



versio 13.3.2019

## Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

# **AKSIKABTAGEENISILOLEUSEELI (YESCARTA<sup>®</sup>) UUSIUTUNEEN TAI HOITORESISTENTIN DIFFUUSIN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN (DLBCL) JA PRIMAARISEN VÄLIKARSINAN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN (PMBCL) HOIDOSSA**



versio 13.3.2019

## Sisällys

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



STM038:00/2017

## 1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveystieteidenhuoltolaki 1202/2013). Tämä perustelumuistio ja suositus käsittelevät aksikabtagenisiloleuseelia (Yescarta®) uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulyymfooman hoidossa (PMBCL). Aksikabtagenisiloleuseeli- hoidosta ei ole annettu aiempaa Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositusta kyseisissä käyttöaiheissa. Yescarta on rekisteröity tavaramerkki.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin, joka on julkaistu 4.12.2018. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009).

## 2. Aiheen määrittely ja rajaus

### 2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

#### *Terveysongelma*

Tämä suositus koskee aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluisen B-solulyymfooma (DLBCL) tai primaarinen välikarsinan suurisoluisen B-solulyymfooma (PMBCL), ja jotka ovat saaneet sairautensa hoidoksi aiemmin ainakin kaksi systeemistä hoitoa sisältänyttä hoitolinjaa.

Lymfooma eli imusolmukeesyöpä alkaa imusolmukkeesta tai muissa elimissä sijaitsevasta imukudoksesta. Lymfoomat jaetaan kahteen päätyyppiin eli Hodgkinin tautiin ja non-Hodgkin lymfoomiin, jotka edelleen jaetaan B-solu- ja T-solulyymfoomiin.

DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkin lymfooma ja PMBCL hyvin harvinainen. DLBCL:aa hoidetaan solunsalpaajien ja CD-20-vasta-aineiden yhdistelmällä, jolla noin 60% paranee pysyvästi. Osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoitovastetta ei saavuteta useammasta hoitolinjasta huolimatta.

#### *Interventio*

STM038:00/2017

Aksikabtagenisiloleuseeli (Yescarta) on CAR-T hoito, jonka toiminta perustuu potilaan elimistön omien T-solujen muokkaukseen.

### 3. Terveysongelman vakavuus

DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkinin lymfoomien alatyypeistä. Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta

Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavien potilaiden ennuste on huono. Aksikabtagenisiloleuseeli on tarkoitettu näiden potilaiden hoitamiseen tilanteissa, joissa on aiemmin annettu systeemisiä syövän lääkkeitä kahdessa tai useammassa linjassa. Tavanomaisilla syövän lääkkehoidoilla, joiden tuloksia on raportoitu SCHOLAR-1-tutkimuksessa, tämän potilasryhmän mediaanieelossaoloaika oli noin 6 kk ja vain noin 20% oli elossa 2 vuoden kuluttua hoidoista.

### 4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

#### 4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms

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

#### 4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomen lymfoomaryhmä on julkaissut hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfomien hoidosta (Suomen lymfoomaryhmä 2017). Tässä hoitosuosituksessa suositellaan relapsin lääkehoitoon ensisijaisesti platinapohjaista immunokemoterapiaa. Suosituksessa ei oteta kantaa hoitoon taudin uusiutuessa toista kertaa.

#### 4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Eurooppalainen syöpälääkäreiden järjestö ESMO<sup>1</sup> on julkaissut suosituksen DLBCL:n hoidosta 2015 (Tilly ym. 2015). Tämän suosituksen mukaan taudin uusiutuessa toista kertaa hoitovaihtoehtoja ovat osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen, tai hyvin pienelle osalle potilaista voidaan harkita allogeenista kantasolusiirtoa.

---

<sup>1</sup> European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

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

Taulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista.

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 16.3.,2019
Englanti & Wales (NICE)	Hinnan alennuksen jälkeen suositellaan arvioinnin käyttöaiheessa osana Cancer Drug Fund (CDF) -järjestelyä.  NICE voi suositella lääkkeen käyttöä osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa tilanteissa, joissa hoidolla arvioidaan olevan uskottavaa potentiaali rutiinimaiseen käyttöön. Hoidon klinisiin vaikutuksiin tai kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana klinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollossa.  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10214/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10214/documents/final-appraisal-determination-document</a>
Kanada (CADTH)	Arviointi valmistunee 1.8.2019 mennessä..  <a href="https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma">https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma</a>
Ruotsi (Janusinfo)	Arviointi käynnissä <a href="https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/yescartaaxicabtagene-ciloleucel.4.737fc4451643b8af77bdb09.html">https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/yescartaaxicabtagene-ciloleucel.4.737fc4451643b8af77bdb09.html</a>
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä, alkanut 28.6.2018 <a href="https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta">https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta</a>
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi käynnistynyt 9.1.2019 <a href="https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/axicabtagene-ciloleucel-yescarta">https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/axicabtagene-ciloleucel-yescarta</a>
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi on valmistunut 18.10.2018 Lopputuloks: HTA arviointia suositellaan  <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/axicabtagene-ciloleucel-yescarta/">http://www.ncpe.ie/drugs/axicabtagene-ciloleucel-yescarta/</a>
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Ranska (HAS)	Myönteinen suositus, ehdollinen lisätiedon keräämiselle ja mm keskittämiseksi 05.12.2018. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2888882/en/yescarta">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2888882/en/yescarta</a>
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa <a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>
Skotlanti (SMC)	Ei suositella korkeiden kustannusten ja puutteellisen terveystaloudellisen selvityksen vuoksi. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-fullsubmission-smc2114/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-fullsubmission-smc2114/</a>

**AEMPS** = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **AIFA** = Agenzia Italiana del Farmaco; **CADTH** = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** = Haute Autorité de santé; **IQWiG** = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **Janusinfo** = Tukholman läänin verkkosivusto, johon on koottu riippumatonta lääkeinformaatiota; **NCPE** = National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** = National Institute for Health and Care Excellence; **NT** = nya terapier; **SMC** = Scottish Medicine Consortium.

## 5. Intervention sisällöstä

Yescarta-valmisteen vaikuttava aine on aksikabtageenisiloleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoito, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja kerätään ja lähetetään muualla sijaitsevaan keskukseseen geneettisesti muokattavaksi siten, että ne tunnistavat CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja pystyvät tuhoamaan niitä. Suurin osa B-soluista ilmentää CD-19-antigeenia.

STM038:00/2017

Aksikabtagenisiloleuseeli-hoitoa, sen vaikutusmekanismia ja valmistusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.1, s. 13–14) ja valmisteyhteenvedossa.

## 6. Vaihtoehdot interventiolle

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n lääkehoidossa käytetään Suomessa pääasiassa ICE<sup>2</sup>-, GDP<sup>3</sup>- ja DHAP<sup>4</sup>-yhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi. Pieni osa potilaista voi saada myös allogeenisen kantasolusiirron, mutta siirtoon soveltuvia potilaita on hyvin vähän. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin.

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n hoitoa on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.2, s. 15).

## 7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuisivat saamaan CAR-T- hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa (DLBCL tai PMBCL).

## 8. Intervention vaikuttavuus

Yescartan myyntilupa perustuu tehon ja turvallisuuden osalta ZUMA-1-tutkimukseen sekä retrospektiiviseen SCHOLAR-1-tutkimukseen vertailuhoidoista. ZUMA-1 tutkimus oli faasien 1–2 yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin aksikabtagenisiloleuseeli-hoidon vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. Tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää. Faasi 2:een otettiin 111 potilasta (ITT-populaatio), joilla oli hoitoon reagoimaton tai autologisen kantasolusiirron jälkeen uusiutunut DLBCL tai PMBCL. Infuusio valmistettiin 110 potilaalle ja sen sai lopulta 101 potilasta. Tutkimusta ja sen tuloksia on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 16–24).

Kokonaiselossaoloajan mediaani ZUMA-1 tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 111) oli 17,4 kuukautta. Elossaolo-osuus 12 kuukauden kohdalla oli 59 % ja 18 kuukauden kohdalla 49 %. Mediaanielossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, progression free survival) oli 9,5 kuukautta.

<sup>2</sup> ICE = ifosfamidi + karboplatiini + etoposide

<sup>3</sup> GDP = sisplatiini + gemsitabiini + deksametasoni

<sup>4</sup> DHAP = sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni.



STM038:00/2017

Riippumattoman arvion mukaan täydellisen hoitovasteen sai 47 % ja täydellisen tai osittaisen hoitovasteen 66 % kaikista tutkimukseen mukaan otetuista faasin 2 potilaista (n = 111). Kaikista infuusion saaneista potilaista (n = 101) täydellisen vasteen sai 51 % ja osittaisen tai täydellisen vasteen 72 % potilaista. Vasteen keston mediaani oli riippumattoman arvion mukaan 14,0 kuukautta.

Vertailuhoitohaaran puuttuminen ZUMA-1-tutkimuksesta vaikeuttaa oleellisesti aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon vertailua muihin hoitoihin. Tuloksia voi pyrkiä esittämään rinnakkain muiden tutkimusten kanssa, mutta tällaisen vertailun tulos on hyvin epäluotettava, kun satunnaistettuun tutkimusasetelmaan perustuva tieto puuttuu kokonaan. Aksikabtageenisiloleuseeli on vertailtu standardihoitoon (SCHOLAR-1-tutkimus) sekä toiseen CART-T hoitoon (Tisagenleukseeli, JULIET tutkimus)

### **Vertailu standardihoitoon**

SCHOLAR-1 tutkimuksessa yhdistettiin useista tutkimusaineistoista tietoja nykyisen hoitokäytännön mukaisesta hoidosta solunsalpaajien ja rituksimabin yhdistelmillä. ZUMA-1 tutkimuksessa havaittu osittainen tai täydellinen hoitovaste aksikabtageenisiloleuseelille oli huomattavasti suurempi kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa havaittu vaste tavanomaisille syöpälääkkeille (66 % vs. 26 %). Samoin täydellisten vasteiden määrä aksikabtageenisiloleuseeli-hoidossa näyttäisi olevan selvästi korkeammalla tasolla kuin standardihoidossa (47 % vs. 7 %). Tutkimuspopulaatioiden eroista huolimatta ero tuloksissa SCHOLAR-1 ja ZUMA-1-tutkimusten välillä on siinä määrin huomattava, että aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon voi melko luotettavasti olettaa tuottavan standardihoitoa selvästi parempia hoitotuloksia.

SCHOLAR-1-tutkimusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.4.1, sivut 20-21 ja liitteet 3-5).

### **Vertailu tisagenlekleuseeli-hoitoon**

JULIET oli yksihaarainen tutkimus, jossa DLBCL-potilaita hoidettiin toisella juuri myyntiluvan saaneella CAR-T-hoidolla (Kymriah, tisagenlekleuseeli). JULIET-tutkimuksessa tisagenlekleuseeli-infuusion saaneista potilaista 40 % sai täydellisen vasteen ja 52% sai osittaisen tai täydellisen vasteen. Rinnakkain asetettuna aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon vaikutus hoitovasteeseen vaikuttaa suuremmalta kuin tisagenlekleuseeli-hoidon vastaava vaikutus. Erot tutkimusprotokollissa ja -populaatioissa vaikeuttavat kuitenkin vertailua, ja koska satunnaistettu tutkimusnäyttö puuttuu kummastakin hoidosta, ei

STM038:00/2017

johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta aksikabtagenisiloleuseeli ja tisagenlekleuseeli hoitojen välillä voida tehdä.

## 9. Intervention turvallisuus

Aksikabtagenisiloleuseeli-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. ZUMA-1-tutkimuksessa kolme potilasta (3 %) sai kuolemaan johtaneen haittavaikutuksen. Hoidon vaikutusmekanismiin liittyvä sytokiinioireyhtymä ilmeni 93 % potilaista ja 12 %:lla tila oli vaikea-asteinen. Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 65 %:lla potilaista ja osa näistä haitoista oli vakavia. Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat mm. sytokiinioireyhtymä, erilaiset infektiot, neutropenia, leukopenia, anemia, trombositopenia, enkefalopatia ja sydämen toiminnan häiriöt.

Aksikabtagenisiloleuseeli-hoidon turvallisuutta on käsitelty yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.5, s. 22–23).

## 10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Aksikabtagenisiloleuseeli-valmisteen hintaa Suomessa ei ole julkistettu. Ruotsissa julkaistun hinnan perusteella valmisteen listahinnan voidaan olettaa olevan noin 330 000 € potilasta kohden. Lääkekustannusten lisäksi hoidosta aiheutuu muita välittömiä kustannuksia reilut 10 000 €. Nämä kustannukset liittyvät esihoitoon, hoidon antamiseen ja seurantaan sekä sytokiinioireyhtymän hoitoon. Toisen CAR-T valmisteen (Kymriah, tisagenlekleuseeli) kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Fimea on arvioinut Suomessa yleisimmin käytettävien solusalpaajayhdistelmien keskimääräisten kustannusten olevan noin 15 000 €.

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 40 potilasta, jotka voisivat soveltua saamaan CAR-T –hoitoa (tisagenleukseelia tai aksikabtagenisiloleuseelia) arvioinnin kohteena olevissa käyttöaiheissa. Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi CAR-T-hoitoa, vuosittaiset lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa.

Budjettivaikutus olisi kuitenkin ensimmäisten vuosien aikana edellä arvioitua pienempi, koska mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja osa potilaista voisi saada muita CAR-T-valmisteita meneillään olevien tutkimusten puitteissa.

## 11. Intervention kustannusvaikuttavuus





STM038:00/2017

Fimean arvio aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuudesta perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on Fimean arviointikoosteesta (luku 5.1 ja 5.2, s. 29–34). Samoin koosteesta löytyvät Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin (luku 5.3, s. 35) sekä varsinainen arvio (luku 5.4, s. 35–39).

Fimean perusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 69 000 €/QALY. Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoidollisten vaikutusten mallintaminen. Tutkimusnäyttöä on saatavilla hyvin lyhyeltä seuranta-ajalta ja siksi kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Kustannusvaikuttavuusmallin tuloksia tarkasteltaessa on myös huomattava, että mallinnus perustuu oletukseen, jonka mukaan tietty osa hoitoa saaneista potilaista paranee pysyvästi. Lisäksi kustannusvaikuttavuusarvion luotettavuuden kannalta keskeinen vertaileva näyttö hoidon suhteellisesta vaikutuksesta standardihoitoon nähden puuttuu kokonaan. Mahdollisten alennusten vaikutusta aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER) on myös havainnollistettu Fimean arviointikoosteesta.

## 12. Eettinen tarkastelu

### *Oikeudenmukaisuus*

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

Terveydenhuoltoon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulee käyttää siten, että niillä saadaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Jos voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytössä voitaisiin muissa tilanteissa saada.

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoidolla DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa saavutetut tulokset koskevat huonoennusteisia potilaita, joille on tarjota vain rajallisesti muita hoitovaihtoehtoja. Hoidon tulosten kliinistä

STM038:00/2017

vaikuttavuutta ja hoidollisen arvon määrittämistä rajoittavat arvioitavan tutkimuksen yksihaaraisuus ja lyhyt seuranta-aika.

### *Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen*

Hoitoihin liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Aksikabtageenisiloleuseelihoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, joiden riski on korostunut etenkin hoitoa seuraavien viikkojen aikana. Näiden haittavaikutusten mahdollisuus edellyttää infuusion jälkeisenä varotoimena tiivistä seuranta- ja pysymistä hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä useiden viikkojen ajan. Kaikilla potilailla solujen käsittely ei onnistu teknisesti tai sairaus ehtii edetä solujen valmistuksen aikana siten, että hoitoa ei ole enää mahdollista antaa tai se ei ehdi auttamaan potilasta. Hoidon aiheuttamia pidempiaikaisia haittavaikutuksia tai esimerkiksi vaikutuksia potilaiden immunologiseen järjestelmään ei tunneta.

## **13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta**

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

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

Aksikabtageenisiloleuseelihoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvitaan seuraavia tietoja:

- Hoidettujen potilaiden lukumäärä ja ominaispiirteet
- Hoidon toteutuminen
- Hoidon lopputulokset lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä (esimerkiksi kuolleisuus, hoidon jälkeen tehdyt kantasolusiirrot ja B-soluaplasian immunoglobuliinihoidon tarve ja kesto).

Euroopan lääkevirasto (EMA) on asettanut aksikabtageenisiloleuseeli-valmisteiden myyntiluvan haltijalle veloitteen tehdä ja raportoida rekisteridataan perustuvan turvallisuustutkimuksen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. EMA:n järjestämässä työpajassa (2018) laadittiin ehdotus CAR-T- hoidoista kerättävistä lisätiedoista (core data elements).

STM038:00/2017

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

## 15. Johtopäätökset

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

### *Terveysongelman merkittävyys*

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

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL tai PMBCL on vakava ja huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

### *Lääketieteellinen perusteltavuus*

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

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

Aksikabtagenisiloleuseeli-hoidolla DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa saavutetut tulokset koskevat huonoennusteisia potilaita, joille on tarjota vain rajallisesti muita hoitovaihtoehtoja. Aksikabtagenisiloleuseeli-hoidolla saavutetaan selvästi aiempia hoitovaihtoehtoja enemmän täydellisiä hoitovasteita, joista osa saattaa johtaa pysyvään paranemiseen. Hoitoon liittyy sen vaikutusmekanismin vuoksi merkittäviä sivuvaikutuksia sekä myös neurologisia haittoja. Elämänlaatuun vaikuttava pitkänajan haittaprofiili on vielä tuntematon.

Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a tai PMBCL:a sairastavien potilaiden ennuste on huono. Palko arvioi, että aksikabtagenisiloleuseeli- hoito on lääketieteellisesti perusteltua tämän

STM038:00/2017

suosituksen kohderyhmän mukaisessa indikaatiossa Palkon suosituslauseessa mainituin rajauksin.

### *Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena*

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

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

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoon liittyy merkittäviä riskejä ja sen pitkäaikaisvaikutukset elämänlaatuun ovat vielä tuntemattomia. Hoitopäätös edellyttää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät riisit ja hoidon vaikuttavuuteen liittyvät epävarmuustekijät.

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoito on erittäin kallista. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Mahdollinen valmisteen käyttöönotto ja hankinta voisi olla perusteltua esimerkiksi ns. hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.

## **16. Palkon suosituslause**

Palko arvioi, että aksikabtageenisiloleuseeli kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa aikuisilla uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Suosituksen ehtona on, että hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyvä epävarmuus huomioidaan hintaneuvotteluissa. Lisäksi Palko toteaa, että kyseinen hoito tulee keskittää vähempään kuin viiteen yliopistolliseen sairaalaan. Tietoa hoidon vaikutuksista tulee kerätä systemaattisesti ja yhdenmukaisesti.

Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään 2023.

STM038:00/2017

## **Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet**

### **Suosituksen valmisteluun osallistuneet**

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto

ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)

dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

professori Marja Blom, Helsingin yliopisto

lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (18.2.2019 alkaen)

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö (1.12.2019 alkaen)

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

### **Suosituksen valmistelun vaiheet**

STM038:00/2017

Joulukuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset

13.3.2019 Palkon kokous hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset  
julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa

21.3.-10.4.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa

## **Liite 2. Lähteet**

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta suurisoluisten B-solulymfomien hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fi-mea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-96-0.

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2017 [www.onkologiayhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo\\_5dc2199\\_Agressiivisten\\_B\\_solulymfomien\\_hoitosuositu.pdf](http://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo_5dc2199_Agressiivisten_B_solulymfomien_hoitosuositu.pdf)

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* / ESMO 2015;26(5):116–125.