

Hyväksytty Palkon neuvostossa 27.3.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Lisokabtageenimaraleuseeli suurisoluisen B- solulymfooman kolmannen linjan hoidossa

Lisokabtageenimaraleuseeli (liso-cel) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (ECOG-toimintakykyluokka 0–1) suurisoluisen B-solulymfooma-potilaiden kolmannen linjan hoidossa. 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 toistaiseksi faasin I/II tutkimuksiin. Hoidon teho on osoitettu vain hyväkuntoisilla potilailla ja tutkimusnäyttöön liittyy epävarmuutta.

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	6
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	8
8	Johtopäätökset.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11

Lyhenteet

Axi-cel	Aksikabtageenisiloleuseeli (kauppanimi Yescarta)
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)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG Group)	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	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
LBCL teho	TRANSCEND-NHL-001-tutkimuksen kohortti, joka sai vähintään yhden annoksen liso-celiä ja joilla oli PET-positiivinen tauti ennen infuusiota
Liso-cel	Lisokabtageenimaraleuseeli (kauppanimi Breyanzi)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
LYG	Saavutetut elinvuodet (life years gained)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PR	Osittainen vaste (partial response)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)
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](#).

Suosituksat 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 kolmannen 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 ensilinjan 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

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

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).

Liso-cel on myös 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). Liso-celille myönnettiin myyntilupa tähän käyttöaiheeseen Euroopassa heinäkuussa 2024.

Fimean arviointiraportin Liitteessä 1 on esitetty yhtenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Tanskassa. Arviointi on valmistunut Kanadassa, Norjassa, Ruotsissa ja Saksassa. Ruotsi suosittelee liso-celin käyttöönottoa ja Kanada suosittelee sitä ehdollisesti. Norja ja Saksa eivät suosittele käyttöönottoa tässä indikaatiossa. Muiden maiden arvioinneista ei ole tietoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

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

Kaikissa hoitolinjoissa suositellaan hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa. Uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman taudin hoidon tavoitteena on parantuminen tai taudinkulun jarruttaminen riippuen potilaan iästä ja kuntoisuudesta.

Vähintään kahdesti uusiutuneen tai solusalpaajahoitoon reagoimattoman taudin hoitoon suositellaan CAR-T-soluhoidon (aksikabtageneeniloleuseeli, axi-cel tai tisagenlekleuseeli, tisa-cel). Mikäli kantasolusiirto tai CAR-T-soluterapiat eivät ole mahdollisia tai tauti on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, hoidoksi suositellaan polatutsumabivedotiini-rituksimabi-bendamustiini-yhdistelmähoitoa (pola-BR), tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmähoitoa tai lonkastuksimabi-tesiriiniä. Näistä kaksi jälkimmäistä eivät kuitenkaan ole käytännössä käytössä; lenalidomidilta puuttuu Suomessa korvattavuus ja lonkastuksimabi-tesiriini ei kuulu Suomen terveydenhuollon palveluvalikoimaan. Pola-BR-hoitoa ei ole myöskään hyväksytty palveluvalikoimaan.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Liso-celin näyttö tarkasteltavassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhdysvaltalaiseen faasin I avoimeen, yksihaaraiseen, saumattomaan monikeskus- ja monikohorttitutkimukseen (TRANSCEND-NHL-1). TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksessa ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli puolueettoman arviointiryhmän arvioima kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat täydellisen vasteen osuus (CR), vasteen kesto (DOR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) ja liso-celin turvallisuus. Liso-cel-hoitoa on tutkittu myös pienemmässä faasin II avoimessa yksihaaraisessa monikeskus- ja monikohorttitutkimuksessa (TRANSCENDWORLD), jonka ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän arvioima ORR. (EPAR, Abramson 2024).

TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksessa oli hoitoon reagoimatonta tai uusiutunutta B-soluista non-Hodgkin lymfoomaa sairastavaa potilasta (n= 257, LBCL teho -kohortti), jotka saivat vähintään yhden annoksen liso-celiä ja joilla oli PET-positiivinen tauti ennen infuusiota. Kokonaisvasteen sai 187 (73 %) potilasta ja täydellisen vasteen 136 (53 %) potilasta. Vasteen keston mediaani oli 23,1 kuukautta ja täydellisessä vasteessa 26,1 kuukautta

(tiedonkeruun katkaisukohta 4.1.2021). Vasteen saavuttamiseen meni keskimäärin yksi kuukausi. PFS-mediaani oli 6,8 kuukautta ja OS-mediaani 27,3 kuukautta.

TRANSCENDWORLD-tutkimuksen tehotulokset olivat heikkommat kuin TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksen. Tutkimukseen osallistuneilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL, jota oli hoidettu vähintään kahdessa hoitolinjassa. Kohortissa 3 (n = 36) vasteen saavutti 22 (61,1 %) potilasta ja täydellisen vasteen saavutti 12 (33,3 %) potilasta. Vasteen keston mediaani oli 3,5 kuukautta. Tutkimuksessa PFS-mediaani oli 3,25 kuukautta ja OS-mediaani 15 kuukautta. Myyntiluvan haltijan suorittamassa tutkimusten tuloksia vertailevassa D120-analyysissä tulokset lähenivät toisiaan, mutta vasteen kesto oli edelleen huomattavasti lyhyempi kohortin 3 potilailla verrattuna LBCL teho -kohortin potilaisiin.

TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksen potilaiden elämänlaatua mitattiin EORTC-QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-mittareilla. LBCL hoito -kohortin potilaista 181/269 (67 %) tutkittavaa oli arvioitavissa EORTC-QLQ-C30-mittarilla ja 186/269 (69 %) tutkittavaa EQ-5D-5L-mittarilla. EORTC-QLQ-C30-mittarilla potilaiden tulokset yleisessä hyvinvoinnissa (Global Health Status, GHS) paranivat kaksi kuukautta liso-cel-infuusion jälkeen ja uupumuksessa yhdeksän kuukautta liso-cel-infuusion jälkeen. Muiden ulottuvuuksien tulokset pysyivät samankaltaisina lähtötilanteesta kahdeksaentoista kuukauteen saakka. EQ-5D-5L-mittarissa vastausprosentti oli 65,6 % yhdeksän kuukauden kohdalla ja 65,8 % 18 kuukauden kohdalla. Potilaiden vastauksissa mitattu elämänlaatuindeksi (health utility index) huononi yhden kuukauden jälkeen liso-cel-infuusiosta ja oli parempi kuin lähtötaso kuudesta kuukaudesta 18 kuukauteen saakka. (CHMP)

TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksen LBCL teho -kohortista tehtiin alaryhmäanalyysijä kokonaisvasteosuuden (ORR) ja täydellisten vasteiden osuuksien (CRR) suhteen.

Alaryhmien tarkemmat kuvaukset löytyvät Fimean arviointiraportista.

Kokonaisvasteosuuden suhteen ei ollut mahdollista tunnistaa potilasryhmiä, jotka olisivat hyötäneet liso-cel-hoidosta enemmän kuin toiset. Alaryhmien vasteosuudet olivat samankaltaisia keskimääräisen vasteosuuden kanssa. Kuitenkin täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden alaryhmäanalyysissä potilaat, jotka tarvitsivat siltahoitoa ennen liso-cel-hoitoa, joiden taudin pinta-ala oli vähintään 50 cm² tai olivat aiemmalle hoidolle

reagoimattomia, saavuttivat vasteen harvemmin. Lisäksi kolme kuudesta sekundäärisen keskushermostolymfooman potilaista saavutti täydellisen vasteen.

Liso-cel-hoidon tehoon ja turvallisuuteen liittyviä tuloksia kolmannessa hoitolinjassa on raportoitu ainoastaan yksihaaraisissa tutkimuksissa. Tästä syystä myyntiluvan haltija vertasi liso-cel-hoidon teho- ja turvallisuustuloksia epäsuoralla menetelmällä vertailuhoitoina toimivien axi-cel- ja tisa-cel-hoitojen tuloksiin. Molemmat vertailut toteutettiin ankkuroimattomina kaltaistettuina epäsuorina vertailuina (MAIC). Liso-cel-hoidon vertailun tiedot perustuivat TRANSCEND-NHL-1-tutkimukseen, axi-cel-hoidon ZUMA-1-tutkimukseen ja tisa-cel-hoidon JULIET-tutkimukseen.

Epäsuora vertailu liso-cel vs. axi-cel:

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle myös päivitetyn analyysin liso-cel-hoidon ja axi-cel-hoidon välillä. Tässä vertailussa liso-cel-hoidon seuranta-ajan mediaani kasvoi 31,0 kuukauteen (tiedonkeruun katkaisukohta 1/2021) ja axi-cel-hoidon 51,1 kuukauteen OS:n osalta (tiedonkeruun katkaisu 8/2020) ja 27,1 kuukauteen PFS:n, ORR:n ja CR:n osalta (tiedonkeruun katkaisukohta 8/2018). Epäsuoran vertailun potilastiedot on kuvattu Fimean arviointiraportissa. Lopullisen primaarianalyysin efektiivinen otoskoko (ESS) oli 38–42 potilasta TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksesta. Epäsuoran vertailun tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Turvallisuustulosten vertailussa tarkasteltiin kaikkia hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia sekä erityisen mielenkiinnon kohteina olleita haittatapahtumia. Hoidon aikana ilmenneitä, vähintään haitta-asteen 3 haittatapahtumia, ilmeni liso-cel-hoidolla (ESS = 66,0) axi-cel-hoitoa (n = 108) tilastollisesti merkitsevästi vähemmän (OR 0,04 [95 %:n LV 0,01–0,19]). Saman suuntainen tilastollisesti merkitsevä tulos havaittiin kaikissa tarkastelluissa haittatapahtumaluokissa. Tulokset olivat pääsääntöisesti samankaltaisia naiivissa vertailussa.

Epäsuora vertailu liso-cel vs. tisa-cel:

Vertailussa käytettyjen potilaiden ominaispiirteet ja kaltaistus on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa. Lopullisen vertailun ESS oli 150–200 potilasta TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksesta. Vertailun tulosten perusteella liso-cel-hoito oli tisa-cel-hoitoa

parempi ORR:n, CR:n, PFS:n ja OS:n suhteen. Hoidon aikana ilmenneitä, vähintään haitta-asteen 3 haittatapahtumia, ilmeni liso-cel-hoidolla (ESS = 124,7) tisa-cel-hoitoa (n = 111) tilastollisesti merkitsevästi vähemmän (OR 0,36 [95 %:n LV 0,19–0,71]). Lisäksi vertailussa raportoitiin liso-cel-hoidolla pienempi todennäköisyys sytokiinioireyhtymän ilmenemisen suhteen ja vähintään haitta-asteen 3 pitkittyneen sytopenian suhteen. Liso-cel- ja tisa-cel-hoidot olivat epäsuorassa vertailussa muutoin turvallisuusprofiililtaan samankaltaisia.

TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin LBCL hoito -kohortin (n = 270) mukaan. Hoitoon liittyvät haittatapahtumat arvioitiin sekä 0–90 päivän aikaikkunassa liso-cel-infusiosta että yli 90 päivää infuusion jälkeen. Lähes kaikki (99 %) potilaat saivat jonkin asteisen haittatapahtuman 0–90 päivän sisällä liso-cel-infusiosta ja vähän alle puolet (42 %) potilaista 90 päivää infuusion jälkeen. Potilaista 74,4 %:lla haittatapahtuman arvioitiin liittyvän liso-cel-hoitoon. Vakava haittatapahtuma ilmeni 45 %:lla potilaista 0–90 päivän aikana infusiosta ja 17 %:lla 90 päivää infuusion jälkeen (hoitoon liittyviä 29,4 %). Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana yhteensä 11 tapausta, joista neljän arvioitiin liittyvän liso-celiin.

Vähintään kolmannen linjan hoitoa saavilla potilailla taustalla on jo runsaasti hoitohistoriaa ja pitkäkestoista toksisuutta lisääviä hoitoja. Pitkittynyttä luuydinlammaa todettiin kuukauden kohdalla 37 %:lla potilaista. Kolmen kuukauden kohdalla esimerkiksi verihiutaleiden mataluus oli vähentynyt haitta-asteeseen 2 tai paremmaksi 62 %:lla, 180 päivän kohdalla 74 %:lla ja tutkimuksen loppuessa 81 %:lla. Hypogammaglobulinemiaa todettiin vielä kuukauden kohdalla 14 %:lla. Akuuttien haittojen suhteen haitat olivat tyypillisiä CAR-T-hoitojen haittoja, joiden kesto on yleensä päiviä. Kuitenkaan liso-cel ei haittojen suhteen eroa merkittävästi muista CAR-T-hoidoista.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Hintavertailu perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin. Myyntiluvan haltija valitsi vertailuhoidoksi axi-celin, sillä se on liso-celin kaltainen CAR-T-soluhoido ja sillä on EMAn hyväksymä samankaltainen käyttöaihe kolmannen linjan hoitona uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa.

Myös toisella CAR-T-soluhoidolla tisagenlekleuseesilla (tisa-cel) on käyttöaihe kolmannen linjan hoitoon, mutta myyntiluvan haltija ei toimittanut hintavertailua Fimealle liso-celin ja tisa-celin välillä. Hintavertailun käyttöä myyntiluvan haltija perustelee liso-cel- ja axi-cel-hoitojen vähintäänkin samanlaisella teholla ja turvallisuudella tässä käyttöaiheessa ja potilaspopulaatiossa. Hoitojen samankaltaisuutta myyntiluvan haltija on arvioinut toimittamassaan ankkuroimattomassa kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa. Myyntiluvan haltijan tulkinnan mukaan epäsuora vertailu osoittaa vertailtavien hoitojen kliinisen vaikuttavuuden olevan keskenään samankaltainen uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman suurisoluisen B-solulymfooman kolmannen linjan hoidossa. Myyntiluvan haltija toteutti hintavertailun kustannuslaskelmana, jossa huomioitiin ainoastaan CAR-T-valmisteen veroton tukkumyyntihinta. Hoitojen esilääkitys-, valmistus-, annostelu- ja jatkohoitokustannukset sekä sairaudesta ja haittojen hoitamisesta aiheutuvat kustannukset oletettiin molemmilla hoidoilla samansuuruisiksi eikä niitä siten huomioitu laskelmassa. Myös hoitojen kestot oletettiin samankaltaisiksi, sillä sekä liso-cel että axi-cel annostellaan kertaluonteisena infuusiona. Myyntiluvan haltijan hintavertailun mukaan liso-cel ja axi-cel ovat tukkuhinnoiltaan samanarvoisia (327 000 € julkisilla listahinnoilla), jolloin hoidon vaihdosta toiseen ei synny budjettivaikutusta. Vertailun vuoksi tisa-celin veroton tukkumyyntihinta on 320 000 €.

Myyntiluvan haltijan arvio CAR-T-hoidoille soveltuvien potilaiden määrästä perustui rekisteridataan, kirjallisuuteen ja myyntiluvan haltijan arvioon. 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 ja 10 %:a ovat hoitoon reagoimattomia. Uusiutuneen taudin toisen linjan autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT) soveltuvista potilaista 50 %:a ei saa vastetta (nopeasti uusiutuvista 60–70 %) ja he eivät etene kantasolusiirtoon asti. Tauti uusiutuu puolella kantasolusiirron saaneista. Myyntiluvan haltijan arvioi, että puolet näistä potilaista soveltuu CAR-T-soluhoidoon (26 potilasta vuodessa). Hoitoon reagoimattoman taudin toisessa hoitolinjassa 80 %:a soveltuu saamaan pelastavaa kemoterapiaa. Näistä potilaista 80 %:a ei saa vastetta. Myyntiluvan haltija arvioi, että puolet näistä potilaista soveltuisi CAR-T-soluhoidoon (22 potilasta vuodessa).

Liso-celillä ja axi-celillä on indikaatio myös toisessa linjassa ja tämä on suomalaisen hoitosuosituksen mukaan näiden potilaiden ensisijainen hoito. Silloin kolmannessa linjassa ei CAR-T-hoitoja useimmille enää annettaisi. Myyntiluvan haltijan arviossa yhteensä 48 potilasta vuodessa soveltuisi saamaan CAR-T-hoitoa kolmannessa hoitolinjassa, mutta realistisempi arvio on jatkossa huomattavasti pienempi, mikäli toisen linjan hoito on toteutettavissa. Lisäksi myyntiluvan haltija oletti huomioimatta toisen linjan CAR-T-hoitoja, että CAR-T-hoidolle soveltuvien potilaiden määrä vuosittain pysyy samana seuraavan viiden vuoden ajan. Myyntiluvan haltija ei eritellyt liso-cel-hoitoon soveltuvia potilaita yleisestä CAR-T-hoitoon soveltuvasta potilasmäärästä.

Myyntiluvan haltijan esittämällä vuosittaisella potilasmäärällä ($n = 48$) liso-cel-hoidon vuosittaiset lääkekustannukset olisivat noin 15,7 miljoonaa euroa. Kokonaiskustannus on sama, mikäli potilaat saisivat liso-celin sijaan axi-cel-hoitoa, sillä niiden lääkekustannukset oletettiin samoiksi eikä näiden lääkkeiden välillä synny budjettivaikutusta. Mikäli kaikki potilaat hoidettaisiin tisa-cel-hoidolla, vuosittaiset lääkekustannukset olisivat 15,4 miljoonaa euroa. Liso-cel-hoidosta muodostuisi siis noin 0,4 miljoonan euron budjettivaikutus tisa-cel-hoitoon nähden listahinnoin laskettuna.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Suosituksen kohteena olevien potilaiden sairaus on edennyt aiemmista hidoista 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 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 (Valmisteyhteenveto).

Liso-celin näyttö tarkasteltavassa käyttöaiheessa perustuu pääosin faasin I avoimeen, yksihaaraiseen TRANSCEND-NHL-1 -tutkimukseen. Liso-cel-hoitoa on tutkittu myös pienemmässä faasin II avoimessa yksihaaraisessa TRANSCENDWORLD -tutkimuksessa, jonka ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän arvioima ORR. (EPAR, Abramson 2024).

TRANSCEND-NHL-1- tutkimukseen osallistuneista hoitoon reagoimatonta tai uusiutunutta B-soluista non-Hodgkin lymfoomaa sairastavista potilaista (n = 257) kokonaisvasteen (OR) sai lähes kolme neljäsosaa (73 %) ja täydellisen hoitovasteen (CR) noin puolet (53 %). Vasteen keston mediaani oli lähes kaksi vuotta (23,1 kuukautta) ja täydellisessä vasteessa 26,1 kuukautta. Vasteen saavuttamiseen meni keskimäärin yksi kuukausi. PFS-mediaani oli 6,8 kuukautta ja OS-mediaani 27,3 kuukautta.

TRANSCENDWORLD-tutkimuksen tehotulokset olivat heikommat kuin TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksen. Kokonaisvasteen saavutti 22/36 (61,1 %) potilasta ja täydellisen vasteen saavutti 12/36 (33,3 %) potilasta. Vasteen keston mediaani oli 3,5 kuukautta. Tutkimuksessa PFS-mediaani oli 3,25 kuukautta ja OS-mediaani 15 kuukautta. Myyntiluvan haltijan suorittamassa tutkimusten tuloksia vertailevassa D120-analyysissä tulokset lähenivät toisiaan, mutta vasteen kesto oli edelleen huomattavasti lyhyempi TRANSCENDWORLD potilailla verrattuna TRANSCEND-NHL-1 potilaisiin.

TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksen potilaiden elämänlaatua mitattiin EORTC-QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-mittareilla. EORTC-QLQ-C30-mittarilla potilaiden tulokset yleisessä hyvinvoinnissa (Global Health Status, GHS) paranivat kaksi kuukautta liso-cel-infuusion jälkeen ja uupumuksessa yhdeksän kuukautta liso-cel-infuusion jälkeen. Muiden ulottuvuuksien tulokset pysyivät samankaltaisina lähtötilanteesta kahdeksaantoista kuukauteen saakka. Potilaiden vastauksissa mitattu elämänlaatuindeksi huononi yhden kuukauden jälkeen liso-cel-infuusiosta ja oli parempi kuin lähtötaso kuudesta kuukaudesta 18 kuukauteen saakka.

Tehdyissä alaryhmäanalyyseissä ei ollut mahdollista tunnistaa kokonaisvasteosuuden suhteen potilasryhmiä, jotka olisivat hyötäneet liso-cel-hoidosta enemmän kuin toiset. Täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden alaryhmäanalyyseissä potilaat, jotka tarvitsivat siltahoitoa ennen liso-cel-hoitoa, joiden taudin pinta-ala oli vähintään 50 cm² tai olivat aiemmalle hoidolle reagoimattomia, saavuttivat vasteen harvemmin. Lisäksi kolme kuudesta sekundäärisen keskushermostolymfooman potilaista saavutti täydellisen vasteen.

Myyntiluvan haltija vertasi liso-cel-hoidon teho- ja turvallisuustuloksia ankkuroimattomina kaltaistettuina epäsuorina vertailuina vertailuhoitoina toimivien axi-cel- ja tisa-cel-hoitojen tuloksiin. Kun verrattiin liso-cel-hoitoa axi-cel-hoitoon epäsuoran vertailun tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Hoidon aikana ilmenneitä, vähintään haitta-asteen 3 haattatapahtumia, ilmeni liso-cel-hoidolla axi-cel-hoitoa tilastollisesti merkitsevästi vähemmän. Saman suuntainen tilastollisesti merkitsevä tulos havaittiin kaikissa tarkastelluissa haattatapahtumaluokissa. Tulokset olivat pääsääntöisesti samankaltaisia naiivissa vertailussa. Epäsuoran vertailun tulosten perusteella liso-cel-hoito oli tisa-cel-hoitoa parempi ORR:n, CR:n, PFS:n ja OS:n suhteen. Hoidon aikana ilmenneitä, vähintään haitta-asteen 3 haattatapahtumia, ilmeni liso-cel-hoidolla tisa-cel-hoitoa tilastollisesti merkitsevästi vähemmän. Lisäksi vertailussa raportoitiin liso-cel-hoidolla pienempi todennäköisyys sytokiinioireyhtymän ilmenemisen suhteen ja vähintään haitta-asteen 3 pitkittyneen sytopenian suhteen. Liso-cel- ja tisa-cel-hoidot olivat epäsuorassa vertailussa muutoin turvallisuusprofiililtaan samankaltaisia.

TRANSCEND-NHL-1-tutkimuksessa lähes kaikki (99 %) potilaat saivat jonkin asteisen haattatapahtuman 0–90 päivän sisällä liso-cel-infusiosta ja vähän alle puolet potilaista 90 päivää infuusion jälkeen. Potilaista 74,4 %:lla haattatapahtuman arvioitiin liittyvän liso-cel-hoitoon. Vakava haattatapahtuma ilmeni 45 %:lla potilaista 0–90 päivän aikana infusiosta ja 17 %:lla 90 päivää infuusion jälkeen (hoitoon liittyviä 29,4 %). Kuolemaan johtaneita haattatapahtumia ilmeni hoidon aikana yhteensä 11 tapaus, joista neljän arvioitiin liittyvän liso-celiin. Pitkittynyttä luuydinlammaa todettiin kuukauden kohdalla 37 %:lla potilaista. Kolmen kuukauden kohdalla esimerkiksi verihiutaleiden mataluus oli vähentynyt haitta-asteeseen 2 tai paremmaksi 62 %:lla, 180 päivän kohdalla 74 %:lla ja tutkimuksen

loppuessa 81 %:lla. Hypogammaglobulinemiaa todettiin vielä kuukauden kohdalla 14 %:lla. Akuuttien haittojen suhteen haitat olivat tyypillisiä CAR-T-hoittojen haittoja, joiden kesto on yleensä päiviä. Kuitenkaan liso-cel ei haittojen suhteen eroa merkittävästi muista CAR-T-hoidoista.

Myyntiluvan haltija toteutti hintavertailun kustannuslaskelmana, jossa huomioitiin ainoastaan CAR-T-valmisteen veroton tukkumyyntihinta. Hoitojen esilääkitys-, valmistus-, annostelu- ja jatkohoitokustannukset sekä sairaudesta ja haittojen hoitamisesta aiheutuvat kustannukset oletettiin molemmilla hoidoilla samansuuruisiksi eikä niitä siten huomioitu laskelmassa. Myös hoitojen kestot oletettiin samankaltaisiksi, sillä sekä liso-cel että axi-cel annostellaan kertaluonteisena infuusiona. Myyntiluvan haltijan hintavertailun mukaan liso-cel ja axi-cel ovat tukkuhinnoiltaan samanarvoisia (327 000 € julkisilla listahinnoilla), jolloin hoidon vaihdosta toiseen ei synny budjettivaikutusta. Vertailun vuoksi tisa-celin veroton tukkumyyntihinta on 320 000 €. Myyntiluvan haltijan esittämällä vuosittaisella potilasmäärällä (n = 48) liso-cel-hoidon vuosittaiset lääkekustannukset olisivat noin 15,7 miljoonaa euroa. Kokonaiskustannus on sama, mikäli potilaat saisivat liso-celin sijaan axi-cel-hoitoa, sillä niiden lääkekustannukset oletettiin samoiksi eikä näiden lääkkeiden välillä synny budjettivaikutusta. Mikäli kaikki potilaat hoidettaisiin tisa-cel-hoidolla, vuosittaiset lääkekustannukset olisivat 15,4 miljoonaa euroa. Liso-cel-hoidosta muodostuisi siis noin 0,4 miljoonan euron budjettivaikutus tisa-cel-hoittoon nähden listahinnoin laskettuna.

9 Yhteenveto suosituksesta

Lisokabtageenimaraleuseeli (liso-cel) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (ECOG-toimintakykyluokka 0-1) suurisoluisen B- solulymfooma-potilaiden kolmannen linjan hoidossa. Hoitoa voidaan antaa vain potilaille, jotka eivät ole saaneet aiemmin CAR-T hoitoa.

Palkon näkemyksen mukaan suuri osa tutkimuspotilaista sai liso-cel -hoidolla täydellisen vasteen. Näyttö perustuu toistaiseksi faasin I/II tutkimuksiin. 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.

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
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö 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 Palko hyväksyi suositusluonnoksen otakantaa- kommentointiin
- 17.3.2025 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 27.3.2025 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Abramson JS, Lia Palomba M, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. Blood. 2024;143. www.ClinicalTrials.gov

CHMP. Breyanzi (lisokabtageenimaraleuseeli) Assessment report. 2022. www.ema.europa.eu/contact

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-c-4731-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. 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. 6 2022;399(10343):2294–308. DOI:10.1016/S0140- 6736(22)00662-6

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

Leppä S, Niemelä N, Suonpää P, ym. CAR-T-solut lymfooman hoidossa - tähtäin paranemiseen. Suomen Lääkärilehti. 2023;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.

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

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