

Blinatumomabi (Blincyto) vakautushoitona akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa aikuispotilailla

Tässä arviointilausunnossa tarkastellaan blinatumomabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vakautushoitona aikuispotilailla, joilla on hiljattain diagnosoitu Philadelphia-kromosominegatiivinen, CD19-positiivinen, B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia (pre-B-ALL). Arviointi on osa pilottia Indikaation laajennukset osaksi arviointi-suositus-toimintaa. Arviointilausunnossa esitetään keskeiset kliinisten tutkimusten tulokset, kustannukset ja budjettivaikutukset sekä tietoa kustannusvaikuttavuudesta Suomessa ja muissa maissa. Arviointiin sisältyy myös erillinen liite, jossa kustannusvaikuttavuutta ja budjettivaikutusta on käsitelty tarkemmin. Erillinen liite on tehty Palveluvalikoimaneuvoston pyynnöstä.

1 Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)

Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) on pahanlaatuinen veritauti. Tautiin sairastuneen potilaan luuytimessä epäkypsät lymfosyytit alkavat lisääntymään hallitsemattomasti. Lymfosyyttien esiasteiden määrä kasvaa luuytimessä ja verenkierrossa jättäen vähemmän tilaa terveille soluille. Tämä puolestaan johtaa normaalien verisolujen muodostumisen ja toiminnan häiriöihin. ALL voidaan jakaa kolmeen alatyypin: prekursori-B-solu ALL, kypsä B-solu ALL ja T-solu ALL. Aikuisilla diagnosoiduista tapauksista noin 75 % ovat B-soluista lähtöisin olevia (1).

Taudin ilmaantuvuus on suurinta lapsilla ja nuorilla sekä iäkkäillä. Suomessa todettiin vuosina 2019–2023 uusia ALL-tapauksia vähintään 20-vuotiailla keskimäärin 40 kappaletta vuosittain ja kuolleita vastaavasti noin 17 kappaletta vuosittain (ICD10: C91.0). Aikuispotilailla taudin ilmaantuvuus kasvaa iän myötä. (2)

1.1 Hoitosuositukset

Hoidon tavoitteena on parantaa potilas. Aikuisista puolet hoidetuista potilaista paranee pysyvästi aggressiivisella solunsalpaajahoidolla (3). Myös kantasolusiirrolla saavutetaan pysyvä parantuminen noin puolella potilaista. Kantasolusiirtoon liittyy kuitenkin riskejä ja sen hoitoon liittyvä kuolleisuus on noin 10–20 %. Solunsalpaajahoidolla eloonjäämistodennäköisyys on korkea lapsilla ja nuorilla aikuisilla, mutta matalampi iäkkäillä. Remissioon tähtäävän B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian hoitoon kuuluu yleensä kolme vaihetta: induktio-, vakautus- ja ylläpitohoito. Induktiohoitoa annetaan yleensä 1–2 kuukautta ja sen tavoitteena on pienentää kasvaintaakkaa (4,5). Suurelle osalle potilaista jää induktiohoidon jälkeen pieni määrä leukemiasoluja ja tätä kutsutaan minimaaliseksi jäännöstaudiksi (minimal residual disease, MRD). Minimaalinen jäännöstauti voi vaikuttaa potilaan ennusteeseen (6). Induktiohoidon jälkeen annettavan 6–8 kuukautta kestävä vakautushoidon tarkoituksena on eliminoida induktiohoidon jälkeen jäljellä olevat potentiaaliset leukemiasolut (4,5). Noin 70 % tavallisen riskin potilaista saavuttaa MRD-negatiivisuuden induktio- tai vakautushoitojakson jälkeen. Tällaisilla potilailla on hyvä ennuste; viiden vuoden elossaolo-osuus on yli 70 %. Vakautushoidon jälkeen potilaat, joilla

on huono ennuste, voivat saada kantasolusiirron. Potilaat, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon, saavat ylläpitohoitoa noin kaksi vuotta vakautushoidon jälkeen.

Euroopan onkologiyhdistys (European Society of Medical Oncology, ESMO) on vuonna 2023 julkaissut päivitetyn ALL:n hoitosuosituksen (3). Suosituksen mukaan B-solulinjan Ph-potilaita suositellaan hoitamaan kaikissa vaiheissa eli induktio-, vakautus- ja ylläpitovaiheessa solunsalpaajalla ja/tai immunoterapialla. Blinatumomabia suositellaan vakautushoitona yhdessä solunsalpaajan kanssa B-solulinjan Ph- ALL:ää sairastaville potilaille induktiohoidon jälkeen. Tämän jälkeen suositellaan ylläpitohoitona solunsalpaajaa ja/tai immunoterapiaa ja korkean riskin potilaille tai MRD+-potilaille kantasolusiirtoa.

Suomen hematologiyhdistys on päivittämässä hoitosuositusta akuutin B-solulymfooman hoidosta syksyn 2025 aikana, mutta sitä ei ollut saatavilla arviointilausunnon kirjoittamisen aikaan. Suomessa ALL-potilaita hoidetaan joko ALLTogether-tutkimusprotokollan mukaisesti (1–45-vuotiaat) (7) tai muokatun NOPHO ALL 2008 -protokollan mukaisesti (yli 45-vuotiaat) (8).

2 Blinatumomabi

Blinatumomabi on kaksoisspesifinen (bispesifinen) T-solun kytkevä molekyyli, joka sitoutuu spesifisesti B-solulinjan solujen pinnalla ilmentyvään CD19-antigeeniin ja T-solujen pinnalla ilmentyvään CD3-antigeeniin (9).

Blinatumomabi on saanut Euroopassa myyntiluvan ensimmäistä kertaa marraskuussa 2015. Myyntilupa tämän arvioinnin kohteena olevalle käyttöaiheelle eli monoterapiana osana vakautushoitoa aikuispotilaille, joilla on juuri diagnosoitu Philadelphia-kromosomegatiivinen, CD19-positiivinen, B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia (pre-B-ALL), on myönnetty tammikuussa 2025. Blinatumomabilla on muita käyttöaiheita aikuisten ja lasten pre-B-ALL:n hoidossa myöhemmissä hoitolinjoissa (9).

Vakautushoitona blinatumomabia annostellaan jatkuvana infuusiona laskimoon vakionopeudella infuusiopumppua käyttäen. Yksi hoitajakso on 28 vuorokauden (4 viikon) jatkuva infuusio, jonka jälkeen on 14 vuorokauden (2 viikon) hoitotauko. Potilaat voivat saada enintään 4 blinatumomabi-hoitotaukoa vakautushoitona. Blinatumomabin annostus on vähintään 45 kg painaville potilaille kiinteä, mutta alle 45 kg painavilla potilailla annostus määräytyy potilaan ihon pinta-alan mukaan **taulukossa 1** esitetyllä tavalla. Aikuispotilaille annetaan deksametasonia 20 mg laskimoon enintään tuntia ennen jokaisen blinatumomabi-hoitotaukon aloittamista. Pre-B-ALL:n vakautushoitovaiheessa sairaalahoitoa suositellaan ensimmäisen hoitotaukon kolmen ensimmäisen päivän ajan ja toisen hoitotaukon kahden ensimmäisen päivän ajan. (9)

Taulukko 1. Suositeltu blinatumomabi-annostus aikuisilla pre-B-ALL:n vakautushoitovaiheessa (9).

Kehonpaino	Vakautushoitojaksot (1–4)	
	Päivät 1–28	Päivät 29–42
Vähintään 45 kg (kiinteä annos)	28 µg/vrk	14 vrk:n hoitotauko
Alle 45 kg (annos lasketaan kehon pinta-alan mukaan)	15 µg/m ² /vrk (enintään 28 µg/m ² /vrk)	14 vrk:n hoitotauko

3 Keskeinen tutkimusnäyttö

Blinatumomabin tehoa ja turvallisuutta vakautushoitovaiheessa aikuisilla on tutkittu faasin 3 satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa E1910-tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla on juuri diagnosoitu Philadelphia-kromosominegatiivinen pre-B-ALL (NCT02003222) (5,10).

3.1 E1910-tutkimus

Vuokaavio E1910-tutkimuksen kulusta on esitetty **liitteessä 1**. Tutkimukseen soveltuneet potilaat saivat induktiohoitona solunsalpaajahoitoa 2,5 kuukauden ajan (vaihe 1). Induktiohoidon jälkeen potilaat, joilla oli hematologisesti täydellinen remissio (CR) tai CR, jossa perifeerisen veren solumäärät ovat epätäydellisesti palautuneet (CRi), jatkoivat tutkimusta ja saivat korkea-annoksista metotreksaattia yhdessä pegaspargaasin kanssa (vaihe 2). Muut potilaat, kuin CR:n tai CRi:n saavuttaneet, lopettivat hoidon ensimmäisen vaiheen jälkeen.

Vaiheen 2 jälkeen potilaiden remissio- ja MRD-status (minimal residual disease, minimaalinen jäännöstauti) arvioitiin, minkä jälkeen 286 potilasta satunnaistettiin saamaan blinatumomabi-hoitoa vuorotellen vakauttavan solunsalpaajahoidon kanssa (n = 152) tai pelkkää tavanomaista vakauttavaa solunsalpaajahoitoa (n = 134) (vaihe 3). Satunnaistaminen stratifioitiin MRD-statuksen (positiivinen vs. negatiivinen), iän (30–54 vuotta vs. ≥ 55 vuotta), CD20+-statuksen (positiivinen vs. negatiivinen), rituksimabin käytön (kyllä vs. ei) sekä sen mukaan, oliko potilailla suunnitteilla hematopoeettinen kantasolusiirto (kyllä vs. ei). Vakautushoito-vaiheen (vaihe 3) jälkeen 151 potilasta jatkoi vielä ylläpitohoitovaiheeseen (vaihe 4), joka kesti 2,5 vuotta alkaen tehostusvaiheesta.

E1910-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) MRD-negatiivisilla potilailla, jotka saivat blinatumomabia ja solunsalpaajaa verrattuna potilaisiin, jotka saivat pelkkää solunsalpaajaa induktio- ja tehostusvaiheen jälkeen. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat elossaoloaika ennen relapsia (relapse-free survival, RFS) MRD-negatiivisilla potilailla sekä OS ja RFS potilailla, jotka olivat MRD-positiivisia vaiheen 3 satunnaistamisen aikana, mutta muuttuivat MRD-negatiivisiksi kahden blinatumomabi-syklin jälkeen verrattuna potilaisiin, jotka olivat MRD-negatiivisia vaiheen 3 satunnaistamisen aikana ja pysyivät MRD-negatiivisinä. Muita toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat turvallisuus sekä OS ja RFS potilailla, jotka saivat allogeenisen kantasolusiirron.

Potilaille, jotka satunnaistettiin blinatumomabi-haaraan saivat blinatumomabia kaksi hoitosykliä annoksella 28 µg/vrk. Yksi hoitosykli kesti neljä viikkoa ja syklien välissä pidettiin

kahden viikon hoitotauko. Tämän jälkeen potilaat saivat solunsalpaajaa kolme sykliä, yhden blinatumomabi-syklin, yhden solunsalpaajasyklin ja vielä yhden blinatumomabi-syklin. Solunsalpaaja-haaraan satunnaistetut potilaat saivat ainoastaan solunsalpaajaa neljä hoitosykliä. Eri tutkimuksen vaiheissa ja haaroissa annetut lääkkeet ja niiden annostelut on esitetty **liitteessä 2**.

Potilaiden ominaispiirteet

E1910-tutkimukseen osallistui 30–70-vuotiaita potilaita, joilla oli ECOG-toimintakykyluokka 0–2. Potilaiden (n = 286) ominaispiirteet tutkimuksen vaiheen 3 alussa on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**. Potilaiden keski-ikä oli 50 vuotta ja potilaista 59 % oli alle 55-vuotiaita. Naisia oli tutkimuksessa 51 %. Suurimmalla osalla potilaista (96 %) ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1 ja loppuilla se oli 2. MRD-status oli negatiivinen 78 %:lla potilaista vakautushoitovaiheessa. (5)

3.2 Kliininen vaikuttavuus

Tässä raportoidaan E1910-tutkimuksen tuloksia välianalyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023) (**taulukko 2**). Välianalyysiajankohdassa 186 (65 %) potilasta oli edelleen mukana tutkimuksessa. Mediaani seuranta-aika oli 4,5 vuotta.

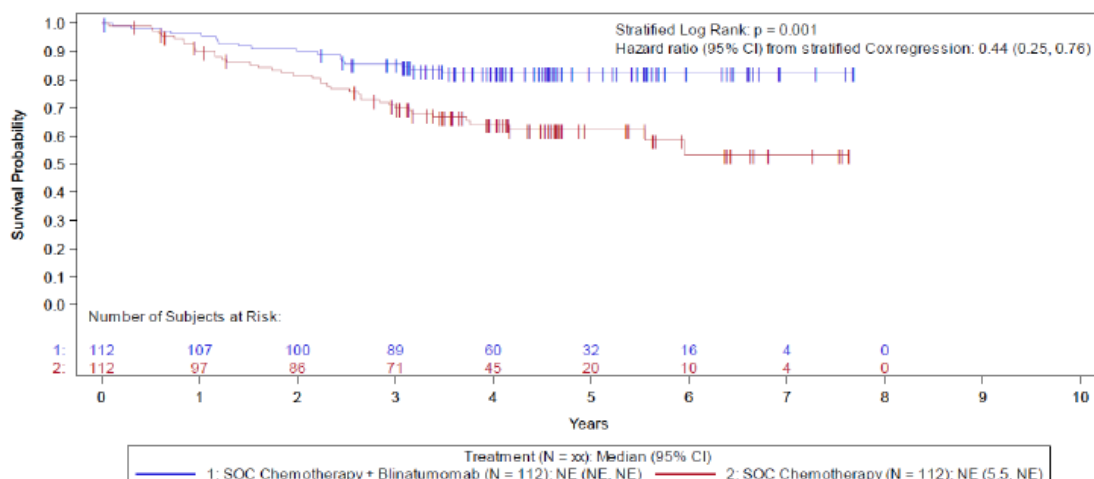
Taulukko 2. Yhteenveto keskeisistä E1910-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023) (5).

	Blinatumomabi + solunsalpaaja	Solunsalpaaja	HR (95 %:n LV)
Kokonaiselossaoloaika (OS) MRD-negatiivisilla potilailla	(n = 112)	(n = 112)	
Kuolleiden määrä, n (%)	19 (17)	40 (36)	–
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NE (NE-NE)	NE (5,5-NE)	0,44 (0,25–0,76)
Estimoitu 1 vuoden elossaolo-osuus, estimaatti (95 %:n LV)	96,4 (90,7–98,6)	90,0 (82,6–94,3)	–
Estimoitu 5 vuoden elossaolo-osuus, estimaatti (95 %:n LV)	82,4 (73,7–88,4)	62,5 (52,0–71,3)	–
Estimoitu 7 vuoden elossaolo-osuus, estimaatti (95 %:n LV)	82,4 (73,7–88,4)	53,3 (37,8–66,5)	–
Estimoitu 10 vuoden elossaolo-osuus, estimaatti (95 %:n LV)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	
Elossaoloaika ennen relapsia (RFS) MRD-negatiivisilla potilailla			
RFS-tapahtumia, n (%)	25 (22)	43 (38)	–
RFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NE (NE-NE)	NE (5,1-NE)	0,53 (0,32-0,88)
Kokonaiselossaoloaika (OS) MRD-positiivisilla potilailla	n = 40	n = 22	
Kuolleiden määrä, n (%)	11 (28)	13 (59)	–
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NE (NE-NE)	1,9 (0,6-NE)	0,40 (0,14-1,12)
Elossaoloaika ennen relapsia (RFS) MRD-positiivisilla potilailla			
RFS-tapahtumia, n (%)	11 (28)	13 (59)	–
RFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NE (NE-NE)	0,6 (0,2-NE)	0,37 (0,13-1,03)

HR: Riskitiheysuhde (Hazard ratio).

Kokonaiselossaoloaika (OS) MRD-negatiivisilla potilailla

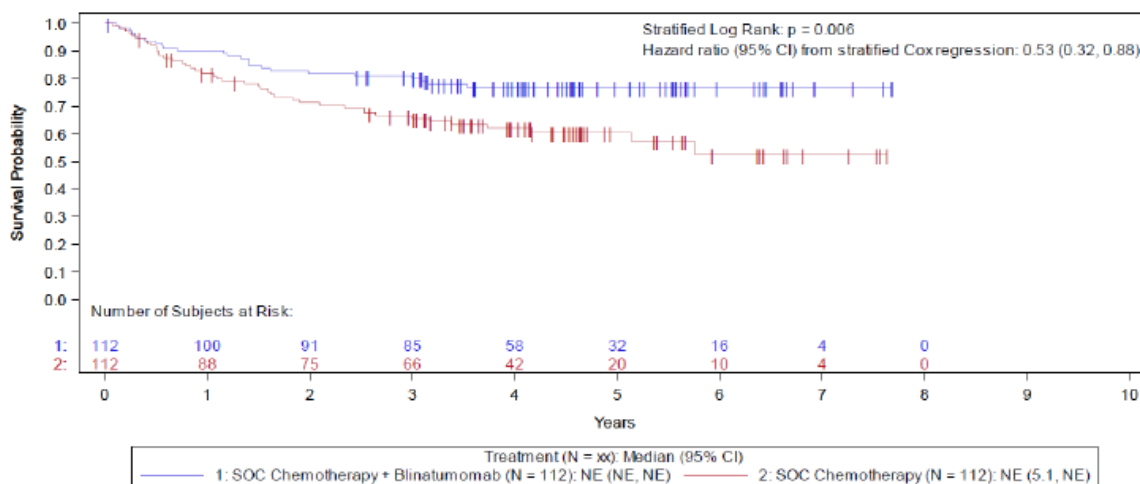
E1910-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) MRD-negatiivisilla potilailla. Elossaoloajan mediaania ei oltu saavutettu kummassakaan hoitohaarassa, kun mediaani seuranta-aika oli 4,5 vuotta (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023) (**kuvio 1**). Riskitiheysuhde HR oli 0,44 (95 %:n LV: 0,25–0,76). Kuolleiden määrä oli blinatumomabi-haarassa 19 (17 %) ja solunsalpaajahaarassa 40 (36 %). (5)



Kuvio 1. E1910-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä MRD-negatiivisilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023). Referenssipäivänä on tutkimuksen vaiheen 3 satunnaistaminen. (5)

Elossaoloaika ennen relapsia (RFS) MRD-negatiivisilla potilailla

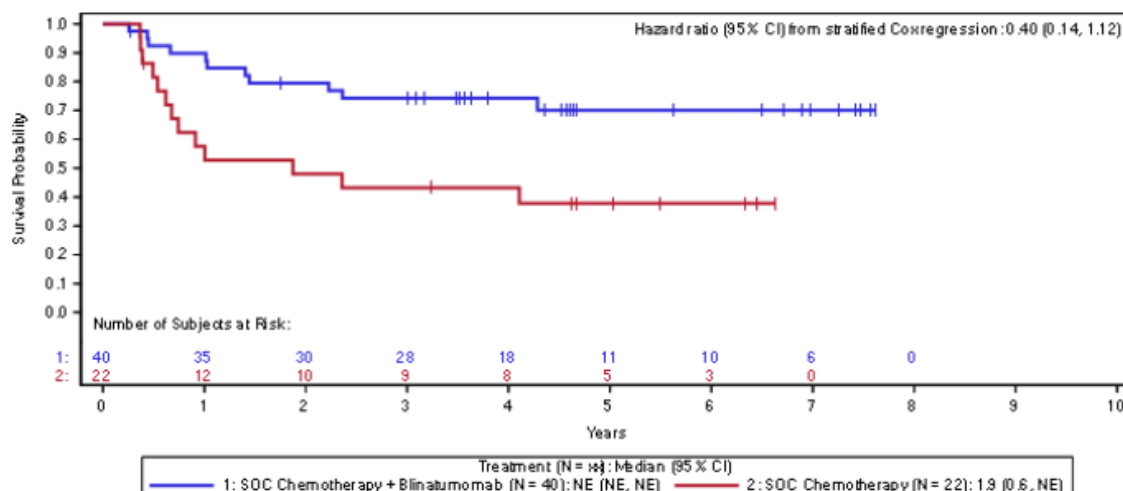
Toissijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen relapsia (RFS) MRD-negatiivisilla potilailla. RFS-tapahtumia havaittiin 25 potilaalla (22 %) blinatumomabi-haarassa ja 43 potilaalla (38 %) solunsalpaajahaarassa. Mediaani RFS-aikaa ei saavutettu kummassakaan haarassa ja riskitiheysuhde HR oli 0,53 (95 %:n LV: 0,32–0,88) (**kuvio 2**).



Kuvio 2. E1910-tutkimuksen elossaoloaika ennen relapsia (RFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä MRD-negatiivisilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023). Referenssipäivänä on tutkimuksen vaiheen 3 satunnaistaminen. (5)

Kokonaiselossaoloaika (OS) MRD-positiivisilla potilailla

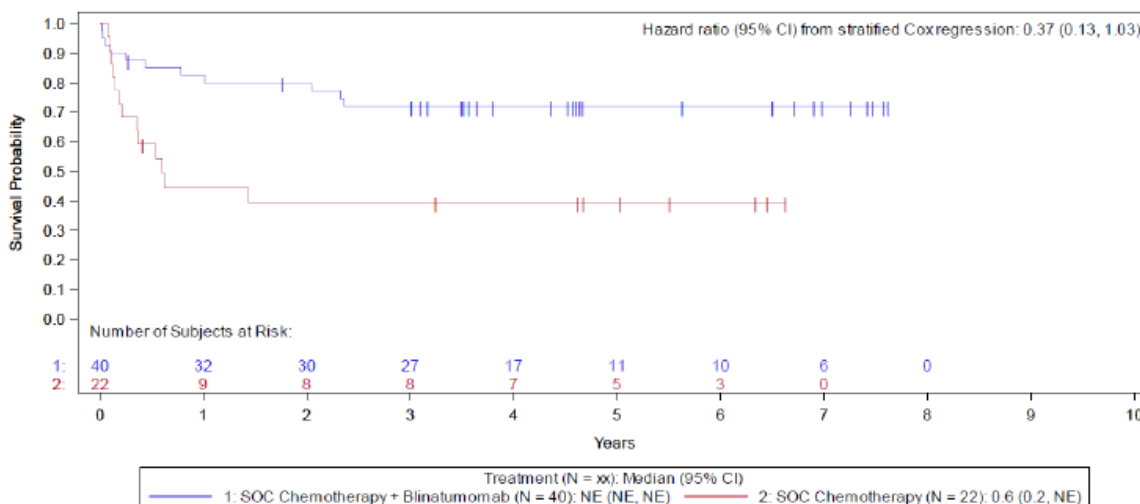
E1910-tutkimuksessa MRD-positiivisia potilaita oli 40 blinatumomabi-haarassa ja 22 solunsalpaajahaarassa. Blinatumomabi-haarassa havaittiin 11 kuolemaa (28 %) ja solunsalpaajahaarassa 13 kuolemaa (59 %). Mediaani elossaoloaika ei saavutettu blinatumomabi-haarassa ja solunsalpaajahaarassa se oli 1,9 vuotta. Riskitiheysuhde HR oli 0,40 (95 %:n LV: 0,14–1,12) (**kuvio 3**).



Kuvio 3. E1910-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä MRD-positiivisilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023). Referenssipäivänä on tutkimuksen vaiheen 3 satunnaistaminen.

Elossaoloaika ennen relapsia (RFS) MRD-positiivisilla potilailla

E1910-tutkimuksessa MRD-positiivisilla potilailla RFS-tapahtumia havaittiin 11 potilaalla (28 %) blinatumomabi-haarassa ja 13 potilaalla (59 %) solunsalpaajahaarassa. Mediaania elossaoloaika ei saavutettu blinatumomabi-haarassa ja solunsalpaajahaarassa se oli 0,6 vuotta. Riskitiheysuhde oli 0,37 (95 %:n LV: 0,13–1,03) (**kuvio 4**).



Kuvio 4. E1910-tutkimuksen elossaoloaika ennen relapsia (RFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä MRD-positiivisilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023). Referenssipäivänä on tutkimuksen vaiheen 3 satunnaistaminen.

Muut lopputulosmuuttajat

E1910-tutkimuksen toissijaisena tavoitteena oli verrata kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen relapsia (RFS) potilailla, jotka olivat satunnaistamisen (tutkimuksen vaiheen 3) aikana MRD-positiivisia, mutta muuttuivat MRD-negatiivisiksi kahden blinatumomabi-hoitosyklin jälkeen, potilaisiin, jotka olivat satunnaistamisen aikaan MRD-

negatiivisia ja pysyivät MRD-negatiivisina kahden blinatumomabi- tai solunsalpaaja-hoitosyklin jälkeen. OS:n riskitiheyssuhde indikoi matalampaa kuolemanvaaraa ja pidempää elossaoloaika solunsalpaajaa saaneille potilaille, joiden MRD-status pysyi negatiivisena verrattuna potilaisiin, jotka olivat aluksi MRD-positiivisia ja muuttuivat MRD-negatiivisiksi kahden syklin jälkeen. Vastaavaa eroa ei havaittu blinatumomabi-haarassa.

Lisäksi E1910-tutkimuksessa toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat OS ja RFS niillä potilailla, jotka saivat vakautushoitovaiheessa kantasolusiirron. Kantasolusiirron saaneita potilaita oli 37 blinatumomabi-haarassa ja 28 solunsalpaajahaarassa. Näistä 6 potilasta (16 %) kuoli blinatumomabi-haarassa ja 7 potilasta (25 %) solunsalpaajahaarassa. Riskitiheyssuhde oli 0,55 (95 %:n LV: 0,19–1,64) viitaten parempaan elossaoloaikaan blinatumomabi-haarassa. Vastaavasti RFS-tapahtumia havaittiin 6 potilaalla blinatumomabi-haarassa ja 8 potilaalla solunsalpaajahaarassa. Riskitiheyssuhde oli 0,49 (95 %:n LV: 0,17–1,41). (5)

OS ja RFS kaikilla potilailla riippumatta MRD-statuksesta

Post hoc -analyysinä arviointiin kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen relapsia (RFS) koko populaatiolla riippumatta MRD-statuksesta. Satunnaistamisvaiheessa potilaita oli yhteensä 152 blinatumomabi-haarassa ja 134 solunsalpaajahaarassa. Näistä 30 potilasta (20 %) blinatumomabi-haarassa ja 53 potilasta (40 %) solunsalpaajahaarassa kuoli. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaaniaikaa ei saavutettu kummassakaan haarassa ja hasardisuhde HR oli 0,47 (95 %:n LV: 0,30–0,74). Koko populaatiolla ei myöskään mediaani RFS-aikaa saavutettu kummassakaan hoitohaarassa. Myös RFS:n osalta tulokset olivat parempia blinatumomabi-haarassa ja HR oli 0,53 (95 %:n LV: 0,36–0,81). (5)

Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysijä tehtiin ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta ja niiden tulokset olivat pääosin samankaltaisia kuin kaikilla MRD-negatiivisilla potilailla. Sekä blinatumomabi- että solunsalpaajahaarassa havaittiin alhaisempia kuolleisuus-osuuksia alle 55-vuotiailla verrattuna yli 55-vuotiaiden ryhmään. Tuloksiin tulee kuitenkin suhtautua varauksella, eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä johtuen pienistä potilasmääristä. (5)

3.3 Turvallisuus

Tässä raportoidaan pääosin turvallisuustietoja E1910-tutkimuksesta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 4,5 vuotta (tiedonkeruun katkaisu 23.6.2023). Turvallisuuspopulaatio E1910-tutkimuksen satunnaistamisen jälkeen koostui 147 potilaasta blinatumomabi-haarassa ja 128 potilaasta solunsalpaajahaarassa. Mukana on kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä, riippumatta MRD-statuksesta. Yhteenveto tämän populaation turvallisuustuloksista on esitetty **taulukossa 3**.

E1910-tutkimuksessa ei kerätty tietoa hoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen johtaneita haittatapahtumista tai vakavista haittatapahtumista. Myöskään tietoa haittatapahtumien kestosta tai aloitushetkestä ei kerätty. (5)

3.3.1 Haittatapahtumat kaikilla potilailla riippumatta MRD-statuksesta

E1910-tutkimuksen satunnaistamisen jälkeen (vaihe 3) yleisimmät haittatapahtumat olivat blinatumomabi-haarassa neutrofiilien määrän väheneminen (88 %), verihiutaleiden määrän

vähentymisen (80 %), anemia (57 %), valkosolujen määrän vähentymisen (52 %), päänsärky (42 %), ripuli (33 %) ja oksentelu (31 %). Vastaavasti solunsalpaaja-haarassa yleisimmät haittatapahtumat olivat neutrofiilien määrän vähentymisen (93 %), verihiutaleiden määrän vähentymisen (84 %), valkosolujen määrän vähentymisen (64 %), anemia (57 %) ja päänsärky (33 %). (5)

E1910-tutkimuksessa blinatumomabi-haarassa havaittiin kolme kuolemaa, joista kahdessa oli syynä sepsis ja yhdessä kallonsisäinen verenvuoto. Kaikki nämä havaittiin MRD-negatiivisilla potilailla. Solunsalpaajahaarassa havaittiin yksi sepsiksestä johtuva kuolema MRD-negatiivisella potilaalla ja yksi sydänkohtauksesta johtuva kuolema MRD-positiivisella potilaalla. (5)

E1910-tutkimuksen satunnaistamisen jälkeen vaiheessa 3 havaittiin erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia 98:lla (67 %) kaikista blinatumomabi-haarassa olleista potilaista (MRD-negatiiviset ja -positiiviset) ja 49:lla (38 %) kaikista solunsalpaaja-haarassa olleista potilaista. Sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome, CRS) havaittiin 23 potilaalla (16 %) blinatumomabi-haarassa, mutta ei yhdelläkään solunsalpaajahaarassa olleista potilaista. Neurologisia haittoja havaittiin 90 potilaalla (61 %) blinatumomabi-haarassa olleista potilaista. Yleisimmät neurologiset haitat olivat päänsärky (42 %) ja vapina (20 %). (5)

Taulukko 3. Yhteenveto E1910-tutkimuksen satunnaistamisen jälkeen (vaiheessa 3) ilmenneistä haittatapahtumista koko populaatiossa (riippumatta MRD-statuksesta) (5).

	Blinatumomabi n (% potilaista) n = 147	Solunsalpaaja n (% potilaista) n = 128
Vakautusvaihe (vaihe 3) koko tutkimuspopulaatio		
Vähintään yksi haittatapahtuma	145 (99)	125 (98)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava haittatapahtuma (aste 3–5)	141 (96)	125 (98)
Nopeutettua ilmoitusta vaativa haittatapahtuma	82 (56)	36 (28)
Erityisen mielenkiinnon kohteena oleva haittatapahtuma	98 (67)	49 (38)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	3 (2,0)	2 (1,6)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

3.3.2 Haittatapahtumat MRD-negatiivisilla potilailla

Yhteenveto E1910-tutkimuksen vaiheen 3 eli vakautushoitovaiheen MRD-negatiivisten potilaiden haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 4**. Tällä potilasjoukolla yleisimmät minkä tahansa asteiset haittatapahtumat olivat blinatumomabi-haarassa neutrofiilien määrän vähentymisen (90 %), verihiutaleiden määrän vähentymisen (82 %), anemia (59 %), valkosolujen määrän vähentymisen (56 %) ja päänsärky (41 %). Vastaavasti solunsalpaajahaarassa yleisimmät haittatapahtumat olivat neutrofiilien määrän vähentymisen (95 %), verihiutaleiden määrän vähentymisen (82 %), valkosolujen määrän vähentymisen (67 %) ja anemia (54 %). (5)

E1910-tutkimuksen vakautushoitovaiheessa yleisimmät hoitoon liittyvät vähintään 3. asteen haittatapahtumat MRD-negatiivisilla potilailla olivat neutropenia (blinatumomabihaarassa 58 % vs. solunsalpaajahaarassa 87 %), trombosytopenia (49 % vs. 69 %), leukopenia (31 % vs. 54 %), anemia (21 % vs. 37 %), febrili neutropenia (17 % vs. 23 %) ja lymfopenia (11 % vs. 23 %). (10)

E erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia raportoitiin 78 MRD-negatiivisella potilaalla (70 %) blinatumomabi-haarassa ja 43 potilaalla (38 %) solunsalpaajahaarassa. Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 19 potilaalla blinatumomabi-haarassa, eikä kenelläkään solunsalpaajahaarassa. (5)

Taulukko 4. Yhteenveto E1910-tutkimuksen satunnaistamisen jälkeen (vaiheessa 3) ilmenneistä haittatapahtumista MRD-negatiivisilla potilailla (5).

	Blinatumomabi n (% potilaista) n = 111	Solunsalpaaja n (% potilaista) n = 112
Vakautusvaihe (vaihe 3) MRD-negatiiviset potilaat		
Vähintään yksi haittatapahtuma	111 (100)	110 (98)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava haittatapahtuma (aste 3–5)	109 (98)	110 (98)
Nopeutettua ilmoitusta vaativa haittatapahtuma	67 (60)	31 (28)
E erityisen mielenkiinnon kohteena oleva haittatapahtuma	78 (70)	43 (38)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	3 (2)	1 (0)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

4 Kustannukset

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle budjettivaikutusanalyysin, jota on tarkemmin esitelty erillisessä arviointilausunnon liitteessä. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutus on arvioitu pelkästään potilailla, jotka ovat MRD-negatiivisia induktio- ja tehostushoidon jälkeen. Budjettivaikutus on arvioitu viidelle vuodelle (vuodet 2026–2030) ja siinä on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, kantasolusiirtojen kustannukset, jatkohoitojen kustannukset sekä haittavaikutusten hoidon kustannukset. Fimean omassa laskelmassa on arvioitu ainoastaan blinatumomabin lääke- ja annostelukustannukset vakautushoidon ajalle. Tässä osiossa esitetään Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista ja budjettivaikutuksesta sekä myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin tulokset lyhyesti.

4.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

4.1.1 Fimean arvio potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista

Fimea on laskenut lääke- ja annostelukustannukset pelkästään vakautushoidon ajalle. Laskelmassa ei huomioitu suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhdetta (RDI). Lisäksi on oletettu, että kaikki potilaat saavat kaikkien hoitajaksojen annokset vakautushoitovaiheessa. Laskelmassa blinatumomabi-vakautushoito lisätään nykyään annettavan solunsalpaaja-vakautushoitoon, kuten E1910-tutkimuksessa. Näin ollen blinatumomabi-hoidon lisäkustannukset muodostuvat ainoastaan blinatumomabin lääke- ja annostelukustannuksista.

Laskelmassa on oletettu, että blinatumomabia annetaan valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella 28 µg/vrk jatkuvana infuusiona. Ensimmäisen hoitosyklin aikana potilas on sairaalassa kolme päivää, toisella hoitosyklillä kaksi päivää ja kahdella viimeisellä syklillä yhden päivän. Sairaalapäivän kustannuksena on käytetty Yliopistosairaalan syöpätautien vuodeosastohoitopäivän hintaa, joka on muutettu vuoden 2024 hinnaksi (11). Infuusiopumppu oletetaan vaihdettavan neljän päivän välein (96 h) erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yhteydessä. Kustannukset on laskettu käyttäen halvimman blinatumomabi-valmisteen (Orifarm) ja Amgenin valmisteen verottomia tukkumyyntihintoja. Orifarmin Blincyto-valmisteen veroton tukkuhinta on laskelmassa 2 497 € ja Amgenin 3144,77 €. Hinnat on haettu 15.10.2025 Fimean tukkumyyntirekisteristä. Laskelmissa ei huomioitu valmisteesiin liittyviä mahdollisia sairaala-alennuksia. Blinatumomabi-vakautushoidon potilaskohtaiset lisäkustannukset on esitetty **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Blinatumomabi-vakautushoidon potilaskohtaiset lisäkustannukset.

	Kustannus Orifarmin valmisteella	Kustannus Amgenin valmisteella
1. hoitojakson kustannus	76 598	94 736
Lääkekustannus	69 916	88 054
Annostelukustannus	6 682	6 682
2. hoitojakson kustannus	74 492	92 629
Lääkekustannus	69 916	88 054
Annostelukustannus	4 576	4 576
3. ja 4. hoitojakson kustannus	74 918	93 056
Lääkekustannus	69 916	88 054
Annostelukustannus	5 002	5 002
Kaikkien hoitojaksojen kustannukset yhteensä	300 927	373 477
Lääkekustannus	279 664	352 214
Annostelukustannus	21 263	21 263

4.1.2 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisesta budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio perustuu Fimealle toimitettuun malliin ja materiaaleihin. Analyysissä on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, kantasolusiirtojen kustannukset, jatkohoitojen kustannukset sekä haittavaikutusten hoidon kustannukset. Eri vakautushoitajaksot aloittavien potilaiden määrä perustuu E1910-tutkimukseen. Myyntiluvan haltijan arvon mukaan potilaskohtainen budjettivaikutus viidelle vuodelle on 155 000 €.

4.2 Potilasmääräarvio

Potilasmääräarvio perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan arvioon. Myyntiluvan haltijan mukaan 15 MRD-negatiivista potilasta voisi vuosittain saada blinatumomabia tämän arviointilausunnon kohteena olevassa käyttöaiheessa. Myyntiluvan haltijan arvon mukaan viitenä vuotena potilaita olisi yhteensä 74. Fimean arvon mukaan potilasmääräarvio on oikeaa suuruusluokkaa. Koska myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa ei ole rajattu potilaita pelkästään MRD-negatiivisiin potilaisiin, voisivat myös MRD-positiiviset potilaat saada blinatumomabia vakautushoitona. Tämä voi hieman kasvattaa todellista potilasmäärää.

4.3 Budjettivaikutus

4.3.1 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Kun arvioidaan pelkästään vakautushoitovaiheen lääke- ja annostelukustannuksia, blinatumomabin lisääminen nykyään annettavaan solunsalpaajakautushoitoon nostaisi listahinnoin arvioituja potilaskohtaisia kustannuksia vuosittain noin 300 000–375 000 eurolla, riippuen mitä blinatumomabi-valmistetta käytettäisi. Tällöin budjettivaikutus 15 MRD-

negatiiviselle potilaalle olisi 4,5–5,6 miljoonaa euroa vuosittain, kun oletetaan, että kaikki potilaat saavat kaikki suunnitellut annokset vakautushoitovaiheessa.

4.3.2 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarviossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, kantasolusiirtojen kustannukset, jatkohoitojen kustannukset sekä haittavaikutusten hoidon kustannukset. Myyntiluvan haltijan mukaan budjettivaikutus 74 potilaalle on vuosittain noin 2,1–2,3 miljoonaa euroa. Tällöin kumulatiivinen budjettivaikutus viidelle vuodelle olisi 11,5 miljoonaa euroa.

4.4 Pohdinta

Fimean ja myyntiluvan haltijan arviot budjettivaikutuksesta eroavat menetelmien osalta toisistaan merkittävästi, eikä niitä siten voi suoraan verrata toisiinsa. Fimea on laskenut pelkät lääke- ja annostelukustannukset vakautushoidolle oletuksella, että kaikki potilaat aloittavat jokaisen hoitojakson. Myyntiluvan haltija sen sijaan on laskenut kustannukset viidelle vuodelle ja huomionut lääke- ja annostelukustannusten lisäksi muitakin kustannuksia. Lisäksi myyntiluvan haltijan analyysissä vakautushoitojaksojen aloittavien potilaiden määrä on otettu E1910-tutkimuksesta, eivätkä analyysissä kaikki potilaat aloita kaikkia hoitojaksoja. Osuuksia voidaan pitää luotettavina, mutta ne eivät välttämättä vastaa tosielämän tilannetta. Fimea ei kuitenkaan pidä uskottavana, että kaikki potilaat aloittaisivat jokaisen hoitojakson, joten Fimean arvioimat potilaskohtaiset kustannukset ovat todennäköisesti yliarvio todellisista kustannuksista. Fimean tekemien skenaarioanalyysien perusteella hoitojaksot aloittavien potilaiden osuuksilla on vaikutusta potilaskohtaisten kustannusten suuruuteen.

Fimean arvion mukaan epävarmuudet myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä liittyvät pääosin blinatumomabi-valmisteiden hintaan, eri valmisteiden markkinaosuuksiin ja vakautushoitovaiheen hoitojaksojen aloittavien potilaiden osuuksiin. Fimean arvion mukaan todennäköinen budjettivaikutus viidelle vuodelle 15 potilaalle on 11,5–14,7 miljoonaa euroa lääkkeiden listahinnoilla laskettuna. Mahdolliset sairaalassa annettavat alennukset laskevat budjettivaikutusta. Mikäli blinatumomabia annettaisi myös MRD-positiivisille potilaille, potilasmäärä ja siten myös budjettivaikutus kasvaisi.

Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusanalyysi ja Fimean arvio analyysistä on yksityiskohtaisesti raportoitu tämän lausunnon erillisessä kustannusvaikuttavuutta ja budjettivaikutusta käsittelevässä liitteessä.

5 Kustannusvaikuttavuus

5.1 Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

Myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamassa kustannusvaikuttavuusanalyysissä tarkasteltiin blinatumomabin kustannusvaikuttavuutta tilanteessa, jossa sitä käytetään osana ALL:n vakautushoitoa aikuispotilailla, jotka ovat MRD-negatiivisia induktio- ja tehostushoitovaiheiden jälkeen. Analyysissä vertailtavina hoitoina olivat blinatumomabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ja yksinään käytetty solunsalpaajahoido. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä blinatumomabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde solunsalpaajahoitoon nähden oli 43 300 €/QALY.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, mutta siihen sisältyy jonkin verran epävarmuutta. Fimean tekemissä skenaarioanalyysissä ICER-arvo vaihteli välillä 43 400–49 400 €/QALY. Kun skenaarioita tarkasteltiin samanaikaisesti, ICER-arvo nousi 53 300 euroon per QALY. Fimean tekemät skenaarioanalyysit eivät ota huomioon kaikkia malliin liittyviä epävarmuustekijöitä, kuten tehtyjä paranemisoletuksia, kokonaisuolosuhteiden ekstrapolointia ja blinatumomabin todellista hintatasoa. Myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusanalyysi sekä Fimean arvio analyysistä on yksityiskohtaisesti raportoitu tämän lausunnon erillisessä kustannusvaikuttavuutta ja budjettivaikutusta käsittelevässä liitteessä.

5.2 Muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönnotosta

Blinatumomabin kustannusvaikuttavuutta tämän arviointilausunnon käyttöaiheessa on arvioitu useassa maassa (**taulukko 6**). Englannissa ja Walesissa blinatumomabia suositellaan ainoastaan MRD-negatiivisille potilaille, sillä hakija oli pyytänyt arvioinnin rajausta ainoastaan tähän potilasryhmään. Kanadassa suositus on tehty riippumatta MRD-statuksesta. Skotlannissa arviointi on tehty ja kustannusvaikuttavuusanalyysi on tehty pelkästään MRD-negatiivisille potilaille. Epävarmuudet mallinuksissa liittyivät pääosin pitkän aikavälin ekstrapolaatiojakaumien valintaan, SMR:n (standardised mortality ratio) valintaan ja utiliteettiarvoihin. NICE:n mukaan hakija oli tehnyt kattavasti skenaarioanalyysijä liittyen epävarmuuksiin ja muutoksilla oli suhteellisen vähän vaikutusta lopputulokseen.

Taulukko 6. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 17.11.2025.
Englanti ja Wales (NICE)	Blinatumomabin käyttöä suositellaan MRD-negatiivisille potilaille vakautushoitona edellyttäen hinnanalennusta. Hakija oli pyytänyt, että arviointi tehdään ainoastaan MRD-negatiivisille potilaille. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuusuhde oli noin 30 000 £/QALY (~34 000 €/QALY). Epävarmuudet liittyivät pitkän aikavälin elossaoloajan ekstrapolointiin, SMR:n (standardised mortality ratio) valintaan ja relapsin jälkeisiin utiliteettiarvoihin. Arviointikomitean mukaan hakija oli tutkinut näihin liittyvää epävarmuutta skenaarioanalyysissään kattavasti ja näiden muutoksilla oli vain vähän vaikutusta lopputulokseen.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Pika-arviointi tehty ja täysimittaista HTA-arviointia suositellaan tehtäväksi. Tällä hetkellä odotetaan, että hakija toimittaa täysimittaisen hakemuksen.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CDA-AMC)	Blinatumomabin käyttöä suositellaan vakautushoitona riippumatta MRD-statuksesta. Hinnanalennusta edellytetään. CDA-AMC:n analyysissä aikuispotilaiden alaryhmän inkrementaalinen kustannusvaikuttavuusuhde ICER oli noin \$28 000/QALY (~17 000 €/QALY). Suurin epävarmuus liittyy pitkän aikavälin terveyshyötyjen mallinnukseen.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi on meneillään, hakemus on saapunut 13.8.2025. Arvioinnissa ei huomioida valmisteen kustannusvaikuttavuutta.
Ranska (HAS)	Viranomaisen mukaan blinatumomabilla on merkittävä kliininen hyöty tässä käyttöaiheessa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	NT-rådet on 15.1.2025 tilannut terveystaloudellisen arvioinnin TLV:ltä. Arviointi on TLV:llä tällä hetkellä käynnissä.
Saksa (IQWiG / G-BA)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan.
Skotlanti (SMC)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä MRD-negatiivisille potilaille ICER oli 30 165 £/QALY. Arviointiviranomaisen mukaan epävarmuudet liittyivät SMR:n (standardised mortality ratio) valintaan, käytettyihin utiliteettiarvoihin, RFS- ja OS-ekstrapolaatiokäyrien valintaan, 5 vuoden paranemisaikapisteeseen, kantasolusiirron, RFS:n ja OS:n terveysvaikutusten huomioimiseen sekä lääkekustannuksiin.
Tanska (Medicinerådet)	Arviointi on kesken. Suosituspäätöksen odotetaan valmistuvan 21.1.2026.

6 Yhteenveto ja pohdinta

Blinatumomabia vakautushoitona aikuispotilailla, joilla on hiljattain diagnosoitu Philadelphia-kromosominegatiivinen, CD19-positiivinen, B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia, on tutkittu pääosin avoimessa, satunnaistetussa E1910-tutkimuksessa. Tutkimustulosten mukaan blinatumomabin ja solunsalpaajan yhdistelmävakautushoito oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuin pelkkä solunsalpaaja vakautushoitona. Mediaania elossaoloaikaa ei saavutettu MRD-negatiivisilla potilailla kummassakaan haarassa primäärianalyysijankohdassa, jossa seuranta-ajan mediaani oli 4,5 vuotta (HR: 0,44). Viiden vuoden elossaolo-osuuksien Kaplan-Meier-estimaatit olivat 82,4 % blinatumomabi-haarassa ja 62,5 % solunsalpaajahaarassa. Myöskään RFS-ajan mediaania ei saavutettu MRD-negatiivisilla potilailla kummassakaan hoitohaarassa E1910-tutkimuksessa. Tutkimuksessa ei kerätty tietoja terveyteen liittyvästä elämänlaadusta.

Alaryhmäanalyysien tulokset ensisijaisen lopputulosmuuttujan, eli OS:n MRD-negatiivisilla potilailla, osalta olivat pääosin samankaltaisia, kuin kaikilla MRD-negatiivisilla potilailla. Sekä blinatumomabi- että solunsalpaajahaarassa havaittiin alhaisempia kuolleisuus-osuuksia alle 55-vuotiailla verrattuna yli 55-vuotiaiden ryhmään. Tuloksiin tulee kuitenkin suhtautua varauksella, eikä niistä voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä johtuen pienistä potilasmääristä.

Tutkimuksen vakautusvaiheessa (vaihe 3) MRD-negatiivisia potilaita oli suurin osa (n = 224) ja MRD-positiivisia oli vain pieni osa (n = 62). Koko populaation tuloksia riippumatta MRD-statuksesta tarkasteltiin ainoastaan post hoc -analyysinä. Tämän analyysin tulokset OS:n ja RFS:n osalta olivat samansuuntaiset kuin MRD-negatiivisten potilaiden tulokset.

Turvallisuudesta ei noussut uusia merkittäviä tietoja aiemmin tiedettyihin blinatumomabia koskeviin turvallisuustietoihin. Lähes kaikille E1910-tutkimuksen vakautusvaiheessa olleilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Huomattavaa on, että yleisimmin raportoituja haittatapahtumia MRD-negatiivisilla potilailla blinatumomabi-haarassa eli neutrofiilien määrän väheneminen ja verihiutaleiden määrän väheneminen havaittiin enemmän solunsalpaajahaarassa. Myös valkosolujen määrän vähenemää havaittiin vakautusvaiheessa enemmän solunsalpaajahaarassa verrattuna blinatumomabi-haaraan. Sen sijaan erityisen mielenkiinnon kohteena olevaa sytokiinioreyhtymää havaittiin blinatumomabi-haarassa 19 potilaalla, eikä kenelläkään solunsalpaajahaarassa.

E1910-tutkimuksen yhtenä rajoitteena on se, että tutkimukseen otettiin mukaan ainoastaan 30-vuotiaita ja sitä vanhempia. Tietoa blinatumomabin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa ei siis ole alle 30-vuotiailla aikuisilla. Vaikka tutkimuksen seuranta-aika oli suhteellisen pitkä (4,5 vuotta), ei tutkimuksessa saavutettu RFS- tai OS-mediaania MRD-negatiivisilla potilailla. Tuloksia E1910-tutkimuksen lopullisesta analyysijankohdasta on odotettavissa vuonna 2030.

Myyntiluvan haltijan toimitti Fimealle budjettivaikutusanalyysin, jossa kustannuksia oli tarkasteltu viiden vuoden ajalta. Siinä oli huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, kantasolusiirtojen kustannukset, jatkohoitosten kustannukset sekä haittavaikutusten hoidon kustannukset. Myyntiluvan haltijan mukaan potilaskohtainen budjettivaikutus viidelle vuodelle olisi noin 155 000 €. Myyntiluvan haltijan mukaan noin 15 potilasta vuosittain olisi soveltuvia saamaan blinatumomabia vakautushoitona, mikä tarkoittaisi 74 potilasta viitenä vuotena. Tämä aiheuttaisi noin 2,1–2,3 miljoonan euron lisäkustannukset vuosittain vuosina 2026–2030. Kumulatiivinen budjettivaikutus olisi tällöin viidelle vuodelle 11,5 miljoonaa euroa.

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta. Epävarmuudet liittyvät pääosin vakautushoitovaiheessa aloittavien potilaiden osuuksiin sekä eri blinatumomabi-valmisteiden hintoihin.

Fimean omien laskelmien mukaan blinatumomabin lisääminen nykyisen hoitokäytännön mukaisesti annettavaan solunsalpaajavakautushoitoon nostaisi potilaskohtaisia kustannuksia vuosittain noin 300 000–375 000 eurolla, riippuen mitä blinatumomabi-valmistetta käytettäisi. Laskelmassa on oletettu, että kaikki potilaat aloittaisivat kaikki vakautushoitajaksot ja että kaikki potilaat saavat kaikki suunnitellut annokset. Laskelmassa ei ole huomioitu muita kustannuksia, kuin lääke- ja annostelukustannukset. Fimean arvion mukaan tämä laskelma ei vastaa täysin todellisuutta ja myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta antaa kattavamman kuvan budjettivaikutuksesta. Fimean arvion mukaan listahinnoin laskettuna todennäköinen budjettivaikutus viidelle vuodelle olisi 11,5–14,7 miljoonaa euroa. Arviossa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia, jotka laskisivat budjettivaikutusta.

Myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamassa kustannusvaikuttavuusanalyysissä blinatumomabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa verrattiin yksinään käytettyyn solunsalpaajahoitoon. Selvityksen perustilanteessa blinatumomabi-hoidon inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi saatiin 43 300 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, mutta siihen sisältyy jonkin verran epävarmuutta. Fimean tekemissä skenaarioanalyysissä ICER-arvo vaihteli välillä 43 400–49 400 €/QALY ja eri skenaarioiden yhtäaikaisessa tarkastelussa tulos oli 53 300 €/QALY. Fimean tekemät skenaarioanalyysit eivät ota huomioon kaikkia malliin liittyviä epävarmuustekijöitä, kuten tehtyjä paranemisoletuksia, kokonaiselossaoloajan ekstrapolointia ja blinatumomabin todellista hintatasoa.

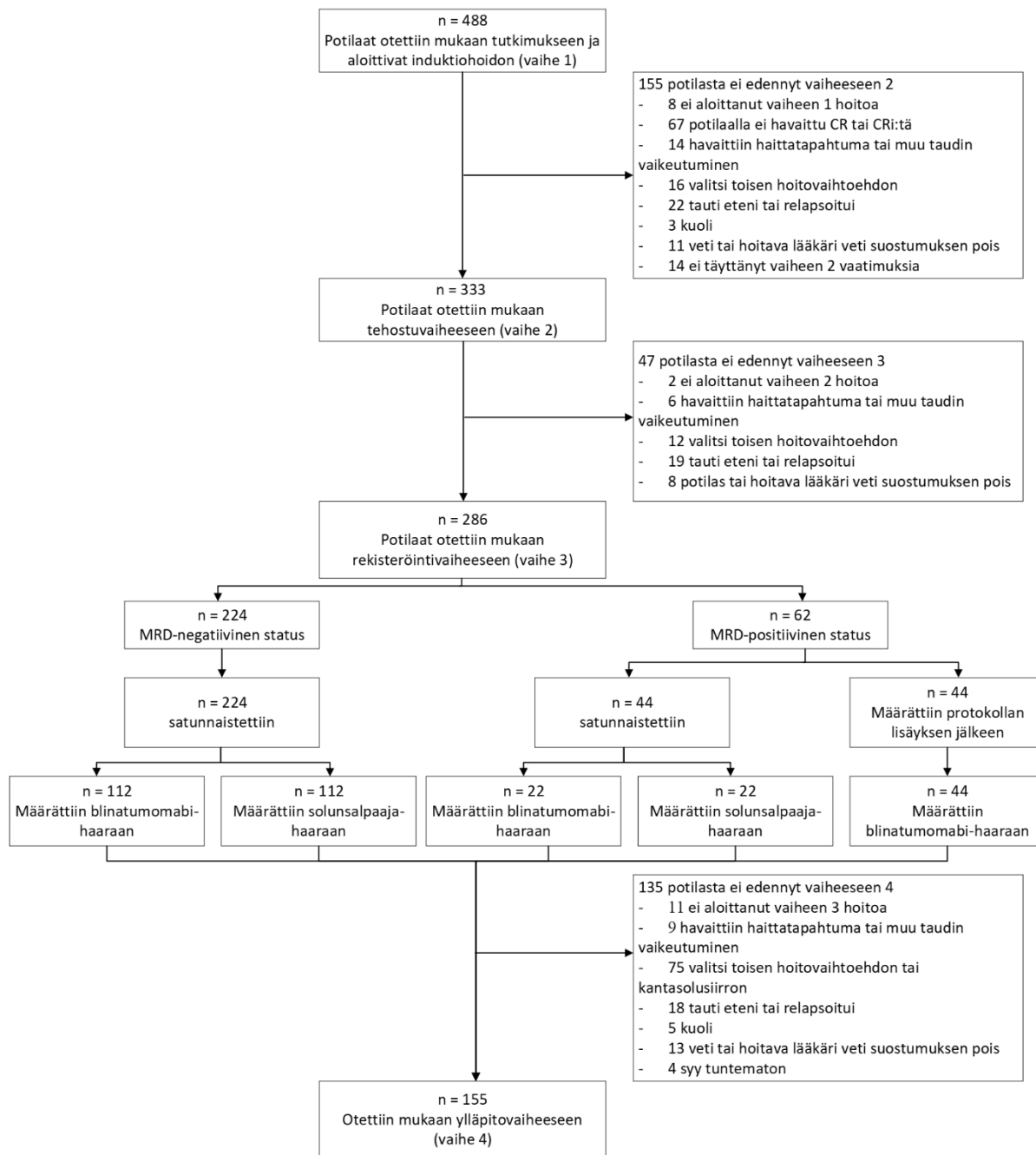
Muissa maissa tehtyjen HTA-arviointien tarkastelun perusteella Englannissa ja Walesissa blinatumomabia suositellaan ainoastaan MRD-negatiivisille potilaille. Kanadassa suositus on tehty riippumatta MRD-statuksesta. Skotlannissa arviointi on tehty ja kustannusvaikuttavuusanalyysi on tehty pelkästään MRD-negatiivisille potilaille. Suurimmassa osassa maita, joissa arviointi on tehty, käyttöä suositellaan, mutta tietyin ehdoin, joko tietylle potilasryhmälle tai edellyttäen hinnanalennusta. Epävarmuudet mallinuksissa liittyivät pääosin pitkän aikavälin ekstrapolaatiojakaumien valintaan, SMR:n (standardised mortality ratio) valintaan ja utiliteettiarvoihin.

Lähteet

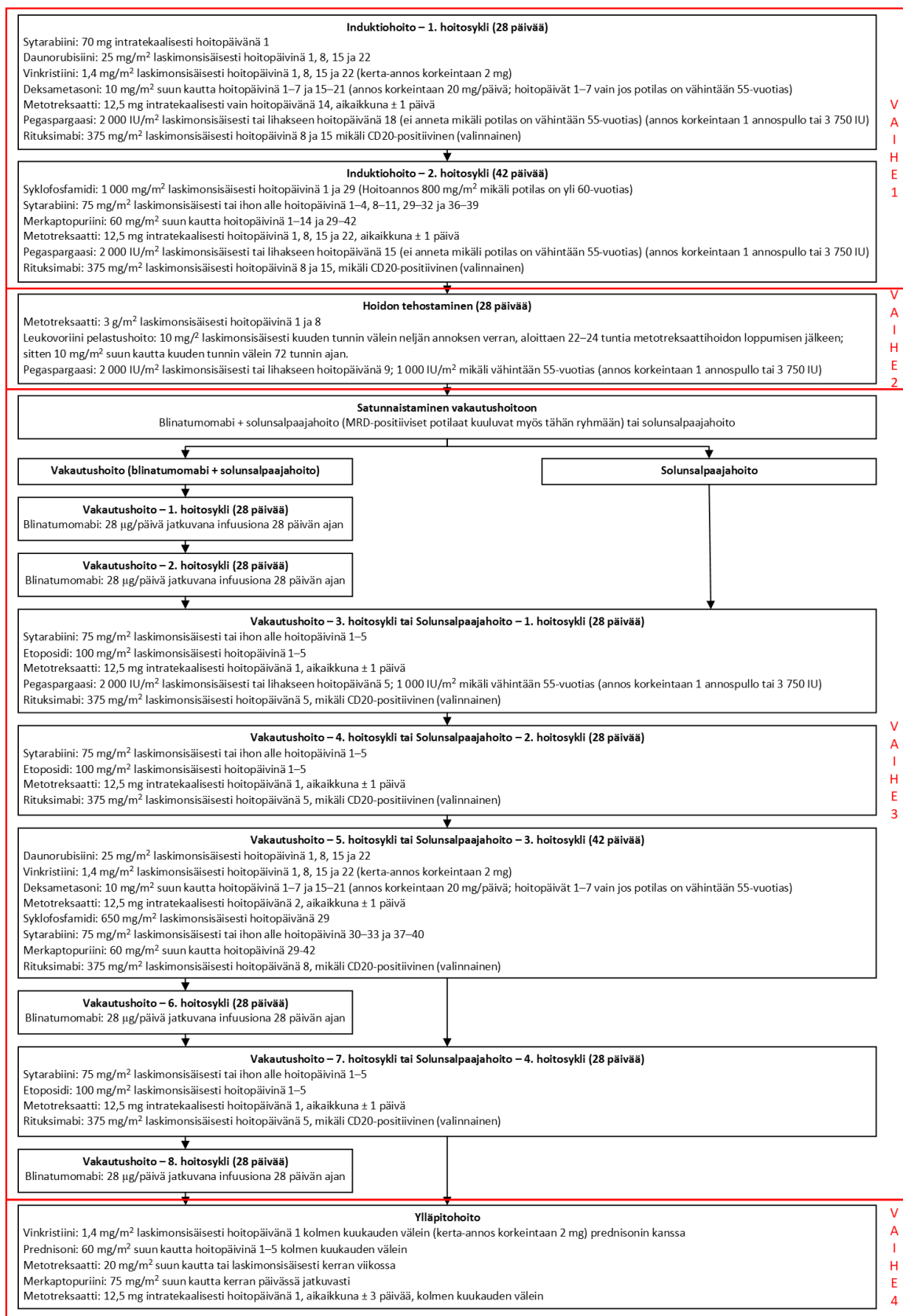
1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6). DOI:10.1038/BCJ.2017.53,
2. Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. Akuutti lymfoblastileukemia/lymfooma (C91.0). <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, ym. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology.* 2024;35:15–28. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.3112
4. Elonen E. Aikuisten akuuttien leukemioiden nykyhoito. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2014;130(3):221–30. <https://www.duodecimlehti.fi/duo11480>
5. Blincyto. Blinatumomabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 10.2.2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. Berry DA, Zhou S, Higley H, ym. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 17 2017;3(7):e170580–e170580. DOI:10.1001/JAMAONCOL.2017.0580
7. EU Clinical Trials Register. Clinical Trials Register: ALLTogether1. [Viitattu 16.10.2025]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001795-38/FI>
8. Svensk Förening för Hematologi SFH. Ph-negativ ALL. Dosreduktion av NOPHO ALL 2008. <https://www.sfhem.se/upl/files/201893.pdf>
9. Blincyto (blinatumomabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/003731/II/0056. European Medicines Agency EMA. 2025.
10. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, ym. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *New England Journal of Medicine.* 25 7 2024;391(4):320–33. DOI:10.1056/NEJMOA2312948/SUPPL_FILE/NEJMOA2312948_DATA-SHARING.PDF
11. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. 2021; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-493-6>
12. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, ym. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *New England Journal of Medicine.* 25 7 2024;391(4):320–33. DOI:10.1056/NEJMOA2312948/SUPPL_FILE/NEJMOA2312948_DATA-SHARING.PDF

Liitteet

Liite 1. Vuokaavio E1910-tutkimuksen kulusta (suomennettu lähteestä (12)).



Liite 2. E1910-tutkimuksen lääkkeet ja niiden annostelu (suomennettu lähteestä (12)).



Liite 3. E1910-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet (5,9,12).

	Blinatumomabihaara, n (%)			Solunsalpaajahaara, n (%)		
	MRD-negatiiviset (n = 112)	MRD-positiiviset (n = 40)	Yhteensä (n = 152)	MRD-negatiiviset (n = 112)	MRD-positiiviset (n = 22)	Yhteensä (n = 134)
Sukupuoli						
Miehiä	55 (49)	14 (35)	69 (45)	56 (50)	14 (63)	70 (52)
Naisia	57 (51)	26 (65)	83 (55)	56 (50)	8 (36)	64 (48)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	52 (30–69)	49 (30–69)	51 (30–69)	50 (30–70)	55 (30–69)	51 (30–70)
Ikäryhmä						
< 55 vuotta	66 (59)	26 (65)	92 (61)	65 (58)	11 (50)	76 (57)
≥ 55 vuotta	46 (41)	14 (35)	60 (40)	47 (42)	11 (50)	58 (43)
ECOG-toimintakykyluokka						
0	39 (35)	18 (45)	57 (38)	40 (36)	9 (41)	49 (37)
1	67 (59)	20 (50)	87 (57)	69 (61)	12 (55)	81 (60)
2	6 (5)	2 (5)	8 (5)	3 (3)	1 (5)	4 (3)
Saanut allogeenisen kantasolusiirron	–	–	37 (24)	–	–	28 (21)
Aiempi leikkaushoito						
Kyllä	4 (4)	2 (5)	6 (4)	6 (5)	1 (5)	7 (5)
Ei	108 (96)	38 (95)	146 (96)	106 (95)	21 (96)	127 (95)
Aiempi sädehoito						
Kyllä	2 (2)	2 (5)	4 (3)	4 (4)	0 (0)	4 (4)
Ei	110 (98)	38 (95)		108 (96)	22 (100)	130 (97)
CD20-status						
Positiivinen	–	–	45 (40)	–	–	46 (41)
Negatiivinen	–	–	26 (23)	–	–	26 (23)
Aiemmin hoidettu rituksimabilla						
Kyllä	–	–	33 (29)	–	–	36 (32)
Ei	–	–	38 (34)	–	–	36 (32)