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Tuula Kock, asiantuntijalääkäri, Suomen Kuntaliitto, Hyvil Oy; Jarmo J. Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Markus Perola, tutkimusprofessori, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos; Piia Rannanheimo, johtava asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Riitta Suhonen, hoitotieteen professori, Turun yliopisto; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Lokakuu 2024 Fimean arviointilausunnon julkaisu
- 9.12.2024. suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 20.1.2025 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa, jossa hyväksyttiin suositusluonnoksen vieminen kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 6.2.2025 Palkon neuvosto hyväksyi suositusluonnoksen kommentoinnin otakantaa.fi palvelussa
- 17.3.2025 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 27.3.2025 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, ym. (2023) Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood 141(14):1675–84. DOI:10.1182/blood.2022018730.

European Medicines Agency (EMA). Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi). European public assessment report (EPAR). 30.3.2023. EMEA/H/C/004731/II/0005.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/breyanzi-h-c4731-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). Breyanzi (lisokabtageenimaraleuseeli).
Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004731/II/0005.

Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, ym. (2022) Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 399(10343):2294–308. DOI:10.1016/S0140- 6736(22)00662-6

Kokko M, Rannanheimo P, Laitinen T, ym. (2024) OMOP-harmonisaatioon ja hajautettuihin analyysihin perustuvan pilottiprojektin loppuraportti: Lisänäyttöä uusista lääkeshoidoista. <https://www.sitra.fi/julkaisut/lisanaytto-uusista-laakehoidoista/>

Leppä S, Niemelä N, Suonpää P, ym. (2023) CAR-T-solut lymfooman hoidossa - tähtäin paranemiseen. Suomen Lääkärilehti 78(35–36):1341–4.

Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus; <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/>; voimassa 16.1.2023 alkaen, päivitetty 2024.

Nousiainen, P; Lamminsalo, M; Rahkonen, A (2024), Lisokabtageeni-maraleuseeli suurisoluisen B-solulymfooman toisen linjan hoidossa.Fimea kehittää, arvioi ja informoi: 11/2024

Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2024.
<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot>

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, ym. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26:v116–25.