

Blinatumomabin kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset vakautushoitona lymfaattisen leukemien hoidossa aikuispotilailla

Tässä arviointilausunnon liitteessä tarkastellaan blinatumomabin taloudellisia vaikutuksia vakautushoitona aikuispotilailla, joilla on hiljattain diagnosoitu Philadelphia-kromosominegatiivinen, CD19-positiivinen, MRD-negatiivinen, B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia (pre-B-ALL). Tässä liitteessä käsiteltävät kustannusvaikuttavuuden ja budjettivaikutusten arviointi perustuvat myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin materiaaleihin. Tämä erillinen kustannusvaikuttavuutta ja budjettivaikutusta käsittelevä liite on tehty Palveluvalikoimaneuvoston pyynnöstä erityisestä perustellusta syystä.

1 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin, jossa blinatumomabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa verrataan yksinään käytettyyn solunsalpaajahoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 1.1** ja **1.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 1.3** ja Fimean tekemät skenaarioanalyysit ovat **luvussa 1.4**.

1.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

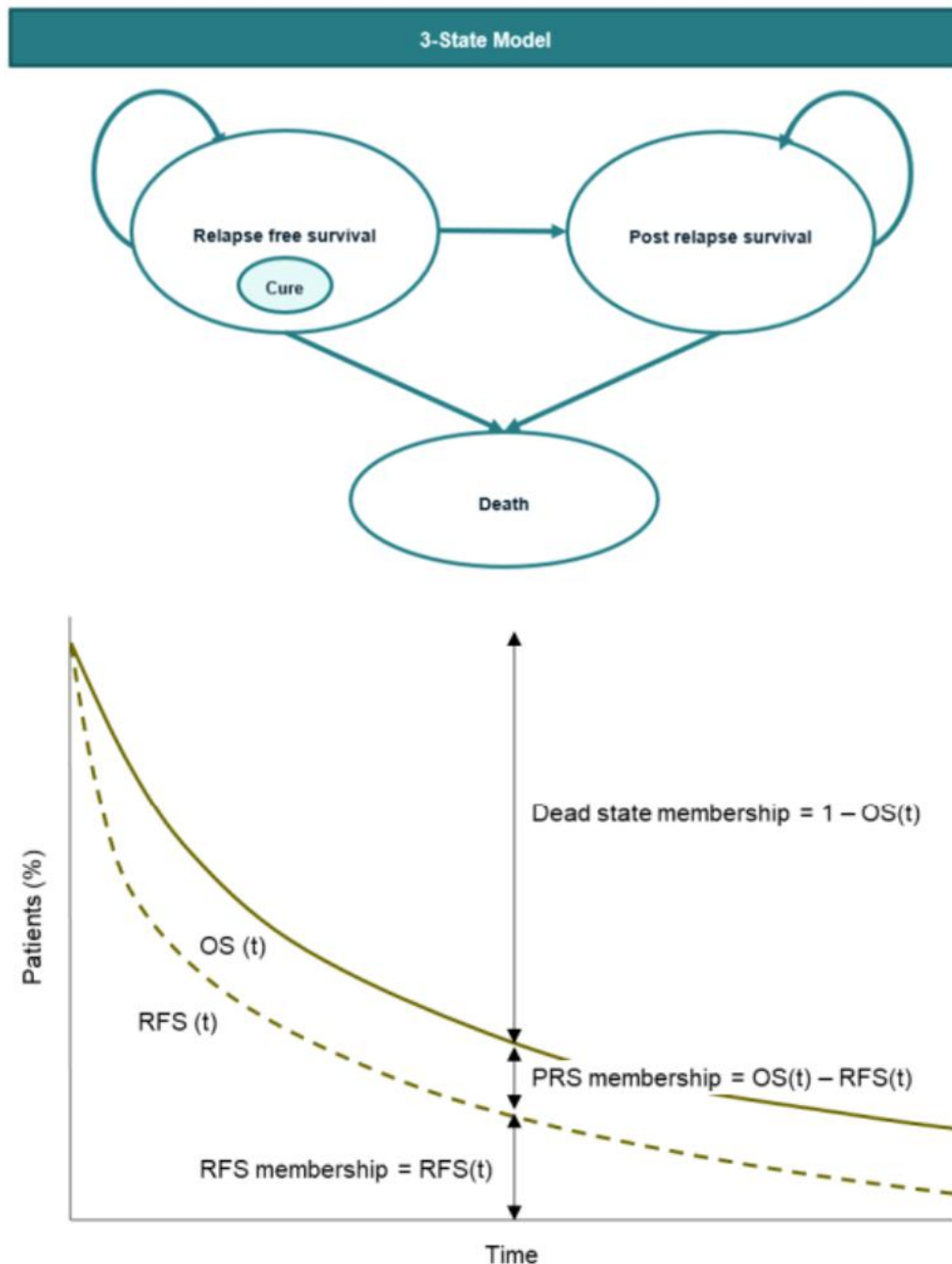
Arvioinnin rajaus	
Väestö	Aikuispotilaat, joilla on hiljattain diagnosoitu Philadelphia-kromosominegatiivinen, CD19-positiivinen, B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia ja jotka ovat saavuttaneet MRD-negatiivisuuden induktio- ja intensifikaatiovaiheen jälkeen. Potilaiden ominaispiirteet perustuvat E1910-tutkimukseen ja ne on esitetty alla: <ul style="list-style-type: none"> • Keskimääräinen ikä: 50,05 vuotta • Osuus naisia: 50,4 % • Keskimääräinen paino: 86,64 kg • Keskimääräinen kehon pinta-ala: 2,00 m²
Arvioitava lääkehoito	Blinatumomabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa
Vertailuhoito	Solunsalpaajahoido
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, laatu painotetut elinvuodet (QALY) ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli, jossa on kolme terveydentilaa: elossaolo ennen taudin uusiutumista, elossaolo taudin uusiutumisen jälkeen ja kuolema. Lisäksi mallissa huomioidaan potilaiden pysyvä parantuminen.
Diskonttokorko	3 % kustannuksille ja terveyshyödyille
Aikahorisontti	50 vuotta
Syklin pituus	1 viikko
Interventiohoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu E1910-tutkimuksen tuloksiin sovitettuihin malleihin mixture cure -menetelmällä.
Vertailuhoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu E1910-tutkimuksen tuloksiin sovitettuihin malleihin mixture cure -menetelmällä.
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen, deterministinen, skenaarioanalyysit

MRD: minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease).

1.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on ositettu elinaikamalli (partitioned survival model). Mallissa kaikki potilaat aloittavat tilasta, jossa tauti ei ole uusiutunut (relapse free survival, RFS) ja siirtyvät siitä taudin uusiutumista kuvaavaan tilaan (post relapse survival, PRS) tai kuolemaa kuvaavaan tilaan. Mallinnuksessa oletetaan potilas parantuneeksi, mikäli tauti pysyy uusiutumattomana viisi vuotta. Parantuneiden potilaiden kuolleisuus perustuu ikä- ja sukupuolivakioidun valtaväestön kuolleisuuteen. Viidennestä vuodesta alkaen parantuneiden potilaiden elämänlaatu määrittyy ikä- ja sukupuolivakioidun valtaväestön mukaan, ja heille ei enää aiheudu sairauteen liittyviä kustannuksia.

Ositetun elinaikamallin rakenne on esitetty **kuviossa 1**. Mallissa syklin pituus on yksi viikko. Mallinnuksessa ei ole käytetty puolisyklin korjausta. Aikahorisontti on 50 vuotta kattava potilaiden elinajan. Kustannusten ja terveyshyötyjen osalta mallissa käytettiin kolmen prosentin diskonttokorkoa.



Kuvio 1. Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne (1). **OS:** kokonaiselossaolo; **PRS:** elossaolo taudin uusiutumisen jälkeen (post relapse survival); **RFS:** elossaolo ennen taudin uusiutumista (relapse free survival).

1.1.2 Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoito

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä arvioitavana lääkehoitona on blinatumomabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ja vertailuhoitona on yksinään käytetty solunsalpaajahoido. Sekä blinatumomabin että solunsalpaajien käyttö on syklittäistä. Yksi blinatumomabi-hoitosykli kestää 42 vuorokautta ja se koostuu 28 päivän jatkuvasta infuusiosta ja 14 vuorokauden hoitotauosta. Blinatumomabin vuorokausiannos on mallissa 28 mikrogrammaa vastaten valmisteyhteenvedon suositusannosta vähintään 45 kg painaville potilaille (2).

Blinatumomabi-haarassa hoito koostuu yhteensä enintään neljästä blinatumomabi-syklistä ja niiden väleissä toteutettavista solunsalpaajasykleistä E1910-tutkimuksen mukaisesti (3).

Vertailuhaaran hoito koostuu yhteensä neljästä solunsalpaajasyklistä. Hoitosykliit ja kullakin hoitosyklillä aloittavien potilaiden osuus kustannusvaikuttavuusmallissa on esitetty

taulukossa 2.

Taulukko 2. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin eri hoitosykleissä aloittavien potilaiden osuudet, jotka perustuvat E1910-tutkimukseen.

Sykli	Blinatumomabi-haara	Solunsalpaajahaara
	Hoitosyklillä aloittavien potilaiden osuus	Hoitosyklillä aloittavien potilaiden osuus
Blinatumomabi-sykli 1 (kesto 42 vrk)	■	■
Blinatumomabi-sykli 2 (kesto 42 vrk)	■	■
Solunsalpaajasykli 1 (kesto 28 vrk)	■	■
Solunsalpaajasykli 2 (kesto 28 vrk)	■	■
Solunsalpaajasykli 3 (kesto 42 vrk)	■	■
Blinatumomabi-sykli 3 (kesto 42 vrk)	■	■
Solunsalpaajasykli 4 (kesto 28 vrk)	■	■
Blinatumomabi-sykli 4 (kesto 42 vrk)	■	■

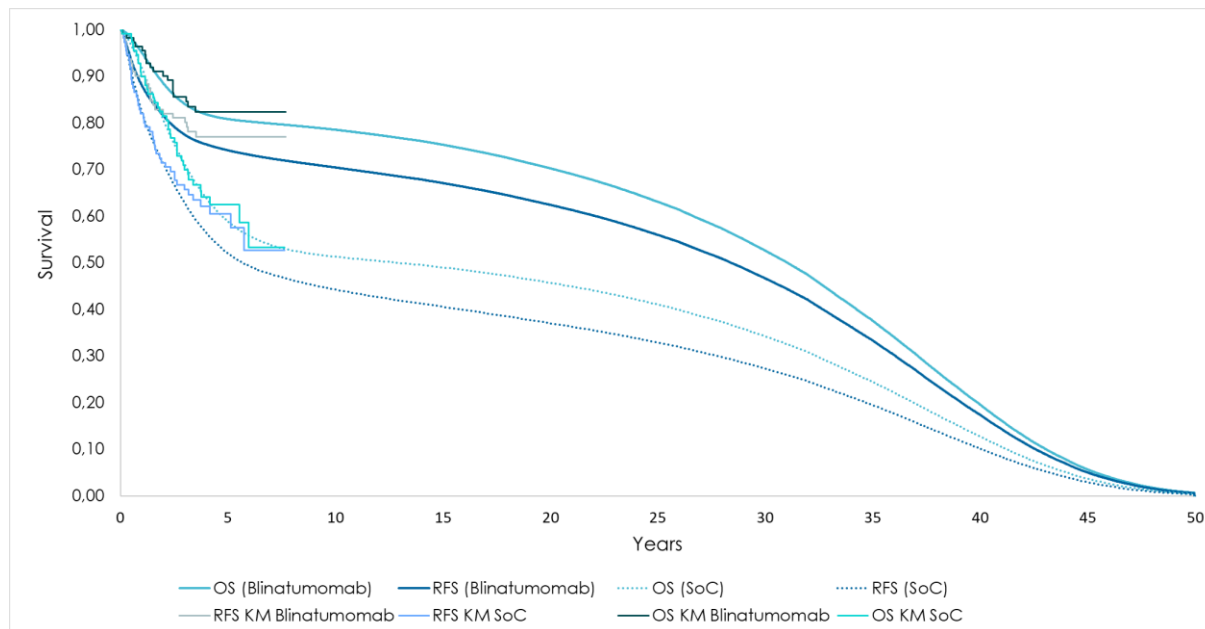
Solunsalpaajasykleissä käytetään useita eri valmisteita pääosin E1910-tutkimuksen mukaisesti. E1910-tutkimuksesta poiketen myyntiluvan haltijan esittämässä mallissa ei ole huomioitu rituksimabin käyttöä, ja daunorubisiinin käyttö on korvattu doksorubisiinilla. Solunsalpaajasykleissä käytettävät valmisteet ja niiden annostus ovat identtiset molemmissa hoitohaaroissa. Käytetyt solunsalpaajat annosteluineen on yksityiskohtaisesti esitetty **liitteessä 1.**

1.1.3 Terveysvaikutukset

Myyntiluvan haltijan esittämän kustannusvaikuttavuusanalyysin perustilanteessa elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (RFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) mallinnetaan mixture cure -menetelmällä (MCM). Mixture cure -menetelmässä mallinnettava potilasjoukko jaetaan parantuneisiin ja parantumattomiin. Parantuneiksi määritetyt potilaat noudattavat iän ja sukupuolen suhteen kaltaistettua valtaväestön kuolleisuutta, kun taas parantumattomat potilaat noudattavat E1910-tutkimuksen havaintoihin sovitettuja parametrisia jakaumia. Parantuneiden potilaiden kuolleisuudessa huomioidaan lisäksi ALL:n ja kantasolusiirron jälkivaikutuksista aiheutuva kohonnut kuoleman riski käyttämällä standardoitua kuolleisuussuhdetta 1,09. Mallinnukseen sisältyy viiden vuoden paranemisajankohta (cure point), minkä jälkeen parantuneiden potilaiden elämänlaatu vastaa

ikä- ja sukupuolivakioidun valtaväestön elämänlaatua ja heille ei kohdistu sairauteen liittyviä kustannuksia jatko- ja saattohoidosta.

MCM-mallinnuksen tuottamien käyrien sopivuutta tutkimuksen havaintoihin tarkasteltiin visuaalisesti sekä tilastollisesti Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC) käyttäen. **Kuviossa 2** on esitetty perusanalyysissä käytetyt RFS- ja OS-jakaumat sekä E1910-tutkimuksen Kaplan-Meier-aineisto.



Kuvio 2. E1910-tutkimuksen havainnot (Kaplan-Meier-kuvaajat) sekä RFS- ja OS-jakaumat mallinnuksen perustilanteessa (1).

Parantuneiden osuus

Mixture cure -menetelmää varten mallinnuksessa määritettiin parantuneiden potilaiden osuus (cure fraction) (**taulukko 3**). Myyntiluvan haltijan mukaan kliinisten asiantuntijoiden arvioihin perustuen potilas voidaan olettaa parantuneeksi, mikäli tauti pysyy uusiutumattomana 3–5 vuotta. Mallinnuksessa parantuneiden potilaiden osuus on implisiittisesti estimoitu erikseen RFS- ja OS-tietojen mallinnukseen. RFS-tietojen mallintamisessa lähtötietona käytettiin estimaattia, jossa blinatumomabi-haaran potilaista 74 % ja solunsalpaajahaaran potilaista 46,5 % on parantuneita. OS-tietojen mallintamisessa lähtötietona käytettiin estimaattia, jossa blinatumomabi-haaran potilaista 81,9 % ja solunsalpaajahaaran potilaista 53,3 % on parantuneita.

Taulukko 3. Eri sovitteilla estimoidut parantuneiden potilaiden osuudet hoitohaaroittain. Taulukossa on lihavoituna perustilanteessa käytetyt estimaatit.

Hoitolinja	Exponential	Gamma	Gompertz	Log-Logistic	Log-Normal	Weibull
RFS						
Blinatumomabi	0,759	0,764	0,768	0,737	0,740	0,765
Kemoterapia	0,528	0,544	0,425	0,486	0,465	0,540
OS						
Blinatumomabi	0,781	0,811	0,823	0,783	0,756	0,819
Kemoterapia	0,278	0,515	0,540	0,439	0,257	0,533

OS: elossaoloaika; **RFS:** aika ennen taudin uusiutumista.

Elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (RFS)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa saaneiden potilaiden elossaoloaikaa ennen taudin uusiutumista koskevat tiedot saatiin E1910-tutkimuksesta. Molempien hoitohaarojen osalta ekstrapoloinnissa käytettiin mixture cure -menetelmää. Selvityksen perustilanteessa RFS-tietojen mallintamiseen valittiin log-normal-jakauma molemmille hoitohaaroille tilastollisen ja visuaalisen sopivuuden perusteella. Myyntiluvan haltijan mukaan RFS- ja OS-käyrät lähenivät toisiaan seuranta-ajan edetessä johtuen harventuneesta taudin uusiutumien raportoinnista, joten jakauman valinnassa painotettiin myös RFS- ja OS-käyrien mahdollisimman suurta erottuvuutta. Lisäksi selvityksen perustilanteessa malliin on asetettu ehto, jonka mukaan taudin uusiutumisen riski tiettyssä mallin syklissä ei saa alittaa vastaavassa syklissä kuoleman riskiä.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Myös kokonaiselossaoloaikaa koskevat tiedot saatiin E1910-tutkimuksesta. Kokonaiselossaoloajan mallintamisessa käytettiin mixture cure -menetelmää kummallekin hoitohaaralle. Selvityksen perustilanteessa OS-tietojen mallintamiseen valittiin Weibull-jakauma molemmille hoitohaaroille tilastollisen ja visuaalisen sopivuuden perusteella.

1.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin haittatapahtumat, joita E1910-tutkimuksessa ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista jommassakummassa hoitohaarassa ja joiden vaikeusaste oli vähintään 3. Lisäksi mallissa huomioitiin blinatumomabin käyttöön liittyvä erityisen mielenkiinnon kohteena oleva haittatapahtuma sytokiinioireyhtymä (CRS). Haittatapahtumien osalta mallissa huomioitiin niistä aiheutuvat kustannukset sekä elämänlaatua alentava vaikutus kertaeränä mallinnuksen ensimmäisessä syklissä. **Liitteessä 4** on esitetty kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut haittatapahtumat hoitohaaroittain.

1.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Mallin eri terveydentiloihin sovelletut elämänlaatua kuvaavat tiedot perustuvat blinatumomabin faasin 2 yksihaaraisessa BLAST-tutkimuksessa ja faasin 3 satunnaistetussa TOWER-tutkimuksessa kerättyihin tietoihin, sillä E1910-tutkimuksessa ei kerätty tietoa elämänlaadusta (4,5). Elämänlaatua kuvaavat tiedot arvotettiin käyttäen Yhdistyneen

kuningaskunnan tariffeja. Parantuneille potilaille mallissa sovelletaan viidennestä vuodesta eteenpäin ikä- ja sukupuolivakioidun väestön elämänlaatua.

Selvityksessä huomioidaan lisäksi blinatumomabin jatkuvasta infuusiosta, kantasolusiirrosta, kuoleman läheisyydestä ja haittavaikutuksista aiheutuvat disutiliteetit. Terveystiloihin ja tapahtumiin liittyvät utiliteettiarvot on esitetty **taulukossa 4**. Haittavaikutuksista aiheutuvat disutiliteetit on esitetty **liitteessä 4**.

Taulukko 4. Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt utiliteettiarvot.

Terveystila tai tapahtuma	Utiliteetti
Ennen uusiutumista	0,850
Parantunut	Ikä- ja sukupuolivakioitu väestön elämänlaatu
Uusiutumisen jälkeen	0,692
Blinatumomabin annostelu	-0,010
Kantasolusiirto	-0,570
Alle 6 kuukautta kuolemaan	-0,129

1.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan malli huomioi terveydenhuollon resurssien käytön ja kustannukset, jotka liittyvät ALL:n vakautushoitoon MRD-negatiivisilla potilailla. Näihin sisältyivät lääke- ja annostelukustannukset (vakautushoito, ylläpitohoito ja jatkohoidot) sekä haittatapahtumien hoidosta johtuvat kulut. Lisäksi huomioidaan saattohoidosta aiheutuva kustannus. Kaikki kustannukset on esitetty vuoden 2025 hintatasossa käyttäen vuoden 2025 osalta vuosineljänneksiltä julkaistuja tietoja.

Lääke- ja annostelukustannukset

Blinatumomabi-valmisteen osalta mallin perusanalyysissä on käytetty Paranova Oy:n rinnakkaisjakeleman Blincyto-valmisteen verotonta tukkuhintaa (2 450,00 euroa) ajankohdalta 30.7.2025. Solunsalpaajien osalta mallissa käytettiin verottomia tukkuhintoja, mikäli valmiste annosteltiin sairaalassa, sairaanhoitajan kotikäynnillä tai poliklinikkakäynnillä, ja verottomia vähittäismyyntihintoja, mikäli kyseessä oli avohoidossa käytettävä valmiste. Valmisteille ei huomioitu mahdollisia luottamuksellisia alennuksia.

Mallissa huomioidut annostelusta aiheutuvat kustannukset perustuvat terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannuksiin Suomessa vuonna 2017 sekä HUS:n tuotehinnastoon vuodelta 2021 (6,7). Hintatiedot on muutettu vuoden 2025 hintatasoon käyttäen kuntatalousindeksiä sosiaali- ja terveystoimialalle. Indeksikorjattu hinta sairaalahoitopäivälle on 765 euroa, avohoitokäynnille sairaalassa 456 euroa, sairaanhoitajan kotikäynnille 103 euroa ja infuusiopumpulle 1,84 euroa/vrk.

Yhteensä 28 päivää kestävä blinatumomabin jatkuva infuusio aloitettiin hoitosyklistä riippuen kahden tai kolmen päivän sairaalahoitajaksolla, minkä jälkeen potilaan hoito toteutettiin kotona infuusiopumppua käyttäen. Sairaanhoitaja kävi neljän vuorokauden välein kotikäynnillä vaihtamassa pumppuun uuden infuusiopussin. Mallissa oletettiin, että potilaat saavat infuusiopumpun vuokralle ja maksavat päivävuokraa blinatumomabi-hoitosykleissä niiltä päiviltä, kun potilas on avohoidossa (25–26 päivää per hoitosykli).

Solunsalpaajasyklit aloitettiin kahden tai kolmen päivän sairaalahoidolla, jonka aikana potilaille annosteltiin kaikki kyseisten päivien lääkkeit. Syklin muina päivinä annosteltavat lääkkeet annosteltiin polikliinisesti erillisillä käynneillä. Suun kautta annosteltavien valmisteiden osalta ei aiheutunut erillisiä annostelukustannuksia.

Lääke- ja annostelukustannusten laskennassa huomioitiin hoidon keskeyttäneet potilaat E1910-tutkimukseen perustuen (**taulukko 2**). Perustilanteessa huomioitiin myös mahdollinen lääkehävikki, eli oletettiin, ettei samaa pakkausta käytetty useamman potilaan hoitoon. Hoitosyklikohtaiset lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **taulukossa 5. Liitteessä 2** esitetään annostelua koskevat tiedot sekä kustannukset lääkekohtaisesti.

Taulukko 5. Hoitosykleitään aiheutuvat lääke- ja annostelukustannukset interventio- ja vertailuhoitohaarossa. Kustannuslaskennassa on huomioitu syklin aloittavien potilaiden osuus.

	Lääkekustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)
Blinatumomabi-haara, yhteensä	■■■■■	■■■■■
Blinatumomabi – sykli 1	■■■■■	■■■■■
Blinatumomabi – sykli 2	■■■■■	■■■■■
Solunsalpaajasykli 1	■■■■■	■■■■■
Solunsalpaajasykli 2	■■■■■	■■■■■
Solunsalpaajasykli 3	■■■■■	■■■■■
Blinatumomabi – sykli 3	■■■■■	■■■■■
Solunsalpaajasykli 4	■■■■■	■■■■■
Blinatumomabi – sykli 4	■■■■■	■■■■■
Solunsalpaajahaara, yhteensä	■■■■■	■■■■■
Hoitosykli 1	■■■■■	■■■■■
Hoitosykli 2	■■■■■	■■■■■
Hoitosykli 3	■■■■■	■■■■■
Hoitosykli 4	■■■■■	■■■■■

^aMyyntiluvan haltijan mukaan solunsalpaajahaaran ensimmäisessä hoitosyklissä sairaalahoitopäiviä tulisi olla kaksi, mutta mallissa esitetty laskelma perustuu kolmeen sairaalahoitopäivään.

Kantasolusiirto

Sekä blinatumomabi- että solunsalpaajahaaran potilaiden oli mahdollista saada kantasolusiirto E1910-tutkimuksessa. Blinatumomabi-haarassa kantasolusiirrot sallittiin kahden ensimmäisen blinatumomabi-syklin jälkeen ja solunsalpaajahaarassa ne sallittiin missä tahansa vaiheessa vakautushoidon aloittamisen jälkeen. Mallissa kantasolusiirron kustannus oli 87 776 €. Ennen taudin uusiutumista kantasolusiirron sai ■■■■ blinatumomabi-haaran potilaista ja ■■■■ solunsalpaajahaaran potilaista. E1910-tutkimuksessa potilaat saattoivat saada kantasolusiirron myös jatkohoitona. Jatkohoitona kantasolusiirron sai ■■■■ blinatumomabi-haaran potilaista ja ■■■■ solunsalpaajahaaran potilaista.

Ylläpitohoito

Molemmissa hoitohaarossa sellaiset potilaat, joiden tauti ei uusiudu, siirtyvät vakautushoitajakson jälkeen saamaan ylläpitohoitoa, joka kestää vakautushoidon kanssa

yhteensä 2,5 vuotta. Ylläpitohoidossa käytetään solunsalpaajia E1910-tutkimuksen mukaisesti ja ne on annoksineen esitetty **liitteessä 3**. Ylläpitohoidon kustannus on viikossa 89 euroa sisältäen lääkkeet ja niiden annostelun.

Jatkohoidot

Taudin uusiutuessa potilaat saavat jatkohoitona blinatumomabia, inotutsumabi-otsogamisiinia, CAR-T-hoidon tai solunsalpaajaa. Lääkehoitojen lisäksi osalle potilaista annetaan jatkohoitona kantasolusiirto. Myyntiluvan haltijan mukaan jatkohoitoina käytettävät lääkehoidot perustuvat pääosin oletuksiin. Jatkohoitosten osuudet hoitohaaroittain on esitetty **taulukossa 6**. Taulukossa esitetään potilasosuudet kullakin jatkohoidolla hoitohaaroittain. Jatkohoidoista aiheutuva kustannus huomioidaan kertaeränä potilaille, joiden tauti uusiutuu. Taulukossa esitettyjen kustannusten lisäksi huomioitiin jatkohoitona annettavan kantasolusiirron kustannukset. Blinatumomabi-haarassa kantasolusiirron jatkohoitona sai ■■■ potilaista ja sen painotettu kustannus oli 17 555 €. Solunsalpaajahaarassa ■■■ potilaista sai kantasolusiirron jatkohoitona ja sen painotettu kustannus oli 13 715 €. Kantasolusiirron saaneiden osuudet perustuivat E1910-tutkimukseen.

Taulukko 6. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt jatkohoitosten osuudet ja kustannukset eri hoitohaaroissa.

Jatkohoito	Blinatumomabi-haara	Solunsalpaajahaara	Kustannus
Blinatumomabi	■■■	■■■	137 200 €
Inotutsumabi-otsogamisiini	■■■	■■■	72 000 €
CAR-T	■■■	■■■	366 845 €
Solunsalpaaja	■■■	■■■	11 602 €
Painotettu kustannus	74 369 €	105 665 €	

Muut kustannukset

Mallinnuksessa huomioitiin myös haittavaikutusten hoidosta ja saattohoidosta aiheutuvat kustannukset. Haittavaikutusten hoidosta aiheutuvat kustannukset huomioitiin kertaeränä mallinnuksen ensimmäisessä syklissä. Yhteenlaskettu haittavaikutusten hoidosta aiheutuva kustannus oli blinatumomabi-haarassa 4 883 euroa ja solunsalpaajahaarassa 4 508 euroa. Yksittäisten haittavaikutusten hoidon aiheuttamat kustannukset eriteltyinä on esitetty **liitteessä 4**. Potilaan saattohoidosta oletettiin aiheutuvan 16 210 euron suuruinen kustannus (8).

1.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

1.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenvedo on esitetty **taulukossa 7**. Perusanalyysissä blinatumomabi-vakautushoidon ICER-arvo oli 43 320 €/QALY solunsalpaaja-vakautushoitoon verrattuna. Diskontaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 5**. Tarkemmat tulokset kustannuksista ja terveystaloudista on esitetty **taulukoissa 8 ja 9**. Suurin ero kustannuksissa muodostuu vakautushoidon lääkekustannuksista. Molemmissa hoitohaaroissa suurin osa elinvuosista ja laatupainotetuista elinvuosista muodostuu ennen taudin uusiutumista.

Taulukko 7. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Blinatumomabi ja solunsalpaaja	■	■	■	-	-	-	-
Solunsalpaaja	■	■	■	■	■	■	43 320

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

Taulukko 8. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin kustannukset eriteltynä alakategorioittain (diskonttaus 3 %).

	Blinatumomabi	Solunsalpaaja
Ennen taudin uusiutumista (RFS)	■	■
Vakautushoidon lääkekustannukset	■	■
Vakautushoidon annostelukustannukset	■	■
Ylläpitohoito	■	■
Kantasolusiirrot	■	■
Haittavaikutukset	■	■
Uusiutumisen jälkeen (PRS)	■	■
Jatkohoidot	■	■
Kantasolusiirrot	■	■
Palliativinen hoito	■	■

PRS: post-relapse survival; **RFS:** relapse-free survival.

Taulukko 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin elinvuodet ja laatu-painotetut elinvuodet eriteltynä tiloittain (diskonttaus 3 %).

	Blinatumomabi	Solunsalpaaja
Elinvuodet		
Ennen taudin uusiutumista (RFS)	■	■
Uusiutumisen jälkeen (PRS)	■	■
Laatu-painotetut elinvuodet		
Ennen taudin uusiutumista (RFS)	■	■
Uusiutumisen jälkeen (PRS)	■	■

PRS: post-relapse survival; **RFS:** relapse-free survival.

1.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Skenaarioanalyysissä tutkittiin mallin valintojen, kuten diskonttokoron, mixture cure -menetelmän käytön, aikahorisontin ja ekstrapolointijakaumien, vaikutusta selvityksen tuloksiin. Toteutettujen skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä erityisesti käytetyille

diskonttokorolle ja oletukselle potilaiden paranemisesta. Näillä valinnoilla skenaarioanalyysin tuloksien inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vaihteli välillä 33 115–57 616 €/QALY. Tarkemmat tulokset myyntiluvan haltijan toteuttamista skenaarioista on esitetty **liitteessä 6**.

Deterministisessä herkkyyssanalyysissa tarkasteltiin mallin herkkyyttä hoitoa saavien potilaiden osuuksille, kantasolusiirtojen määrälle, jatkohoitojen jakaumille ja utiliteettiarvoille. Yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tulokset erosivat vain vähän perusanalyysistä. Suurin vaikutus tuloksiin aiheutui ensilinjassa annettavien kantasolusiirtojen määrän muutoksista. Yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tulokset on esitetty **liitteessä 7**.

Myyntiluvan haltija tarkasteli mallin keskeisimpiin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisella herkkyyssanalyysillä (PSA, probabilistic sensitivity analysis). PSA:n 1 000:n iteraation jälkeinen ICER odotusarvo oli 45 490 €/QALY, eli noin 5 % perusanalyysistä korkeampi. **Liitteessä 8** on esitetty myyntiluvan haltijan tekemän probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset sijoitettuna kustannusvaikuttavuuden tasokuvioon. Parametreihin liittyvää epävarmuutta on nähtävissä erityisesti QALY-arvoissa.

1.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä blinatumomabi-vakautushoidon ICER-arvo oli 43 300 €/QALY solunsalpaaja-vakautushoitoon verrattuna. Mallin keskeisimmät epävarmuudet liittyvät mallissa käytettyihin parantuneiden potilaiden osuuksiin ja parantuneiden potilaiden kuolleisuuden mallintamiseen. Lisäksi epävarmuutta aiheutuu mallissa sovelletusta taudin uusiutumisriskin rajoittamisesta, blinatumomabin hinnasta, hoidon kestosta sekä utiliteeteista.

Myyntiluvan haltijan mukaan potilaat, joilla tauti ei ole uusiutunut 3–5 vuoteen, voidaan olettaa kliinisesti parantuneiksi. Parantuneiden potilaiden kuolleisuus mallinnetaan valtaväestön kuolleisuustietoihin perustuen ja parantuneiden potilaiden elämänlaatu vastaa viidennestä vuodesta alkaen valtaväestön elämänlaatua. Mallissa on sovellettu mixture cure -menetelmää RFS- ja OS-tietojen mallintamiseen sekä erillistä paranemispistettä elämänlaatuvaikutusten huomioimiseksi. Mixture cure -menetelmän käyttö edellyttää tietoa parantuneiden potilaiden osuudesta, joka on myyntiluvan haltijan selvityksessä implisiittisesti estimoitu. Estimaatti parantuneiden potilaiden osuudesta eroaa RFS:n ja OS:n mallinnusten välillä, mitä ei voida pitää perusteltuna. Blinatumomabi-haarassa OS:n mallintamisen lähtötietona käytetty estimaatti parantuneiden potilaiden osuudesta (81,9 %) on lisäksi epäuskottavan suuri, kun huomioidaan, että E1910-tutkimuksessa elossaoloaika ennen taudin uusiutumista kuvaava KM-käyrä tasaantui (taudin uusiutumista ei ilmennyt) potilasosuuden ollessa noin 77 %. Solunsalpaajahaaran parantuneiden potilaiden osuus (53,3 %) vastaa paremmin E1910-tutkimuksen havaintoja (52,7 %) ja on myös linjassa kirjallisuuden kanssa, jonka mukaan noin puolet potilaista paranee nykyhoidolla pysyvästi (9). E1910-tutkimuksen havaintojen osalta on huomioitava, että tutkimuksessa on ollut merkittävää sensuroitumista ja riskissä olevien potilaiden vähäisyys heikentää tulosten luotettavuutta havaintoaineiston loppupäässä. Fimean arviointiryhmän mukaan on mahdollista, että myyntiluvan haltijan mallinnus yliarvioi potilaiden kokonaiselossaoloaika erityisesti blinatumomabi-haaran osalta. Mallinnuksen toteuttamistavasta johtuen tarkkoja

laskelmia yliarvioinnin vaikutuksesta lopputuloksiin ei voitu Fimean arviointiryhmän toimesta tehdä.

Kokonaiselossaoloaikaan vaikuttaa myyntiluvan haltijan käyttämä standardoitu kuolleisuussuhde (SMR), joka määrittää, kuinka paljon valtaväestöä korkeampi parantuneiden potilaiden kuolleisuus on. Mallin perustilanteessa riski oli 9 % korkeampi. Myyntiluvan haltijan viittaamien asiantuntijoiden näkemysten perusteella 1–2 kertainen riski on todennäköinen. Oletukseen 9 % korkeammasta riskistä liittyy epävarmuutta, eikä sen tueksi ole esitetty vakuuttavaa tutkimusnäyttöä. Korkeampi SMR-arvo lyhentää potilaiden kokonaiselossaoloaika.

Selvityksen perustilanteessa on sovellettu ehtoa, jonka seurauksena taudin uusiutumisen riski ei saa missään syklistä alittaa kuoleman riskiä. Ehdon soveltaminen heikentää visuaalisesti tarkasteltuna merkittävästi mallinnetun jakauman sopivuutta havaintoaineistoon erityisesti solunsalpaajahaarassa. Lisäksi oletus on myös ristiriitainen mallissa sovelletun paranemisoletuksen kanssa, jonka perusteella parantuneiden potilaiden tauti ei enää uusiudu. Ehtoa sovellettaessa mallinnettu elossaoloaika ennen taudin etenemistä jää lyhyemmäksi kuin Kaplan-Meier aineistoon nähden olisi perusteltua. Ehdon soveltaminen vaikuttaa myös blinatumomabi-haaran RFS-jakaumaan, mikä pienentää vaikutusta inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen. Mallinnus, jossa estetään RFS- ja OS-jakaumien risteäminen, mutta ei puututa syklikohtaiseen riskiin, tuottaa paremmin havaittuun aineistoon sopivat jakaumat (**liite 9**).

Blinatumomabin hinta perustuu selvityksessä Paranova Oy:n rinnakkaisjakeleman valmisteen hintaan (2 450,00 €). Fimean lääkehaun mukaan valmiste ei ole kaupan, joten kyseisen hinnan käyttö ei ole siten perusteltua. Kaupan olevista valmisteista edullisin on Orifarm Oy:n rinnakkaisjakelema valmiste, jonka ajantasainen hinta on 2 497,00 €. Blinatumomabi-valmisteen todelliseen hintatasoon liittyy muutenkin epävarmuutta, sillä mahdollisia sairaala-alennuksia ei ole tiedossa.

Hoidon kesto määrittyy mallinnuksessa E1910-tutkimuksen mukaan. E1910-tutkimuksessa hoitoa jatkavien potilaiden määrä väheni merkittävästi hoitosykliä seuraaville siirryttäessä. Mallinnettujen terveysvaikutusten perustuessa E1910-tutkimukseen on perusteltua, että myös käytetty hoito vastaa tutkimusta. On kuitenkin epävarmaa, kuinka hyvin hoidon kesto vastaisi tosielämän tilannetta. Koska blinatumomabin hoitokustannus on korkea, johtaa suurempi hoidolla jatkava potilasosuus korkeampaan kustannusvaikuttavuussuhteeseen. Pidemmällä hoidon kestolla olisi kuitenkin todennäköisesti vaikutusta myös terveysvaikutuksiin, joita ei ole mahdollista skenaarioin huomioida.

E1910-tutkimuksessa ei kerätty tietoa terveyteen liittyvästä elämänlaadusta, joten kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt utiliteetti-arvot eri terveydentiloille on johdettu blinatumomabin muista tutkimuksista. Erityisesti taudin uusiutumisen jälkeen sovellettu utiliteetti-arvo (0,692) vaikuttaa epäuskottavan korkealta. Uusiutuneen tautitilan utiliteetti-arvolla oli kuitenkin vain vähäinen vaikutus selvityksen tuloksiin.

Kustannusvaikuttavuusmallissa solunsalpaajahaaran ensimmäisen hoitosyklin annostelukustannus perustuu kolmeen sairaalahoitopäivään. Myyntiluvan haltijan mukaan sairaalahoitopäiviä tulisi olla kaksi, mikä vastaisi myös blinatumomabi-haaran solunsalpaajasykliä sairaalahoitopäivien määrää.

1.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimea teki skenaarioanalyysin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-tiedoston avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 10**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 1.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 10. Fimean ja myyntiluvan haltijan analyyseissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
Blinatumomabin hinta	2 450,00 €	2 497,00 €
RFS- ja OS-käyrien interaktio	RFS-tapahtumien syklikohtainen riski ei saa ylittää kuoleman syklikohtaista riskiä	RFS-tilassa olevien potilaiden määrä ei saa olla suurempi kuin elossa olevien potilaiden määrä
Standardoitu kuolleisuussuhde (SMR)	SMR = 1,09	SMR = 2,00
Sairaalahoitopäivät solunsalpaajahaarassa	Kolme sairaalahoitopäivää	Kaksi sairaalahoitopäivää

1.4.1 Fimean tekemien skenaarioanalyysien tulokset

Fimean arviointiryhmän tekemien skenaarioanalyysien tulokset esitetään **taulukossa 11**. Yksittäin tarkasteltuna eri skenaarioissa selvityksen tulokset vaihtelivat välillä 43 392–49 399 €/QALY. Kun skenaarioita tarkasteltiin samanaikaisesti, tulos nousi 53 325 euroon per QALY.

Taulukko 11. Fimean tekemien skenaarioanalyysien tulokset.

Skenaario	ICER, €/QALY
Perustilanne	43 320
Blinatumomabin hinta edullisimman kaupan olevan valmisteeseen mukaan	44 161
RFS- ja OS-käyrien risteäminen estetään rajoittamalla elossa olevien potilaiden osuus enintään elossa olevien potilaiden osuuden suuruiseksi	45 764
Standardoitu kuolleisuussuhde (SMR) 2,00	49 399
Solunsalpaajahaarassa kaksi sairaalahoitopäivää	43 392
Kaikki yllä mainitut skenaariot huomioituna samanaikaisesti	53 325

1.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan esittämässä kustannusvaikuttavuusanalyysissä tarkasteltiin blinatumomabin kustannusvaikuttavuutta tilanteessa, jossa sitä käytetään osana ALL:n vakautushoitoa potilailla, jotka ovat saavuttaneet jäännöstautinegatiivisuuden (MRD-negatiivisuus) induktio- ja tehostushoitojaksojen jälkeen. Selvityksen perustilanteessa blinatumomabi-vakautushoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykytilassa käytettävään solunsalpaaja-vakautushoitoon nähden on 43 300 €/QALY.

Analyysissä arvioitava lääkehoito sekä vertailuhoito vastaavat faasin III E1910-tutkimuksen interventio- ja vertailuhoitoaaroja. Satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusasetelmaa voidaan pitää luotettavana lähteenä vertailtavien valmisteiden suhteellisen tehon arviointiin.

Vaikka tutkimuksen seuranta-aika oli suhteellisen pitkä (seuranta-ajan mediaani 4,5 vuotta), ei tutkimuksessa saavutettu RFS:n tai OS:n mediaania. Sensuroituminen oli tutkimuksessa merkittävää ja havaintoaineiston loppupään tuloksia tulee tarkastella kriittisesti huomioiden marginaalinen riskissä olevien potilaiden määrä. Epäkypsästä aineistosta johtuen tutkimuksen havaintojen ekstrapoloinnin rooli kasvaa merkittäväksi kustannusvaikuttavuuden mallintamisessa.

Selvitykseen valittua mixture cure -lähestymistapaa voidaan lähtökohtaisesti pitää perusteltuna, sillä osa ALL-potilaista vaikuttaa saavuttavan vakautushoidolla niin pitkän hoitovasteen, että potilaat voidaan kliinisesti määritellä parantuneiksi. Osa mallinnuksessa käytetyistä parantumiseen liittyvistä lähtötiedoista on kuitenkin osin epäuskottavia, ja ne johtavat mahdollisesti kokonaiselossaoloajan yliarviointiin erityisesti blinatumomabi-haarassa. Yliarvioinnin vaikutusta selvityksen tuloksiin ei pystytty myyntiluvan haltijan toimittamalla mallilla luotettavasti kvantifioimaan. Todennäköisesti vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen jää kuitenkin maltillisiksi.

Selvityksen tuloksiin liittyy epävarmuutta myös käytetystä standardoidusta kuolleisuussuhteesta (SMR), taudin uusiutumisriskin rajoittamisesta, blinatumomabi-valmisteen todellisesta hintatasosta ja hoidon kestosta johtuen. Fimea toteutti omia skenaarioanalyysijään liittyen blinatumomabi-valmisteen hintaan, solunsalpaajahaaran sairaalapäivien määrään, standardoituun kuolleisuussuhteeseen sekä RFS- ja OS-jakaumien risteämiseen. Skenaarioanalyysien tulosten mukaan kaikilla muilla muutoksilla oli vain vähäinen merkitys lopputuloksen kannalta, mutta SMR:n muuttaminen kaksinkertaiseksi johti ICER-arvon kasvuun yli 10 prosentilla. Kun kaikkia Fimean skenaarioanalyysien muutoksia tarkasteltiin yhdessä, mallinnuksen tulokseksi saatiin 53 325 €/QALY. Fimean tekemät skenaarioanalyysit eivät kuitenkaan ota huomioon paranemisoletuksiin ja kokonaiselossaoloaikaan liittyvää epävarmuutta ja huomioimatta jää myös blinatumomabin todelliseen hintatasoon liittyvä epävarmuus. Tällä hetkellä kaupan on kolme eri hintaista blinatumomabi-valmistetta, joten todellinen hinta määräytyy näiden kolmen markkinaosuuden perusteella. Myöskään mahdollisia sairaala-alennuksia ei ole kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitu. Fimean arviointiryhmän skenaarioanalyysin tulosta inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavana.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, mutta siihen sisältyy epävarmuutta. Suurimmat epävarmuudet liittyvät mallinnettuun parantuneiden potilaiden osuuteen, kokonaiselossaoloajan mallinnukseen ja standardoidun kuolleisuussuhteen valintaan.

2 Kustannukset ja budjettivaikutus

2.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Budjettivaikutusarvio perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan malliin ja materiaaleihin. Myyntiluvan haltijan mukaan blinatumomabi on tällä hetkellä jo käytössä Suomessa MRD-positiivisilla potilailla, joten 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. Budjettivaikutuslaskelmassa on käytetty pääosin samoja oletuksia kuin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä.

2.1.1 Vakautushoito

Blinatumomabi-vakautushoidon hoitosyklin kestoksi oletettiin valmisteyhteenvedon mukaisesti 28 vuorokautta, minkä jälkeen pidetään 14 vuorokauden pituinen hoitotauko. Solunsalpaaja-vakautushoidon jokaisen hoitosyklin kesto oli 28 vuorokautta. Eri hoitosyklit aloittavien potilaiden osuudet saatiin E1910-tutkimuksesta ja ne ovat samat kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**taulukko 12**). Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt kustannukset on laskettu deterministisesti, kun taas kustannusvaikuttavuusanalyysissä ne on laskettu käyttäen momenttimenetelmää. Syklikohtaiset kustannukset siis eroavat hieman näiden kahden analyysin välillä. Painotettu blinatumomabi-hoidon kustannus on 208 300 € yhteensä kahdeksalle vakautushoitosyklille. Vastaavasti solunsalpaajahoidon painotettu kustannus neljälle vakautushoitosyklille on 2 400 €.

Annosteluun liittyvä resurssien käyttö oletettiin samanlaiseksi kuin E1910-tutkimuksessa. Oletettiin, että ensimmäiseen blinatumomabi-sykliannosteluun liittyy kolmen päivän sairaalassaoloaika ja myöhemmissä sykleissä kahden päivän sairaalassaoloaika. Jokaisen syklin jäljellä olevina päivinä oletettiin, että potilaat tarvitsevat infuusiopussin vaihdon neljän päivän välein sairaanhoitajan kotikäynnillä. Muilla kuin blinatumomabi-sykleillä on oletettu kahden päivän sairaalassaoloaika, jonka aikana annostellaan kaikki lääkkeet päiviltä 1 ja 2. Loput lääkkeet annostellaan erillisillä avohoidon käynneillä. Suun kautta annosteltaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia. Painotetut annostelukustannukset kahdeksalle vakautushoitosyklille blinatumomabia saavilla potilailla on 17 300 €. Vastaavasti solunsalpaajahoidoa saavien painotetut annostelukustannukset neljälle vakautushoitosyklille on 11 700 € (**taulukko 12**).

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan laskelmassa käytetyt lääke- ja annostelukustannukset sekä potilaiden osuudet, jotka aloittavat kyseisen hoitosyklin.

Sykli	Lääkekustannus (€)	Annostelukustannus (€)	Osuus hoitosyklin aloittavista (%)
Blinatumomabia saavat potilaat, painotettu kustannus^a	208 310	17 302	
Vakautushoito 1 – blinatumomabi	68 600	2 957	■
Vakautushoito 2 – blinatumomabi	68 600	2 195	■
Vakautushoito 3 – solunsalpaaja	1 885	2 896	■
Vakautushoito 4 – solunsalpaaja	228	2 896	■
Vakautushoito 5 – solunsalpaaja	518	6 995	■
Vakautushoito 6 – blinatumomabi	68 600	2 195	■
Vakautushoito 7 – solunsalpaaja	228	2 896	■
Vakautushoito 8 – blinatumomabi	68 600	2 195	■
Solunsalpaajaa saavat potilaat, painotettu kustannus^a	2 436	11 682	
Vakautushoito 1 – solunsalpaaja	1 885	2 896	■
Vakautushoito 2 – solunsalpaaja	228	2 896	■
Vakautushoito 3 – solunsalpaaja	518	6 995	■
Vakautushoito 4 – solunsalpaaja	228	2 896	■

^aPainotetussa kustannuksessa on laskettu yhteen jokaisen syklin kustannus, joka on kerrottu potilaiden osuudella, jotka aloittavat kyseisen syklin.

2.1.2 Ylläpitohoito

Budjettivaikutuslaskelmassa otettiin huomioon enintään 2,5 vuoden ylläpitohoito. Ylläpitoehdoin kestoksi laskettiin vakautushoidon alusta. Koska blinatumomabia saavien potilaiden vakautushoito oli pidempi kuin pelkkää solunsalpaajaa saavilla, ylläpitoehdoin kestoksi oli lyhyempi blinatumomabia vakautushoitona saaneilla. Ylläpitoehdoin annettiin sellaisille potilaille, joiden tauti ei ollut uusiutunut ja jotka eivät olleet saaneet ensilinjassa kantasolusiirtoa. Ylläpitoehdoin oletukset olivat samoja kuin kustannusvaikutusanalyysissä ja käytetyt lääkkeet ja niiden annostelu on esitetty **liitteessä 3**. Budjettivaikutusanalyysissä ylläpitoehdoin keskimääräinen lääkekustannus on noin 18 € viikossa ja keskimääräinen annostelukustannus 69 € viikossa.

Budjettivaikutusanalyysissä potilaiden osuudet, joilla tauti ei ollut uusiutunut on esitetty **taulukossa 13**. Hoitojen tehoero saatiin E1910-tutkimuksesta eli laskelmassa oletettiin, että elossaoloaika ennen taudin uusiutumista oli parempi blinatumomabia saavilla potilailla verrattuna pelkkään solunsalpaajaa saaviin potilaisiin.

Taulukko 13. Potilasosuudet, joilla tauti ei ollut uusiutunut, eri vuosina budjettivaikutusmallissa.

Vuosi	Blinatumomabi + solunsalpaaja	Solunsalpaaja
0	100 %	100 %
1	90 %	82 %
2	82 %	72 %
3	81 %	66 %
4	77 %	62 %
5	77 %	61 %

2.1.3 Kantasolusiirto

E1910-tutkimuksessa ■■■ potilaista blinatumomabi-haarassa ja ■■■ solunsalpaajahaarassa saivat kantasolusiirron vakautushoitovaiheessa. Nämä huomioitiin budjettivaikutusmallissa. Kantasolusiirron kustannuksena oli 87 776 €, joka sisältää siirron kaikki vaiheet. Jatkohoitona kantasolusiirron sai ■■■ blinatumomabia saaneista potilaista ja ■■■ pelkkää solunsalpaajaa saaneista potilaista.

2.1.4 Jatkohoidot

Potilaat, joiden tauti etenee, voivat budjettivaikutusanalyysissä saada jatkohoitona blinatumomabia, inotutsumabi-otsogamisiinia, solunsalpaajia tai CAR-T-hoitoa. Lisäksi osa potilaista saa kantasolusiirron (**kpl 2.1.3**). Jatkohoidoja saavien potilaiden osuudet ovat samoja kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**taulukko 6**). Jatkohoidojen kustannukset eri hoitohaarossa budjettivaikutusanalyysissä on esitetty **taulukossa 14**.

Taulukko 14. Jatkohoidojen kustannukset myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallissa.

Aika	Blinatumomabi ja solunsalpaaja (€)	Solunsalpaaja (€)
Painotettu kustannus vuosi 1	90 926	120 729
Painotettu kustannus vuosi 2	1 080	844

2.1.5 Haittatapahtumat

Budjettivaikutusmallissa huomioitiin E1910-tutkimuksen hoitoon liittyvistä haittatapahtumista ne, joiden haitta-aste oli vähintään 3. Blinatumomabi-haarassa painotettu haittatapahtumien kustannus oli 2 442 € ja solunsalpaajahaarassa 3 271 €.

2.2 Potilasmääräarvio

2.2.1 Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija toimitti oman arvionsa vuosittaisesta potilasmäärästä MRD-negatiivisista potilaista. Kuten kustannusvaikuttavuusanalyysissä, myyntiluvan haltija on todennut myös budjettivaikutusanalyysin yhteydessä, että blinatumomabi on tällä hetkellä käytössä jäännöstautiposiitivisten (MRD+) potilaiden hoidossa, joten relevantti potilasjoukko koostuu

MRD-negatiivisista potilaista. Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvion mukaan uusia potilaita on vuosittain noin 15 (**taulukko 15**). ALL-ikäryhmittäinen ilmaantuvuus on johdettu Syöpärekisterin akuutin lymfoblastileukemian / lymfooman (ICD10-koodi C91.0) ikäryhmittäisestä ilmaantuvuudesta 2013–2022. Tapausmäärien laskennassa on lisäksi käytetty Tilastokeskuksen väestömääriä ikävuosittain. Budjettivaikutus arvioidaan viidelle vuodelle, jolloin viiden vuoden aikana yhteensä 74 potilasta hoidettaisiin.

Taulukko 15. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä vuosittain.

Vaihe	Tapauksia (n)	Osuus edellisestä (%)	Lähde
Tapauksia	44	–	(10,11)
B-solu ALL	37	84,8	(12–14)
BCP-ALL	36	96,1	(15,16)
CD19+	35	98,0	(17,18)
Ph–	27	77,0	(14,19–22)
CR1	24	90,0	(23)
MRD-testattu	24	100,0	Myyntiluvan haltijan oletus
MRD–	15	60,0	(24,25)

ALL: akuutti lymfoblastinen leukemia; **BCP:** B-solu prekursori; **CR:** täydellinen remissio (complete remission); **MRD:** minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease); **Ph:** philadelphia-kromosomi.

2.2.2 Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio on oikeansuuntainen. Huomioitavaa on, että blinatumomabin käyttöaiheessa ei ole mainintaa kohdentamisesta pelkästään MRD-negatiivisille potilaille, vaikkakin E1910-tutkimuksessa tämä olikin potilasjoukko, jota tarkasteltiin ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta. Mikäli myös MRD-positiiviset potilaat otettaisiin huomioon, potilasmäärä kasvaisi hieman.

2.3 Budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija on esittänyt budjettivaikutuslaskelman tulokset intervention ja nykytilanteen kustannusten erotuksena. Myyntiluvan haltija on oletanut, että ensimmäisenä vuonna potilaista 75 % saa blinatumomabia ja 25 % saa pelkkää solunsalpaajaa. Toisena vuonna osuuksien oletetaan olevan 85 % ja 15 % ja pysyvän tällä tasolla tästä eteenpäin. Interventiona on tilanne, jossa blinatumomabi on otettu käyttöön. Nykytilassa kaikki potilaat saavat pelkkää solunsalpaajaa vakautushoitona. Myyntiluvan haltijan esittämät kustannusten erotukset jaoteltuna alakategorioihin on esitetty **taulukossa 16**. Suurin osa kustannuserosta tulee lääkekustannuksista. Laskelman mukaan interventiotilanteessa vakautushoidon lääkekustannukset ovat yli kaksi miljoonaa euroa korkeammat kuin nykytilanteessa. Myös annostelukustannukset ovat korkeammat interventiotilanteessa. Sen sijaan ensilinjan kantasolusiirron kustannukset laskisivat laskelman mukaan noin 25 000–30 000 eurolla vuosittain. Lisäksi haittatapahtumien hoitoon käytetyt kustannukset ja jatkohoitojen kustannukset ovat pienemmät interventiotilanteessa. Jatkohoitojen kustannukset ovat ensimmäisenä vuonna 140 000 euroa pienemmät ja viidentenä vuonna noin 340 000 euroa pienemmät interventiotilanteessa verrattuna nykytilanteeseen. Myyntiluvan haltijan esittämä potilaskohtainen budjettivaikutus viidelle vuodelle on 155 000 €.

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan esittämä interventiotilanteen ja nykytilanteen kustannusten (€) erotus vuosina 2026–2030.

	2026	2027	2028	2029	2030
Lääkehoito (vakautushoito)	2 247 621	2 566 918	2 586 683	2 606 601	2 626 672
Annostelu (vakautushoito)	61 347	70 062	70 601	71 145	71 693
Ensilinjan HSCT	-24 102	-29 106	-29 543	-29 770	-29 999
Haittatapahtumat	-14 968	-17 094	-17 226	-17 358	-17 492
Ylläpitohoito	-6 314	-622	4 777	5 421	5 463
Jatkohoito	-140 292	-217 393	-294 265	-312 781	-337 091
Yhteensä	2 123 308	2 372 787	2 321 062	2 323 291	2 319 282

HSCT: kantasolusiirto.

Intervention ja nykytilanteen kustannukset ja budjettivaikutus on esitetty **taulukossa 17**. Interventiotilanteen kustannukset ovat vuositasolla noin 2,1–2,3 miljoonaa euroa korkeammat kuin nykytilanteen kustannukset. Kumulatiivinen budjettivaikutus viidelle vuodelle on 11,5 miljoonaa euroa.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio blinatumomabi-hoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöönotosta Paranovan blinatumomabi-valmisteella.

Kustannukset (€)	2026	2027	2028	2029	2030
Interventio: blinatumomabi + solunsalpaaja vakautushoitona	3 032 221	3 524 308	3 598 204	3 674 237	3 709 187
Nykyhoito: solunsalpaaja vakautushoitona	908 913	1 151 521	1 277 142	1 350 946	1 389 905
Budjettivaikutus	2 123 308	2 372 787	2 321 062	2 323 291	2 319 282
Kumulatiivinen budjettivaikutus	2 123 308	4 496 095	6 817 156	9 140 448	11 459 730

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin laskelmassa on käytetty Paranovan rinnakkaistuodun Blincyto-valmisteen hintaa. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä oli kuitenkin mahdollista valita Amgenin blinatumomabi-valmiste ja laskea tulokset sen hinnalla. Perusanalyysilaskelmassa Paranovan valmisteen veroton tukkumyyntihinta on 2 450 € ja vastaavasti skenaarioanalyysissä Amgenin blinatumomabi-valmisteen hinta on 3 144,77 €. **Taulukossa 18** on esitetty tulokset budjettivaikutusanalyysistä Amgenin valmisteella laskettuna. Amgenin valmisteella kumulatiivinen budjettivaikutus viidelle vuodelle on 14,7 miljoonaa euroa eli noin 3,2 miljoonaa euroa enemmän kuin Paranovan valmisteella laskettu kumulatiivinen budjettivaikutus.

Taulukko 18. Myyntiluvan haltijan arvio blinatumomabi-hoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisenä viitenä vuotena hoidon käyttöönotosta Amgenin blinatumomabi-valmisteella.

Kustannukset (€)	2026	2027	2028	2029	2030
Interventio: blinatumomabi + solunsalpaaja vakautushoitona	3 684 923	4 270 897	4 351 850	4 434 938	4 475 897
Nykyhoito: solunsalpaaja vakautushoitona	960 168	1 232 621	1 375 292	1 460 045	1 504 375
Budjettivaikutus	2 724 755	3 038 276	2 976 558	2 974 893	2 971 522
Kumulatiivinen budjettivaikutus	2 724 755	5 763 031	8 739 589	11 714 481	14 686 004

2.4 Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija teki omia skenaarioanalyysejään, joissa tutkittiin kantasolusiirron saaneiden kustannusten ja osuuksien sekä jatkohoitosten osuuksien vaikutusta budjettivaikutusanalyysin lopputulokseen. Kumulatiivisten kustannusten erotus vaihteli välillä 10,7–12,0 miljoonaa euroa. Tulosten mukaan muutoksilla kantasolusiirtojen osuuksissa ja kustannuksissa sekä muutoksilla jatkohoitosten osuuksissa ei ollut suurta merkitystä lopputuloksiin.

2.5 Fimean skenaarioanalyysi

Fimean arviointiryhmä tarkasteli vakautushoidon aloittavien potilaiden osuuden vaikutusta budjettivaikutusanalyysin lopputulokseen. Myyntiluvan haltijan analyysissä vakautushoidon eri hoitosykliden aloittavien potilaiden osuudet on esitetty **taulukossa 12**. Fimean skenaarioanalyysissä testattiin, mikä budjettivaikutus olisi, mikäli kaikki potilaat vakautushoitovaiheessa aloittaisivat kaikki hoitosykli. Eli kaikkien hoitosykliden osuudet kummassakin hoitohaarassa oli 100 %. Fimea ei pidä tätä oletusta uskottavana, mutta arviointiryhmä testasi, kuinka paljon vaikutusta aloittavien potilaiden osuuksilla on lopputulokseen. Tulokset on esitetty interventiotilanteen ja nykytilanteen kustannusten erotuksena **taulukossa 19**. Tulosten mukaan vakautushoitoa saaneiden osuudella on vaikutusta vakautushoitovaiheen lääke- ja annostelukustannusten erotukseen, mutta myös ylläpito-hoidon kustannusten erotukseen.

Taulukko 19. Fimean skenaario myyntiluvan haltijan tekemästä budjettivaikutusanalyysistä esitettynä interventiotilanteen ja nykytilanteen kustannusten (€) erotuksena vuosina 2026–2030.

	2026	2027	2028	2029	2030
Lääkehoito (vakautushoito)	2 995 755	3 421 332	3 447 677	3 474 224	3 500 975
Annostelu (vakautushoito)	104 166	118 964	119 880	120 803	121 733
Ensilinjan HSCT	-24 102	-29 106	-29 543	-29 770	-29 999
Haittatapahtumat	-14 968	-17 094	-17 226	-17 358	-17 492
Ylläpitohoito	-12 021	-7 141	-1 792	-1 199	-1 208
Jatkohoito	-140 547	-217 756	-294 792	-313 317	-337 679
Yhteensä	2 908 300	3 269 224	3 224 241	3 233 420	3 236 371
Kumulatiivinen budjettivaikutus	2 908 300	6 177 525	9 401 765	12 635 186	15 871 557

HSCT: kantasolusiirto.

2.6 Pohdinta

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmaan liittyy jonkin verran epävarmuutta. Eri vakautushoitosykli aloittavien potilaiden osuudet olivat huomattavasti pienemmät myöhemmissä hoitosykleissä verrattuna ensimmäisiin hoitosykleihin.

Blinatumomabi-haarassa hoitosyklejä 6–8 sai [REDACTED] potilaista. Luvut perustuvat E1910-tutkimukseen, joten niitä voidaan pitää luotettavina, mutta ne eivät välttämättä vastaa tosielämän tilannetta. Mikäli hoitosyklien aloittavien potilaiden osuudet olisivat tosielämässä suuremmat, myös budjettivaikutus kasvaisi. Fimean tekemän skenaarioanalyysin mukaan, jos kaikki potilaat aloittaisivat vakautushoitovaiheessa kaikki hoitosykli, kumulatiivinen budjettivaikutus kasvaisi perusanalyysiin verrattuna noin 4,4 miljoonalla eurolla. Fimea ei kuitenkaan pidä todennäköisenä, että kaikki potilaat aloittaisivat kaikki vakautushoidon hoitosykli, mutta tosielämän osuudet ovat todennäköisesti jossain myyntiluvan haltijan perusanalyysin ja Fimean skenaarioanalyysin oletusten välissä.

Myyntiluvan haltija on esittänyt budjettivaikutusarvion Paranovan blinatumomabi-valmisteella. Fimean tukkumyyntirekisterin mukaan Paranovan rinnakkaistuotua valmistetta on myyty vuosina 2024 ja 2025 erittäin vähän ja elokuusta 2025 lähtien se ei ole enää kaupan. Tällä hetkellä halvin kaupan olevan blinatumomabi-valmiste on Orifarmin tuote ja sen hinta on 2 497 € (tieto haettu 15.10.2025). Se on siis alle 50 € kalliimpi, kuin budjettivaikutuslaskelmassa käytetty Paranovan hinta, joten sillä ei ole suurta merkitystä lopputuloksen kannalta. Eri hintaisia blinatumomabi-valmisteita on tällä hetkellä kolme ja riippuen näiden markkinaosuuksista, viiden vuoden budjettivaikutus myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyillä lähtötiedoilla on jollain välillä 11,5–14,7 miljoonaa euroa valmisteiden tukkuhinnoilla laskettuna. Valmisteilla saattaa myös olla neuvoteltuja alennuksia sairaaloille, mutta niitä ei ole huomioitu laskelmissa.

Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt menetelmät ja kustannukset vastaavat pääosin kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä, mutta esimerkiksi haittatapahtumien ilmaantuvuus oli erilainen. Budjettivaikutusanalyysissä on huomioitu hoitoon liittyvät

haittatapahtumat, joiden haitta-aste oli E1910-tutkimuksessa vähintään 3. Sen sijaan kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin kaikki E1910-tutkimuksessa vähintään 5 %:lla potilaista jommassakummassa hoitohaarassa ilmenneet haittatapahtumat, joiden vaikeusaste oli vähintään 3. Fimean arvion mukaan myös budjettivaikutusanalyysissä olisi pitänyt huomioida kaikki haittatapahtumat, eikä pelkästään hoitoon liittyvät, mutta lopputuloksen kannalta sillä ei ole suurta merkitystä. Eroavaisuuksia kustannusvaikuttavuusanalyysin tietoihin nähden oli myös lääkekustannusten laskentamenetelmä. Kustannusvaikuttavuuslaskennassa oli käytetty momenttimenetelmää, kun taas budjettivaikutuslaskelmassa kustannukset oli laskettu deterministisesti. Menetelmän valinnalla ei kuitenkaan ole suurta merkitystä lopputuloksen kannalta.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä oli huomioitu riittävällä tarkkuudella eri kustannuksia. Fimean arvion mukaan epävarmuudet analyysissä liittyvät pääosin blinatumomabi-valmisteen hintaan, eri valmisteiden markkinaosuuksiin ja vakautushoitovaiheen hoitosykliden aloittavien potilaiden osuuksiin. Fimean arvioin mukaan todennäköinen budjettivaikutus on välillä 11,5–14,7 miljoonaa euroa lääkkeiden listahinnoilla laskettuna. Mahdolliset sairaalassa annettavat alennukset laskevat budjettivaikutusta. Huomioitavaa on myös se, että budjettivaikutus on laskettu pelkästään MRD-negatiivisille potilaille, vaikka myönnetyssä myyntiluvassa ei ole tätä rajausta. Mikäli blinatumomabia käytettäisi myös MRD-positiivisille potilaille, potilasmäärä ja siten myös budjettivaikutus kasvaisi.

3 Yhteenveto

- Myyntiluvan haltijan esittämän kustannusvaikuttavuusanalyysin perustilanteessa blinatumomabi-vakautushoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) solunsalpaajahoitoon nähden on 43 300 €/QALY.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin epävarmuudet liittyvät erityisesti mallinnettuihin parantuneiden potilaiden osuuksiin, kokonaiselossaoloajan mallinnukseen ja standardoidun kuolleisuussuhteen valintaan. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, mutta siihen sisältyy jonkin verran epävarmuutta.
- Fimean 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 paranemisoletuksiin ja kokonaiselossaolokaan liittyvää epävarmuutta ja huomioimatta jää myös blinatumomabin todelliseen hintatasoon liittyvä epävarmuus.
- Myyntiluvan haltija on esittänyt budjettivaikutuslaskelmansa MRD-negatiivisille potilaille. Budjettivaikutuslaskelma perustui pääosin kustannusvaikuttavuusanalyysin tietoihin. Myyntiluvan haltijan mukaan kumulatiivinen potilaskohtainen budjettivaikutus viidelle vuodelle on noin 155 000 €.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuosittain 15 potilasta ja viiden vuoden aikana 74 potilasta olisi soveltuvia saamaan blinatumomabia vakautushoitona. Tämä tuottaisi noin 2,1–2,3 miljoonan euron budjettivaikutuksen 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 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.

Lähteet

1. Amgen AB. Myyntiluvan haltijan hakemus Fimealle. 2025.
2. Blincyto (blinatumomabi). Valmisteyhteenvedo. EMEA/H/C/003731/II/0056. European Medicines Agency EMA. 2025.
3. 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
4. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, ym. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 5 4 2018;131(14):1522–31. DOI:10.1182/blood-2017-08-798322
5. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, ym. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2 3 2017;376(9):836–47. DOI:10.1056/NEJMOA1609783
6. 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>
7. HUS logistiikka tuotehinnasto. Vuokralaittepalvelut, Ruisku- ja infuusiopumput. 2021;
8. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med*. 1 2 2018;32(2):493–9. DOI:10.1177/0269216317729789
9. 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
10. Tilastokeskus. Väestöennuste 2024. 14wx -- Väestöennuste 2024: Väestö iän ja sukupuolen mukaan alueittain, 2024-2045. 2024. pxdata.stat.fi
11. Syöpärekisteri. Syöpien tietolaatikat, Tärkeimmät tilastoluvut (Akuutti lymfoblastileukemia/lymfooma, ICD-10: C91.0). 2024. syoparekisteri.fi
12. Bassan R, Gatta G, Tondini C, ym. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(3):223–61. DOI:10.1016/j.critrevonc.2003.11.003
13. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1). DOI:10.4084/MJHID.2014.073
14. NCI PDQ. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) - NCI. [Viitattu 7.10.2025]. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>
15. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, ym. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 1 2 2007 [Viitattu 7.10.2025];109(3):944–50. DOI:10.1182/BLOOD-2006-05-018192

16. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (short version) — Onkopedia. [Viitattu 17.11.2025]. <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/acute-lymphoblastic-leukemia-all-short-version/@@guideline/html/index.html>
17. Hoelzer D. Novel Antibody-Based Therapies For Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 10 12 2011;2011(1):243–9. DOI:10.1182/ASHEDUCATION-2011.1.243
18. Raponi S, Stefania De Propriis M, Intoppa S, ym. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. 6 2011;52(6):1098–107. DOI:10.3109/10428194.2011.559668
19. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, ym. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1 3 2010;116(5):1165–76. DOI:10.1002/CNCR.24862
20. Moorman A V., Harrison CJ, Buck GAN, ym. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 15 4 2007;109(8):3189–97. DOI:10.1182/BLOOD-2006-10-051912
21. Radich J, Sala O. Chapter 3 - The Biology of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (pages 25-44). Teoksessa: AAah, toimittaja. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia: Biology and Treatment*. 2011. DOI:10.1007/978-1-60761-707-5
22. Westbrook C, Hooberman A, Spino C, ym. Clinical Significance of the BCR-ABL Fusion Gene in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1 12 1992;80(12):2983–90. DOI:10.1182/BLOOD.V80.12.2983.2983
23. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, ym. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 9 5 2024;143(19):1903–30. DOI:10.1182/BLOOD.2023023568
24. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, ym. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 30 8 2012;120(9):1868–76. DOI:10.1182/BLOOD-2011-09-377713
25. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, ym. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol*. 1 7 2008;142(2):227–37. DOI:10.1111/J.1365-2141.2008.07185.X

Liitteet

Liite 1. Vakautushoidossa käytetyt valmisteet ja niiden annostelu.

Valmiste	Annostelu	Lisätietoa annostelusta
Blinatumomabi: sykli 1 (kesto 42 vrk)		
Blinatumomabi	28 µg/vrk päivinä 1–28, hoitotauko 14 vrk	1 injektiopullo päivässä. Injektiopussin vaihto 4 päivän välein. Sairaalassa ensimmäiset kolme päivää
Blinatumomabi: syklit 2–4 (kesto 42 vrk)		
Blinatumomabi	28 µg/vrk päivinä 1–28, hoitotauko 14 vrk	1 injektiopullo päivässä. Injektiopussin vaihto 4 päivän välein. Sairaalassa ensimmäiset kaksi päivää.
Solunsalpaaja: sykli 1 (kesto 28 vrk)		
Sytarabiini	75 mg/m ² IV tai SC päivinä 1–5	Sairaalassa ensimmäiset kaksi päivää blinatumomabi-haarassa ja solunsalpaaja-haarassa. Sairaalapäivien aikana annostellaan lääkkeet kyseisiltä päiviltä. Syklin muiden päivien lääkkeet annostellaan erillisillä käynneillä sairaalassa.
Etoposidi	100 mg/m ² IV päivinä 1–5	
Metotreksaatti	12,5 mg IT päivänä 1	
Pegaspargaasi	2000 IU/m ² IV tai IM päivänä 5, vähintään 55-vuotiaille potilaille annos 1000 IU/m ²	
Solunsalpaaja: sykli 2 (kesto 28 vrk)		
Sytarabiini	75 mg/m ² IV tai SC päivinä 1–5	Sairaalassa ensimmäiset kaksi päivää 2, joiden aikana annostellaan lääkkeet päiviltä 1 ja 2. Syklin muiden päivien lääkkeet annostellaan erillisillä käynneillä sairaalassa.
Etoposidi	100 mg/m ² IV päivinä 1–5	
Metotreksaatti	12,5 mg IT päivänä 1	
Solunsalpaaja: sykli 3 (kesto 42 vrk)		
Doksorubisiini	35 mg/m ² IV päivinä 1 ja 22	Sairaalassa ensimmäiset kaksi päivää 2, joiden aikana annostellaan lääkkeet päiviltä 1 ja 2. Syklin muiden päivien lääkkeet annostellaan erillisillä käynneillä sairaalassa.
Vinkristiini	1,4 mg/m ² IV päivinä 1, 8, 15 ja 22	
Syklofosfamidi	650 mg/m ² IV päivänä 29	
Sytarabiini	75 mg/m ² IV tai SC päivinä 30–33 ja 37–40	
Merkaptopuriini	60 mg/m ² PO päivinä 29–42	
Metotreksaatti	12,5 mg IT päivänä 2	
Deksametasoni	10 mg/m ² PO päivinä 1–7 ja 15–21	
Solunsalpaaja: sykli 4 (kesto 28 vrk)		
Sytarabiini	75 mg/m ² IV tai SC päivinä 1–5	Sairaalassa ensimmäiset kaksi päivää 2, joiden aikana annostellaan lääkkeet päiviltä 1 ja 2. Syklin muiden päivien lääkkeet annostellaan erillisillä käynneillä sairaalassa.
Etoposidi	100 mg/m ² IV päivinä 1–5	
Metotreksaatti	12,5 mg IT päivänä 1	

IV: laskimonsisäisesti (intravenous); **IM:** lihaksensisäisesti (intramuscular); **IT:** selkäydinnesteeseen / lukinkalvo-onteloon (intrathecal); **PO:** suun kautta (per os); **SC:** ihonalaisesti (subcutaneous).

Liite 2. Kustannusvaikuttavuusanalyysin lääke- ja annostelukustannukset hoitosykleittäin.

Valmiste	Lääke-kustannus, €	Annostelukustannus, €	Kustannus yhteensä, €
Blinatumomabi: sykli 1 (kesto 42 vrk)			71 557,38
Blinatumomabi	68 600,00	2 957,38	71 557,38
Blinatumomabi: syklit 2–4 (kesto 42 vrk)			70 794,61
Blinatumomabi	68 600,00	2 194,61	70 794,61
Solunsalpaaja: sykli 1 (kesto 28 vrk)			4 818,48 / 5 127,58
Sytarabiini	47,15	blinatumomabihaara: 2 895,77 solunsalpaajahaara: 3 204,87 ^a	2 942,92 3 252,02
Etoposidi	187,50	0,00	187,50
Metotreksaatti	31,06	0,00	31,06
Pegaspargaasi	1 657,00	0,00	1 657,00
Solunsalpaaja: sykli 2 (kesto 28 vrk)			3 161,48
Sytarabiini	47,15	2 895,77	2 942,92
Etoposidi	187,50	0,00	187,50
Metotreksaatti	31,06	0,00	31,06
Solunsalpaaja: sykli 3 (kesto 42 vrk)			7 526,93
Doksorubisiini	96,00	1 529,23	1 625,23
Vinkristiini	236,00	1 366,54	1 602,54
Syklofosfamidi	18,29	455,51	473,80
Sytarabiini	75,44	3 644,10	3 719,54
Merkaptopuriini	12,53	0,00	12,53
Metotreksaatti	31,06	0,00	31,06
Deksametasoni	62,23	0,00	62,23
Solunsalpaaja: sykli 4 (kesto 28 vrk)			3 161,48
Sytarabiini	47,15	2 895,77	2 942,92
Etoposidi	187,50	0,00	187,50
Metotreksaatti	31,06	0,00	31,06

^aKustannusvaikuttavuusanalyysissä blinatumomabi-haarassa ensimmäisessä hoitosyklissä sairaalahoitopäiviä on kaksi, kun taas solunsalpaajahaarassa sairaalapäiviä on kolme.

Liite 3. Ylläpitohoidossa käytetyt valmisteet ja niiden annostelu.

Valmiste	Annostelu
Merkaptopuriini	75 mg/m ² PO jatkuvana
Metotreksaatti (PO)	20 mg/m ² PO päivinä 1–5 joka 3. kuukausi
Vinkristiini	1,4 mg/m ² IV joka 3. kuukausi (max 2 mg/annos)
Prednisoloni	60 mg/m ² IV joka 3. kuukausi
Metotreksaatti (IT)	12,5 mg IT joka 3. kuukausi

Liite 4. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä haittatapahtumien yleisyys ja niiden hoidosta aiheutuvat kustannukset ja niistä aiheutuvat disutiliteetit.

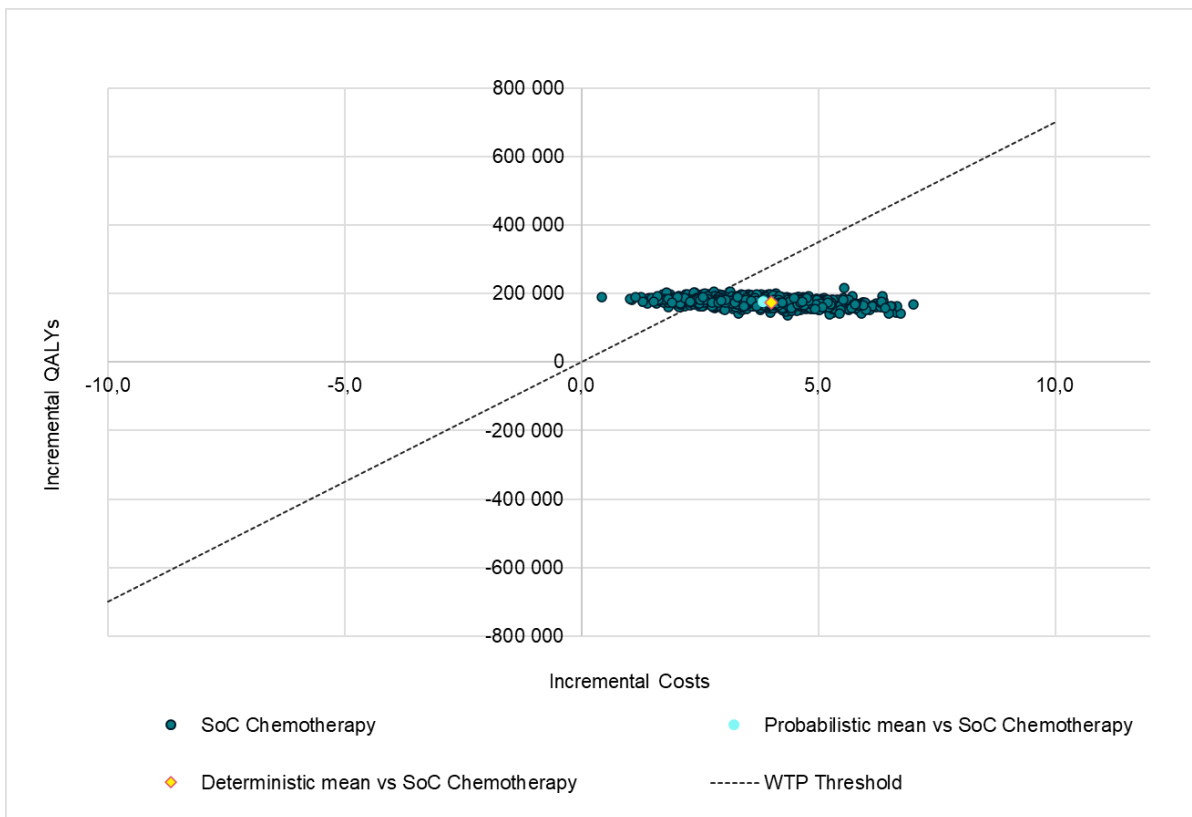
Haittatapahtuma	Yleisyys blinatumomabi-haarassa (%)	Yleisyys kemoterapia-haarassa (%)	Disutiliteetti	Kesto (vrk)	Kustannus, €
Alaniiniaminotransferaasi suurentunut	■	■	0,000	20,0	764,61
Anemia	■	■	0,120	14,9	764,61
Afasia	■	■	0,000	0,0	764,61
Aspartaattiaminotransferaasi suurentunut	■	■	0,000	20,0	764,61
Sytokiinioireyhtymä	■	■	0,230	4,3	8 904,07
Laitteeseen liittyvä infektio	■	■	0,200	15,1	3 392,77
Ripuli	■	■	0,050	7,0	764,61
Väsytys	■	■	0,115	7,0	764,61
Kuumeinen neutropenia	■	■	0,090	6,2	3 719,59
Pääkipu	■	■	0,027	2,0	455,51
Hyperglykemia	■	■	0,062	7,5	764,61
Kohonnut verenpaine	■	■	0,070	4,0	455,51
Hypertriglyseridemia	■	■	0,000	0,0	455,51
Alhainen verenpaine	■	■	0,070	2,3	455,51
Lymfocyttimäärä pienentynyt	■	■	0,070	19,0	764,61
Pahoinvointi	■	■	0,050	7,0	455,51
Neutrofiilien määrä pienentynyt	■	■	0,000	9,8	764,61
Verihiutaleiden määrä pienentynyt	■	■	0,050	11,9	764,61
Verenmyrkytys	■	■	0,200	15,1	6 399,96
Valkosolujen määrä pienentynyt	■	■	0,050	16,9	764,61

Liite 5. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin diskonttaamattomat tulokset

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Blinatumomabi ja kemoterapia	■	■	■	-	-	-	-
Kemoterapia	■	■	■	■	■	■	26 059

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

Liite 8. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin probabilistisen herkkyyshanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa.



Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin RFS- ja OS-jakaumat, kun sovelletaan ehtoa, jossa potilasosuus, jolla tauti ei ole uusiutunut, ei saa ylittää potilasosuutta, joka on elossa.

