

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 17/2018

**TISAGENLEKLEUSEELI (KYMRIAH)
DIFFUUSIN SUURISOLUISEN
B-SOLULYMFooman HOIDOSSA**

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

TISAGENLEKLEUSEELI (KYMRIAH) DIFFUUSIN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17/2018

Julkaisuajankohta joulukuu 2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-97-7

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ilona Arola

farmaseutti
korkeakouluharjoittelija
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, prov., ON
lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIINISET ASIAANTUNTIJAT

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä. Tähän arviointiin kliiniset asiantuntijat on rekrytoitu yhteistyössä kansallisen syöpäkeskuksen (FICAN) kanssa.

Maija Itälä-Remes

Dos., sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
TYKS, Turun yliopisto
Sidonnaisuudet: kongressimatkat (Abbvie, Celgene, Gilead, Pfizer, Teva); asiantuntijapalkkiot (Incyte, Pfizer, Teva). Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Sirkku Jyrkkiö

Dos., syöpätautien erikoislääkäri
TYKS
Sidonnaisuudet: kongressimatkat (Roche, Takeda); luentopalkkiot (Janssen, Astellas, Lilly, Roche, Amgen); kokouspalkkiot, tekijänoikeuspalkkio (HILA, Kela, TUKIJA, Duodecim). Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Kaisa Sunela

LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS
Sidonnaisuudet: asiantuntijapalkkiot (Ipsen, Teva, Janssen-Cilag, Roche, Takeda); luentopalkkiot (Roche, Ipsen, Pfizer); kongressimatkat (Roche, Bayer, BMS, Ratiopharm, Gilead); tutkimustyö (Bayer); työsuhde (Takeda, Roche, päättynyt 31.12.2016). Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Sidonnaisuudet: Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	5
RESUMÉ	7
ABSTRACT	9
LYHENTEET	11
1 JOHDANTO	12
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	13
2.1 Kymriah ja sen käyttöaiheet	13
3 KLIININEN VAIKUTTAJUUS JA TURVALLISUUS	16
3.1 Kymriahin vaikutuksia koskevat tutkimukset	16
3.2 Kymriahin vaikutuksiin liittyvät tulokset JULIET-tutkimuksessa	18
3.3 Alaryhmäanalyysit	21
3.4 Epäsuora vertailu	22
3.5 Turvallisuus	23
3.7 Pohdinta	26
4 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS	28
4.1 Kymriah-hoidon kustannukset	28
4.2 Yescarta-hoidon kustannukset	29
4.3 Standardihoidon kustannukset	29
4.4 Kymriah-hoidon budjettivaikutus	30
4.5 Pohdinta	31
5 KUSTANNUS-VAIKUTTAJUUS	32
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	33
LÄHTEET	34
LIITTEET	36

TIIVISTELMÄ

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Kymriah diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17/2018. 46 s. ISBN 978-952-5624-97-7.

Kymriah-hoito

Kymriah (tisagenlekleuseeli) on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Kymriahilla on myyntilupa myös lasten ja nuorten akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. Tämä arviointi käsittelee DLBCL:a.

DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkinin lymfoomista. Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta, joista miesten osuus oli hieman suurempi kuin naisten. Pienellä osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoitovastetta ei saavuteta useammasta hoitolinjasta huolimatta.

Kymriah on hoitomuoto, joka perustuu potilaan omien valkosolujen geneettiseen muokkaukseen. Potilaan T-soluja kerätään ja lähetetään geneettisesti muokattavaksi muualla sijaitsevaan keskukseseen, minkä jälkeen muokatut T-solut (CAR-T-solut) siirretään takaisin potilaalle. CAR-T-solut tunnistavat ja tappavat syöpäsoluja (B-soluja) CD19-antigeenin perusteella.

Hoidolliset vaikutukset

JULIET-tutkimus oli faasin 2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus. Tutkimuksen kohdepopulaationa olivat vähintään 18-vuotiaat aikuiset potilaat, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL. Lisäksi tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden tuli aiemmin olla saanut vähintään kaksi linjaa solunsalpaajahoidoja (sisältäen rituksimabia ja antrasykliiniä). Edellytyksenä oli myös, että potilailla autologinen kantasolusiirto oli epäonnistunut tai potilas ei soveltunut autologiseen kantasolusiirtoon. Päivitettyyn analyysiin mennessä tutkimukseen oli rekrytoitu 165 potilasta. Heistä 111 sai Kymriah-infuusion. Päivitettyyn tehoanalyysikohorttiin sisältyi 93 potilasta, jotka olivat saaneet infuusion ja joita oli seurattu vähintään kolme kuukautta infuusion jälkeen.

JULIET-tutkimuksessa potilaille oli sallittua antaa tarvittaessa siltahoitoa stabiloimaan tautia tutkimukseen ottamisen ja Kymriah-infuusion välisenä aikana. Siltahoitoa sai noin 90 % infuusion saaneista potilaista. Yleisimmin käytetyt siltahoidot olivat samoja, usein rituksimabia sisältäviä yhdistelmiä, joita käytetään kolmannessa hoitolinjassa.

JULIET-tutkimuksessa infuusion saaneista potilaista (n = 93) 52 % saavutti hoitovasteen ja 40 % täydellisen vasteen. Kaikista tutkimukseen osallistuneista potilaista (n = 165) 34 % saavutti hoitovasteen ja täydellisen vasteen 24 %. Puolen vuoden kohdalla vasteosuus oli infuusion saaneilla 33 % ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla 21 %. Vasteen saaneista potilaista 65 %:lla ja täydellisen vasteen saaneista 79 %:lla tauti ei ollut uusiutunut 12 kk kohdalla.

Kokonaiselossaoloajan mediaani JULIET-tutkimuksen kaikilla mukaan otetuilla potilailla (n = 165) oli 8,2 kk. Eloassaolo-osuus 6 kk kohdalla oli 56 % ja 12 kk kohdalla 40 %. Infuusion saaneilla potilailla (n = 111) mediaanielossaoloaika oli 11,7 kk infuusiosta. Eloassaolo-osuudet tässä populaatiossa 6 kk ja 12 kk kuluttua infuusiosta olivat 62,1 % ja 49,0 %. Mediaanielossaoloaika (tutkimukseen osallistumisesta) ennen taudin etenemistä (PFS) infuusion saaneilla potilailla oli 5,1 kk ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla (ITT) 4,4 kk. Infuusion jälkeinen PFS mediaani oli 2,9 kk.

Alaryhmäanalyysien perusteella vaikutus hoitovasteeseen on johdonmukainen alaryhmästä riippumatta eli vaikutuksessa alaryhmien välillä ei ole osoitettavissa eroja.

Kymriah-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa henkeä uhkaavia (gradus 3–4) haittavaikutuksia. CAR-T-hoitoihin liittyviä erityisseurantaa vaativia haittavaikutuksia ovat mm. sy-

tokiinioireyhtymä ja neurologiset haitat. Muita yleisiä vakavia Kymriah-hoidon haittavaikutuksia olivat infektiot, kuumeinen neutropenia ja hypofosfatemia. Kymriah-hoitoa saaneista potilaista yhteensä 50 kuoli. Näistä kuolemista 45 johtui taudin etenemisestä. Viisi kuolemaa johtui muusta, ei Kymriah-infuusion liittyneestä, syystä.

Vertailu hoitovaihtoehtoihin

Vertailuhoitoaaran puuttuminen JULIET-tutkimuksesta vaikeuttaa oleellisesti Kymriah-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. Tulosten kontekstualisoimiseksi Kymriah-hoitoa verrattiin standardihoitoon (SCHOLAR-1-tutkimus) sekä toiseen CAR-T-hoitoon (Yescarta, ZUMA-1-tutkimus).

SCHOLAR-1 on retrospektiivinen tutkimus, jossa yhdistettiin potilastason tietoja hoitoa antavien keskustien tutkimusaineistoista ja kliinisistä tutkimuksista. SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyssissa 26 % (95 % LV: 21–31%) potilaista sai hoitovasteen (ORR). Vastaavasti JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 165) hoitovasteen sai 34 % (95 % LV: 27–42%). Täydellisen hoitovasteen (CR) SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyssissa sai 7 % (95% LV: 3–15%). Vastaavasti JULIET-tutkimuksessa täydellisen hoitovasteen sai ITT-populaatiossa (n = 165) noin 24 % potilaista. Kymriah-hoidolla on saavutettu selvästi enemmän täydellisiä hoitovasteita (CR) kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa. Kokonaisvasteosuudet (ORR) puolestaan ovat melko lähellä toisiaan vertailtaessa JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiota ja SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyssia.

ZUMA-1 tutkimus oli faasien 1–2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Yescarta-hoidon vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. ZUMA-1-tutkimuksessa ei sallittu siltahoitoja. ZUMA-1-tutkimuksessa Yescarta-hoidon ORR infuusion saaneilla potilailla oli 72 % ja täydellisiä vasteita oli 51 %. JULIET-tutkimuksessa Kymriah-hoidon ORR oli infuusion saaneilla potilailla 52 % ja täydellisiä vasteita oli 40 %. Eroista huolimatta tuloksista ei voi tehdä päätelmiä hoitojen keskinäisestä paremmuudesta.

Budjettivaikutukset ja kustannusvaikuttavuus

Yhden potilaan Kymriah-hoidon välittömät hoitokustannukset ovat keskimäärin 332 000 euroa, josta lääkevalmisteen osuus (listahinta) on 320 000 euroa. Ruotsissa julkaistun hinnan perusteella Yescartan listahinnan Suomessa voidaan olettaa olevan noin 330 000 euron suuruusluokassa. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuvat saamaan CAR-T-hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa (DLBCL). Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi jompaakumpaa 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 voi saada muuta CAR-T-hoitoa meneillään olevan tutkimuksen puitteissa. Yritys ei toimittanut Fimean käyttöön laskennallista mallia kustannusvaikuttavuuden arvioimista varten ja siksi tässä arvioinnissa tehty kustannusvaikuttavuuden arviointia Suomessa.

Johtopäätökset

Kymriah-hoidolla saavutetaan selvästi aiempia hoitovaihtoehtoja enemmän täydellisiä hoitovasteita, joista osa saattaa johtaa pysyvään paranemiseen. Tulosten tulkintaa vaikeuttaa kuitenkin se, että JULIET-tutkimuksessa Kymriah-hoidon vaikutukset ja siltahoidon vaikutukset sekoittuvat. Lisäksi suurella osalla tutkimuspotilaista hoito ei toteutunut, eli infuusiota ei voitu antaa.

Kymriah-hoito on erittäin kallista ja sen vaikutuksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Hoidon käyttöönottoa ainakaan listahinnalla DLBCL:n hoidossa ei ole helppo perustella tämänhetkiselällä tutkimusnäytöllä. Tutkimusnäytön puutteet huomioivaa hallitun käyttöönoton sopimusta tulisi harkita hoidon mahdollisen käyttöönoton edellytyksenä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Kymriah vid behandling av storcelligt B-cellslymfom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 17/2018. 46 s. ISBN 978-952-5624-97-7.

Behandling med Kymriah

Kymriah (tisagenlecleucel) är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling. Kymriah har även beviljats försäljningstillstånd för behandling av barn och unga med akut lymfatisk leukemi. Denna utvärdering gäller DLBCL.

DLBCL är den vanligaste formen av non-Hodgkin-lymfom i Finland. År 2015 konstaterades 590 nya fall av DLBCL, med en aning fler fall hos män än hos kvinnor. Hos en liten del av patienterna recidiverar sjukdomen eller så uppnås inte behandlingssvar oberoende av flera behandlingslinjer.

Kymriah är en behandlingsform som bygger på en genetisk modifiering av patientens egna vita blodkroppar. Patientens T-celler samlas och skickas för genetisk modifiering till ett center på annat håll och därefter överförs de modifierade T-cellerna (CAR-T-celler) tillbaka till patienten. CAR-T-cellerna identifierar och dödar cancerceller (B-celler) baserat på CD19-antigenen.

Terapeutiska effekter

JULIET-studien var en icke-randomiserad enarmad fas 2-multicenterstudie. Studiens målpopulation bestod av 18 år fyllda vuxna patienter med recidiverat eller refraktär DLBCL. Dessutom hade alla patienter som deltog i studien genomgått minst två linjer med cellgiftsbehandling (inkluderande rituximab och antracyclin). En ytterligare förutsättning var att patienterna antingen hade genomgått en misslyckad autologisk stamcellstransplantation eller inte var lämpliga för en sådan. Studien omfattade 165 patienter vid tidpunkten för den uppdaterade analysen. Av dessa patienter fick 111 en infusion med Kymriah. Den uppdaterade kohortanalysen omfattade 93 patienter som hade fått infusion och som uppföljdes i minst tre månader efter infusionen.

Under JULIET-studien fick patienter vid behov överbryggande behandling för att stabilisera sjukdomen mellan den inledande fasen och infusionen med Kymriah. Överbryggande behandling gavs till cirka 90 % av patienter som fick infusion. De vanligaste formerna av överbryggande behandling var samma som i tredje behandlingslinjen, oftast kombinationer med rituximab.

Av de patienter som fick infusion i JULIET-studien (n=93) uppnådde 52 % behandlingssvar och 40 % komplett svar. Av alla patienter som deltog i studien (n=165) uppnådde 34 % behandlingssvar och 24 % komplett svar. Vid studiens sexmånaderskontroll hade 33 % av patienterna som fått infusion och 21 % av alla patienter uppnått behandlingssvar. Vid studiens ettårskontroll hade 65 % av patienterna som uppnått behandlingssvar och 79 % av patienterna som uppnått komplett svar klarat sig utan recidiv.

Medianen för den totala överlevnadstiden hos alla patienter i JULIET-studien (n=165) var 8,2 månader. Överlevnadsandelarna var 56 % vid 6 månader och 40 % vid 12 månader. Medianen för överlevnadstiden hos patienter som fick infusion (n=111) var 11,7 månader från infusion. Överlevnadsandelarna i denna population var 62,1 % och 49,0 % vid 6 respektive 12 månader från infusion. Medianen för den progressionsfria överlevnadstiden (PFS) från studiens början var 5,1 månader för patienter som fick infusion och 4,4 månader för alla deltagare (ITT). Medianen för PFS var 2,9 månader efter infusion.

Utifrån analysen av undergrupper är effekten på behandlingssvaret enhetlig oberoende av undergrupp, dvs. inga skillnader kan påvisas mellan undergrupperna.

Behandlingen med Kymriah medför allvarliga och i vissa fall livshotande (gradus 3–4) biverkningar. Biverkningar i samband med CAR-T-behandling som kräver särskild uppföljning

är bland annat cytokinsyndrom och neurologiska biverkningar. Andra allmänna allvarliga biverkningar vid behandling med Kymriah var infektioner, neutropen feber och hypofosfatemi. Sammanlagt 50 patienter som fick behandling med Kymriah dog. Av dessa dödsfall berodde 45 på sjukdomens framskridande. De övriga 5 dödsfallen berodde på andra orsaker, dock inte av Kymriah-infusionen.

Jämförelse med andra behandlingsalternativ

Avsaknaden av kontrollarm i JULIET-studien gör det märkbart svårare att jämföra Kymriah-behandlingen med andra behandlingar. Resultaten kunde granskas parallellt med andra studier, men en sådan jämförelse vore mycket opålitlig eftersom data från randomiserade studier saknas helt. För att bättre contextualisera resultaten jämfördes Kymriah-behandlingen med standardbehandlingen (SCHOLAR-1-studie) och en annan CAR-T-behandling (Yescarta, ZUMA-1-studie).

SCHOLAR-1 är en retrospektiv studie där man kombinerade patientdata från forskningsmaterial och kliniska studier vid behandlingscentra. SCHOLAR-1-studiens huvudsakliga analys påvisade behandlingssvar (ORR) hos 26 % (95 % KI: 21–31 %) av patienterna. Motsvarande antal i JULIET-studiens ITT-population (n=165) var 34 % (95 % KI: 27–42 %). SCHOLAR-1-studiens huvudsakliga analys påvisade komplett behandlingssvar (CR) hos 7 % (95 % KI: 3–15 %) av patienterna. Motsvarande antal i JULIET-studiens ITT-population (n=165) var cirka 24 %. Behandling med Kymriah ger betydligt oftare komplett behandlingssvar (CR) än i SCHOLAR-1-studien. Objektiv responsfrekvens (ORR) är däremot mycket nära varandra i jämförelse mellan JULIET-studiens ITT-population och SCHOLAR-1-studiens huvudsakliga analys.

ZUMA-1-studien var en icke-randomiserad enarmad fas 1- och 2-multicenterstudie för att utvärdera effekterna av Yescarta vid behandling av DLBCL och PMBCL. Överbryggande behandlingar var inte tillåtna i ZUMA-1-studien. ZUMA-1-studien påvisade ORR hos 72 % av patienterna som fick Yescarta-infusion samt 51 % komplett svar. JULIET-studien påvisade ORR hos 52 % av patienterna som fick Kymriah infusion samt 40 % komplett svar. Oberoende av skillnaderna går det inte att dra några slutsatser om vilken behandling som eventuellt är effektivare.

Budgetpåverkan och kostnadseffektivitet

De direkta sjukvårdskostnaderna för behandling med Kymriah är i medeltal 332 000 euro per patient, varav läkemedlets andel är 320 000 euro (listpris). Utifrån listpriset i Sverige kommer listpriset i Finland för Yescarta antagligen att ligga runt 330 000 euro. Enligt Fimeas uppskattning skulle CAR-T-behandling kunna inledas hos cirka 40 patienter årligen för den sjukdom som är föremål för utvärdering (DLBCL). Om 40 patienter årligen får någondera CAR-T-behandlingen, uppgår de årliga tilläggskostnaderna till cirka 13 miljoner euro jämfört med standardbehandlingen. Budgetpåverkan skulle dock under de första åren vara mindre än uppskattat, eftersom eventuella behandlingar skulle påbörjas stegvis och en del av patienterna kunde få någon annan typ av CAR-T-behandling i samband med pågående prövningar. Företaget har inte tillhandahållit Fimea någon kalkylmall för kostnadseffektivitet, så denna utvärdering omfattar ingen bedömning av kostnadseffektiviteten i Finland.

Slutsatser

Sammanfattningsvis kan man utifrån utvärderingen konstatera att man med Kymriah-behandling kan uppnå tydligt mera komplett svar jämfört med tidigare alternativ, och åtminstone en del patienter kan förväntas tillfriskna helt. Det är dock svårt att tolka resultaten, eftersom det inte går att skilja på effekten av Kymriah-behandlingen och effekten av överbryggande behandling i JULIET-studien. Dessutom kunde behandlingen, dvs. infusionen, inte genomföras hos en stor del av patienterna.

Behandling med Kymriah är mycket dyrt och effekten märkbart osäker. Åtminstone med nuvarande listpris är det svårt att motivera behandling av DLBCL med Kymriah utifrån aktuella forskningsbevis. Kontrollerat införande som tar hänsyn till begränsningar av forskningsdata bör anses vara en förutsättning för potentiell ibruktagande.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlets behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Kymriah in diffuse large B-cell lymphoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 17/2018. 46 p. ISBN 978-952-5624-97-7.

Kymriah

Kymriah (tisagenlecleucel) is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy. Kymriah also has marketing authorisation for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults. This assessment discusses DLBCL.

DLBCL is the most common of non-Hodgkin's lymphomas in Finland. In 2015, 590 new cases of DLBCL were diagnosed, of which the proportion of men was slightly higher than that of women. In a small part of patients, the disease relapses recurrently, or no therapeutic response is obtained despite multiple lines of therapy.

Kymriah is a form of treatment that is based on genetic modification of the patient's own white blood cells. The patient's T cells are collected and sent for genetic modification to an outside laboratory centre, following which the modified T cells (CAR-T cells) are transferred back to the patient. The CAR-T cells recognise and kill cancer cells (B-cells) based on the CD19 antigen.

Clinical effectiveness

The JULIET study was a phase 2 non-blinded, single-arm multicentre study. The target population of the study were adult patients of at least 18 year of age who had relapsed or refractory DLBCL. Additionally, the patients admitted to the study were required to have been received at least two lines of chemotherapy (including rituximab and anthracycline). In addition, having failed or being not eligible for autologous stem cell transplantation was one of the inclusion criteria. At the time of the updated analysis, 165 patients had been recruited. Of them, 111 received a Kymriah infusion. The updated efficacy analysis cohort included 93 patients who had received infusion and who had been monitored for at least three months after the infusion.

In the JULIET study, the administration of a bridging chemotherapy when necessary was allowed in order to stabilise the disease during the period between recruitment and Kymriah infusion. Bridging chemotherapy was given to around 90% of the patients who received infusion. The most commonly used bridging therapies were the same combinations, usually those containing rituximab, that are used in the third line of therapy.

Of the patients who received Kymriah-infusion in the JULIET study (n=93), 52% had a complete or partial response and 40 % had a complete response. Of all intent-to-treat patients (n=165), 34% had a complete or partial response and 24% had a complete response. At six months, the overall response rate was 33% of those who received infusion and 21% of all those who participated in the study. 65% of the patients who achieved a therapeutic response and 79% of those who achieved a complete response had no relapse at 12 months.

The median overall survival of all the patients who were recruited to the JULIET study (n=165) was 8.2 months. The survival rate at 6 months was 56%, and at 12 months, 40%. With patients who received infusion (n=111), the median survival was 11.7 months of the infusion. Survival rates in this population after 6 months and 12 months of the infusion were 62.1% and 49.0%, respectively. The median progression-free survival (PFS) was 5.1 months with patients who received infusion and 4.4 months with all intent-to-treat (ITT) patients. The post-infusion PFS median was 2.9 months.

Based on subgroup analyses, the effect on therapeutic response is consistent irrespective of the subgroup, i.e. no differences can be established between subgroups as far as the effect is concerned.

Kymriah therapy involves severe and, in some cases, life-threatening (grade 3–4) adverse reactions. Examples of adverse reactions related to CAR-T therapies that require special monitoring include the cytokine release syndrome and neurological adverse effects. Other severe adverse effects of the Kymriah therapy included infections, febrile neutropenia and hypophosphataemia. A total of 50 of the patients who received Kymriah therapy died. 45 of

the deaths were due to the progression of the disease. 5 deaths were due to reasons other than those related to the Kymriah infusion.

Comparison with treatment options

The absence of a comparator arm in the JULIET study complicates essentially the comparison of the Kymriah therapy with other therapies. Efforts can be made to present the results side by side with those of other studies, but the result of such comparison is highly unreliable, because data that is based on a randomised study setting is entirely absent. To contextualise the results, the Kymriah therapy was compared with the standard therapy (SCHOLAR-1 study) and another CAR-T therapy (Yescarta, ZUMA-1 study).

SCHOLAR-1 is a retrospective study where patient-level data was aggregated from the research data of treatment centres and from clinical studies. In the main analysis of the SCHOLAR-1 study, the overall response rate (ORR) was 26% (95% CI: 21–31%). Conversely, in the ITT population of the JULIET study (n=165), the overall response rate was 34% (95% CI: 27–42%). In the main analysis of the SCHOLAR-1 study, a complete response (CR) was achieved by 7% (95% CI: 3-15%). Conversely, in the ITT population of the JULIET study, a complete response was achieved by approximately 24% of the patients. The number of complete responses (CR) achieved with the Kymriah therapy is clearly higher than that of the SCHOLAR-1 study. On the other hand, the overall response rates (ORR) are relatively close to one another when the ITT population of the JULIET study and the main analysis of the SCHOLAR-1 study are compared.

The ZUMA-1 study was a non-blinded, single-arm multicentre study of phases 1–2 investigating the effects of Yescarta therapy on the treatment of DLBCL and PMBCL. No bridging therapies were allowed in the ZUMA-1 study. In the ZUMA-1 study, the ORR of the Yescarta treatment in patients who received infusion was 72%, and the rate of complete responses was 51%. In the JULIET study, the ORR of the Kymriah treatment in patients who received infusion was 52 %, and the complete response rate of was 40%. Despite the differences, no conclusions can be drawn on the results as to the superiority of either of the therapies.

Budget effects and cost-effectiveness

The direct treatment costs of the Kymriah therapy for one patient are EUR 332,000 on average, of which the proportion of the medicinal product (list price) accounts for EUR 320,000. Based on the price disclosed in Sweden, the list price of Yescarta in Finland can be expected to be in the range of around EUR 330,000. According to Fimea's estimate, there could be around 40 patients per year in Finland who are eligible for CAR-T therapy for the therapeutic indication being assessed (DLBCL). If 40 patients per year were to receive either of the CAR-T therapies, the annual additional costs compared to the standard treatment would amount to around EUR 13 million. However, the budget effect would be smaller than the above estimate during the first few years, because the potential uptake would occur in stages and part of the patients may receive other CAR-T therapy under an ongoing study. The company did not submit a computational model at Fimea's use for the assessment of cost effectiveness, for which reason no assessment of cost-effectiveness in Finland was carried out in this assessment.

Conclusions

In conclusion, based on the assessment, it can be concluded that clearly higher complete response rates than those achieved with the previous treatment options can be archived with the Kymriah treatment. However, the interpretation of the results is complicated by the fact that in the JULIET study, the effects of the Kymriah treatment and those of the bridge therapy become mixed. Additionally, in part of the patients in the study, the treatment was not carried out, i.e. the infusion could not be administered.

Kymriah therapy is highly expensive, and its effects involve considerable uncertainty. The uptake of the therapy in the treatment of DLBCL, at least at the list price, is not easy to justify based on the current research evidence available. Managed entry agreement accounting for limitations of the evidence should be considered as requisite for potential uptake.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

LYHENTEET

ABC-tyyppi	activated B-cell -like
ALL	akuutti lymfoblastinen leukemia
ASCT	Autologinen kantasolusiirto
CAR	Kimeerinen antigeenireseptori (chimeric antigen receptor)
CD19	Solukalvon biomarkeriproteiini, jota suurin osa B-soluista ilmentää
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CRS	Sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome)
DOR	Remission kesto (duration of remission)
DLBCL	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
GCB-tyyppi	germinal center B-cell like
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
PMBCL	Primaarinen välikarsinan suurisoluinen B-solulymfooma
ORR	Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä, progression-free survival
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality adjusted life year)
TFL	follikulaarisesta lymfoomasta muuntunut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

1 JOHDANTO

Lymfooma eli imusolmukesyöpä alkaa imusolmukkeista tai muissa elimissä sijaitsevasta imukudoksesta (Salonen 2014). Erilaisia lymfoomatyyppisiä on useita kymmeniä, ja osa niistä kasvaa ja leviää nopeasti. Lymfoomat jaetaan kahteen päätyyppiin eli Hodgkinin tautiin ja muihin lymfoomiin eli non-Hodgkinin lymfoomiin. Lisäksi non-Hodgkin-lymfoomista voidaan erottaa pahanlaatuisen solun alkuperän mukaan B-solu- ja T-solulymfoomat (Swerdlow 2016).

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL) on Suomessa yleisin non-Hodgkinin lymfoomista (Jyrkkiö 2016). Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta (Syöpärekisteri, C83.3), joista miesten osuus oli hieman suurempi kuin naisten. Tavallisin syy tutkimuksiin hakeutumiseksi on suurentunut imusolmuke esimerkiksi kaulalla, kainalossa tai nivustaipeessa (Riihijärvi ja Leppä 2014). Noin puolella potilaista syöpä on levinnyt laajemmalle sen toteamisvaiheessa. DLBCL:aa hoidetaan solunsalpaajien ja CD20-vasta-aineiden yhdistelmällä, jolla noin 60 % potilaista paranee pysyvästi.

Osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoitovastetta ei saavuteta useammasta hoitolinjasta huolimatta. Kymriah (tisagenlekleuseeli) on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman taudin hoitoon kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen.

Kymriah on CAR-T-hoito, jonka toiminta perustuu potilaan elimistön omien T-solujen muokkaukseen (Kymriah-valmisteyhteenveto 2018). CAR-T (chimeric antigen receptor-T) lyhenne viittaa Kymriahin vaikuttavan aineen rakenteeseen. Hoidon toteutustapa on poikkeuksellinen. Potilaan T-soluja kerätään ja lähetetään geneettisesti muokattavaksi muualla sijaitsevaan keskukseseen, minkä jälkeen T-solut siirretään takaisin potilaalle. Muokatut T-solut tunnistavat ja tappavat B-soluja CD19-antigeenin perusteella.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, jota on jo hoidettu kahdessa tai useammassa hoitolinjassa.
Arvioitava lääkehoito	Tisagenlekleuseeli (Kymriah)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Solunsalpaajahoido, johon voi liittyä rituksimabi• Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta)
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">• Kokonaiselossaoloaika (OS)• Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)• Hoitovaste (ORR)• Täydellinen hoitovaste (CR)• Vasteen kesto (DOR)• Elämänlaatu• Haittavaikutukset• Kustannukset• Kustannusvaikuttavuus

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Kymriah ja sen käyttöaiheet

2.1.1 Vaikuttava aine ja vaikutusmekanismi

Kymriah-hoidon vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan CD19-antigeeniä ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. CD19-antigeenejä on sekä normaaliin B-solujen että B-solulinjasta peräisin olevien syöpäsolujen pinnalla (Kymriah-EPAR 2018). Kymriah on rekisteröity tavaramerkki.

CAR-reseptori koostuu CD19-antigeeniä tunnistavasta yksiketjuisesta hiiren vasta-ainefragmentista, joka on yhdistetty kahteen solun sisäpuoliseen signaloivaan osaan, 4-1BB (CD137) ja CD3-zeeta. CD3-zeeta-komponentti on välttämätön T-solujen aktivoitumisen ja antituumorivaikutuksen käynnistämiseksi. 4-1BB tehostaa CAR-T-solujen ekspansiota ja pysymistä elimistössä. CAR-T-solun sitoutuminen CD19-proteiiniä ilmentävään B-soluun käynnistää CAR-T-solun aktivoitumisen, sytokiinin tuotannon ja niiden vaikutuksesta kohdesolun apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman (Kymriah-EPAR 2018).

Muokattujen T-solujen määrä veressä on suurimmillaan 1–3 viikon kuluttua infuusiosta. Maksimipitoisuuden ajankohdassa ja pitoisuudessa on paljon potilaskohtaista vaihtelua. CAR-T soluja on havaittu potilaan verenkierrossa vielä kahden vuoden kuluttua infuusiosta (Kymriah-EPAR 2018).

2.1.2 Myyntilupa ja käyttöaihe

Kymriah on tarkoitettu seuraavien potilasryhmien hoitoon:

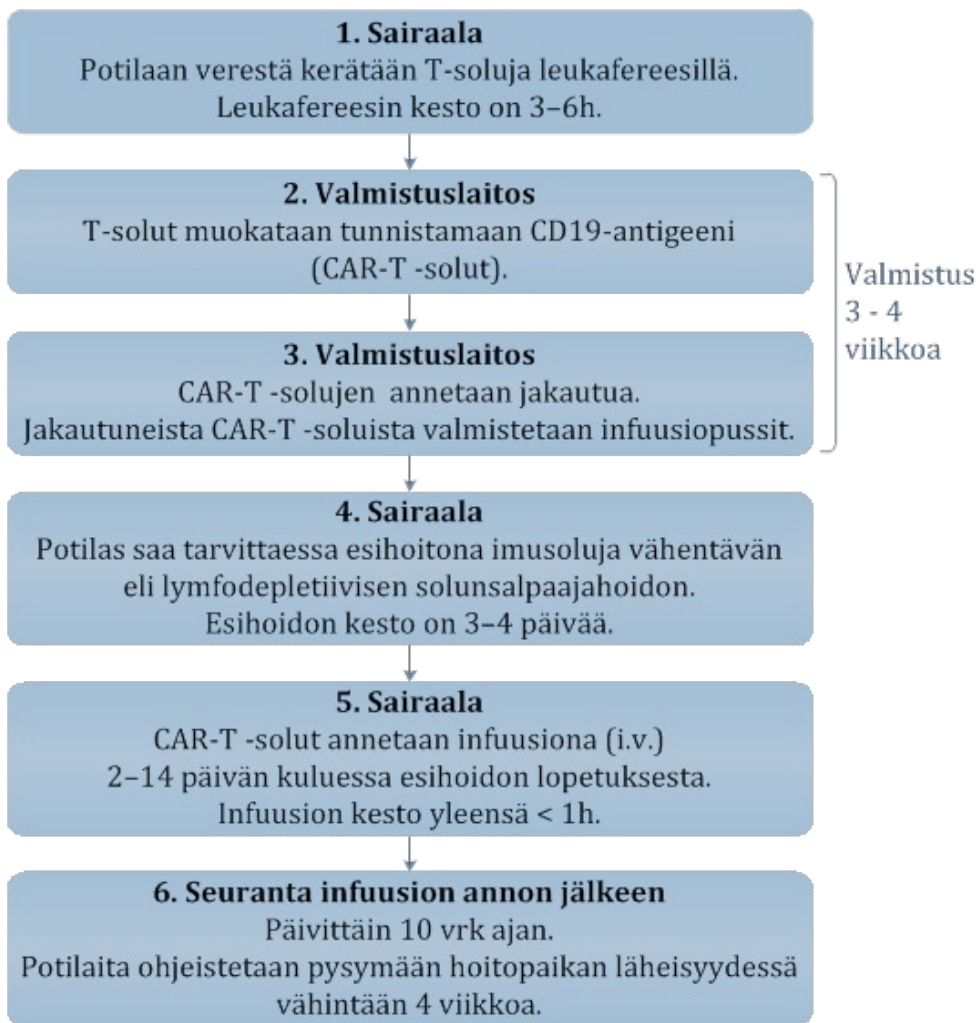
- Lapsipotilaat ja korkeintaan 25 vuoden ikäiset nuoret aikuispotilaat, joiden B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on hoitoresistentti, tai on relapsissa transplantaation jälkeen, tai on toisessa tai sitä myöhäisemmässä relapsissa.
- Aikuispotilaat, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa (Kymriah-valmisteyhteenvedo 2018).

Tämä arviointi käsittelee DLBCL:a. Fimea on julkaissut myös arviointiraportin, joka käsittelee ALL:n hoitoa.

Kymriah sai myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2018. Sille myönnettiin myyntilupa ns. PRIME (priority medicines) -menettelyllä. PRIME on Euroopan lääkeviraston toimintatapa lääkekehityksen tukemiseksi. Sen tavoite on edistää kansanterveydellisten tärkeiden lääkkeiden kehittämistä erityisesti sairauksiin, joihin ei ole riittävän hyvää hoitoa (unmet medical need). Kymriah on myös hyväksytty harvinaissairauksiin käytettäväksi lääkkeeksi.

2.1.3 Kymriah-hoidon toteuttaminen

Kymriah-hoito voidaan antaa vain kvalifioiduissa hoitokeskuksissa. Mikäli Suomessa hoito otetaan käyttöön, niin hoito keskitettäisiin todennäköisesti yhteen tai kahteen keskukseseen. Hoidon valmistamista ja käyttöä on kuvattu **kuviossa 1**. Yksityiskohtaisempi kuvaus on valmisteyhteenvedossa.



Kuvio 1. Vuokaavio Kymriah-hoidon valmistuksesta ja käytöstä.

Kymriah-hoidon valmistus aloitetaan keräämällä potilaasta T-soluja leukaferesillä. Potilaan T-solut lähetetään geneettisesti muokattavaksi lääkeyrityksen valmistuslaitokseen. Valmistus kestää noin 3–4 viikkoa, mutta valmistusaika voi vaihdella. Sen jälkeen valmiste lähetetään takaisin hoitavaan yksikköön.

Ennen Kymriah-infusiota potilaille on suositeltu annettavaksi lymfosyyttejä vähentävä solunsalpaajahoido. Hoito toteutetaan kolmena päivänä fludarabiinin (25 mg/m²) ja syklofosfamidin (250 mg/m²) yhdistelmällä. Hoito voidaan jättää antamatta, jos veren valkosolumäärä on ≤ 1 000 solua/μl infusiota edeltävän viikon aikana.

Kymriah annetaan yhtenä i.v. infuusiona 30 minuutin kuluessa. Infuusion yhteydessä varaudutaan sytokiinioreyhtymään, ja siksi saatavilla on oltava vähintään neljä tosilitsumabi-annosta ja elvytysvälineistö.

Valmisteyhteenvetoden mukaa potilaiden vointia on seurattava infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinioreyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta. Lisäksi on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten ensimmäisten 10 vuorokauden ajaksi. Potilaita on ohjeistettava pysymään kvalifioituneen hoitopaikan läheisyydessä ainakin 4 viikon ajan infuusion jälkeen (Kymriah-valmisteyhteenveto 2018).

2.2 Hoitosuositukset ja hoitovaihtoehdot

2.2.1 Edenneen tai huonosti hoitoon reagoivan taudin hoito

Suomen Lymfoomaryhmä on julkaissut syksyllä 2017 hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta (Suomen lymfoomaryhmä 2017). Suosituksen mukaan ensilinjan hoidon tavoite on ensisijaisesti taudin paraneminen. Hoidon pohjana on immunokemoterapia (rituksimabi ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito).

DLBCL uusiutuu yli 30 %:lla potilasta (Tilly ym. 2015). Suomen Lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaan ensisijainen lääkehoitosuositus uusiutuneen taudin hoidossa on platinapohjainen immunokemoterapia. Nuoremmilla (< 65 vuotta) suositellaan R-DHAP¹-, R-ICE²-, tai R-GDP³ -hoitoa, ja iäkkäämmillä R-GEMOX⁴-, R-GDP- tai R-MINE⁵-hoitoa⁵. Huonosti hoitoon reagoivan taudin hoitoon suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa ja autologista siirtoa, jos se on mahdollinen.

Taudin uusiutuessa toista kertaa suositellaan allogeenista kantasolusiirtoa niille, joilla se on mahdollinen. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin. Arvioinnin kohteena oleva Kymriah-hoito on tarkoitettu tähän hoidon vaiheeseen. Kliinisten asiantuntijoiden arvion mukaan Suomessa näiden potilaiden hoidossa käytetään pääasiassa ICE-, GDP- ja DHAP-yhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi.

2.2.2 Autologinen ja allogeeninen kantasolusiirto

Autologisessa siirrossa (ASCT) potilaalle annetaan häneltä itseltään kerättyä veren kantasoluja (Heslop 2018). Autologisen siirron tarkoituksena on mahdollistaa sellainen intensiivinen solunsalpaajahoito, josta toipuminen muuten on vaikeaa. Luuytimen toiminta saadaan palautettua antamalla potilaalle takaisin kantasolut, jotka on kerätty ennen intensiivihoidoa. Suomalaisen hoitosuosituksen mukaan autologinen siirto on hoitovaihtoehto sellaisille potilaille joiden tauti on uusiutunut tai joilla ensimmäisen linjan hoidolle ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta. Autologisen siirron suositusikä on alle 65–70 vuotta.

Allogeenisella kantasolusiirrolla tarkoitetaan sellaista siirtoa, jossa siirrettävät kantasolut on luovuttanut toinen henkilö (Heslop 2018). Allogeenisessä siirrossa tavoitteena on korvata luovuttajan kantasoluilla potilaan omat kantasolut, joissa on perinnöllisiä tai sairaudesta johtuvia poikkeavuuksia. Ennen siirtoa annetaan esihoitoa, jonka tarkoituksena on vähentää siirteen hylkimistä ja tuhota jäljellä olevat tautisolut.

¹ R-DHAP= Rituksimabi+ sisplatiini, sytarabiini, deksametasoni.

² R-ICE= Rituksimabi + ifosfamidi + karboplatiini + etoposidi.

³ R-GDP= Rituksimabi + sisplatiini + gemitabiini + deksametasoni.

⁴ R-GEMOX= Rituksimabi + gemitabiini + oksaliplatiini.

⁵ R-MINE= Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni + etoposidi.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Kymriahin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kymriahin teho ja turvallisuus DLBCL-indikaatiossa perustuvat yhteen faasin 2 tutkimukseen (C2201, JULIET) ja yhteen faasin 2a supportiiviseen tapaussarjatutkimukseen (A2101J) (Kymriah-EPAR 2018). Tutkimukset on esitetty tarkemmin kappaleissa 3.1.3 ja 3.1.4. Huomionarvoista on, että päätutkimuksen (JULIET) tuloksia ei ole julkaistu vertaisarvioidussa artikkelissa. Tässä esitetyt tulokset perustuvat EMAn julkaisemaan myyntilupamateriaaliin sekä kongressiabstracttiin (Borchmann ym. 2018). Fimean tekemässä PubMed⁶- ja Scopus-hauissa⁷ ei tunnistettu muita julkaistuja tutkimuksia, jotka käsittelevät Kymriah-hoitoa tässä käyttöaiheessa.

3.1.1 JULIET-tutkimus

JULIET-tutkimus oli faasin 2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus. (Kymriah-EPAR 2018) Tutkimus on edelleen käynnissä ja sen tiedonkeruun on ensisijaisen tulosmuuttujan osalta tarkoitus päättyä 2/2023 (clinicaltrials.gov-tietokanta 2018a). Tutkimuksen kohdepopulaationa olivat vähintään 18-vuotiaat aikuiset potilaat, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisolulinen B-solulymfooma (DLBCL) (Kymriah-EPAR 2018). Potilaat oli jaettu kahteen kohorttiin. Pääkohortin potilaiden infuusio valmistettiin Yhdysvaltain toimipaikassa ja kohortti A:n Saksan toimipaikassa. Pääkohortissa hoidettiin vähintään 25 potilasta kahdesta DLBCL:n yleisimmästä alatyypistä: GCB-tyypistä (germinal center B-cell like) ja ABC-tyypistä (activated B-cell -like). Lisäksi tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden tuli aiemmin olla saanut vähintään kaksi linjaa solunsalpaajahoidoja (sisältäen rituksimabia ja antrasykliiniä). Lisäksi edellytyksenä oli, että potilailla autologinen kantasolusiirto oli epäonnistunut tai potilas ei soveltunut autologiseen kantasolusiirtoon. Potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

JULIET-tutkimuksessa potilaille oli sallittua antaa tarvittaessa siltahoitoa stabiloimaan tautia tutkimukseen ottamisen ja Kymriah-infuusion välisenä aikana (Kymriah-EPAR 2018). Siltahoitoa sai noin 90 % infuusion saaneista potilaista. Yleisimmin käytetyt siltahoidot olivat samoja, usein rituksimabia sisältäviä yhdistelmiä, joita käytetään kolmannessa hoitolinjassa. Siltahoidon kesto vaihteli alle kolmesta viikosta yli 12 viikkoon. Yleisin (30 %:lla potilaista) siltahoidon kesto oli kolmesta viikosta alle kuuteen viikkoon. 18 %:lla potilaista siltahoidon kesto oli 12 viikkoa tai enemmän. Siltahoidon mediaanikesto oli 40 päivää ja keskiarvo 49 päivää. Siltahoidon tyypin ja keston päätti lääkäri harkintansa mukaan (Kymriah-valmisteyhteenveto 2018). Lisäksi 93 % Kymriah-infuusion saaneista potilaista sai lymfosittejä vähentävän solunsalpaajahoidon ennen infuusiota.

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), johon sisältyivät täydellinen vaste (CR) ja osittainen vaste (PR) perustuen Luganon 2014 kriteereihin. Tärkeimmät toissijaiset tulosmuuttajat olivat aika vasteen saamiseen (TTR), vasteen kesto (DOR), tapahtumavapaa selviytyminen (EFS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) ja turvallisuus.

Tutkimuksessa tehtiin kolme analyysiä. Pääanalyysin tiedonkeruu lopetettiin (data cut-off) maaliskuussa 2017 ja päivitettyjen analyysien tiedonkeruut lopetettiin syyskuussa 2017 ja joulukuussa 2017.

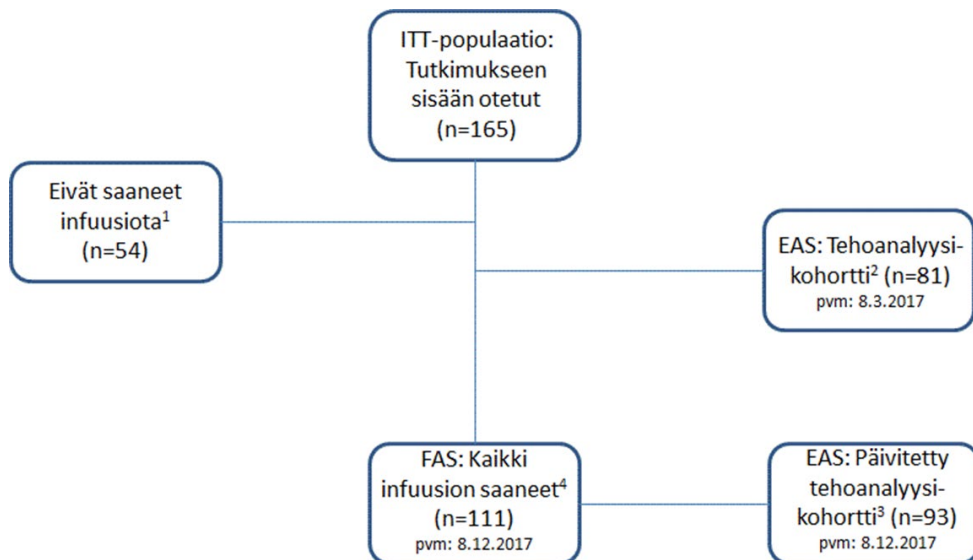
Päivitettyyn analyysiin mennessä tutkimukseen oli rekrytoitu 165 potilasta ja he muodostivat ITT-populaation. Rekrytoituista potilaista 111 sai Kymriah-infuusion, ja heidät sisällytettiin täyteen analyysiaineistoon (Full analysis set, FAS). Päivitettyyn tehoanalyysikohorttiin sisäl-

⁶ PubMed-haku tehty 16.10.2018 hakulausekkeella (tisagenlecleucel OR kymriah OR CTL019 OR CTL-019) AND (dlbcl OR lymphoma).

⁷ Scopus-haku tehty 17.10.2018 hakulausekkeella (tisagenlecleucel OR kymriah OR CTL019 OR CTL-019) AND (dlbcl OR lymphoma).

tyi 93 potilasta, jotka olivat saaneet infuusion ja joita oli seurattu vähintään kolme kuukautta infuusion jälkeen.

JULIET-tutkimuksen (ml. päivitetty analyysit) rekrytointia, kulkua ja analyysikohortteja on havainnollistettu **kuviossa 2**. Tässä arvioinnissa raportoidaan vain päivitetyn tehoanalyysikohortin (n=93) ja täyden analyysiaineiston (n = 111) tuloksia (tiedonkeruun lopettamispäivä: 8.12.2017). Lisäksi joitakin tuloksia esitetään ITT-populaatiosta (n = 165). Raportoidut tulokset ovat IRC:n (central independent review committee) arvioimia.



1: Yleisimmät syyt, minkä vuoksi potilaat eivät saaneet infuusiota: Kuolema, lääkärin päätös tai infuusiota ei voitu valmistaa. 11 potilasta ei saanut infuusiota valmistusongelmien vuoksi. Myyntiluvan haltijan mukaan ongelmien odotetaan poistuvan kaupallisen käytön myötä.

2: EAS (Efficacy Analysis Set): Tehoanalyysikohortti. Koostuu potilaista, jotka olivat 8.3.2017 mennessä saaneet yhdysvalloissa valmistetun Kymriah-infuusion ja heitä oli seurattu vähintään 3 kuukautta (pääanalyysi).

3: EAS (Efficacy Analysis Set): Tehoanalyysikohortti. Koostuu potilaista, jotka olivat 8.12.2017 mennessä saaneet Kymriah-infuusion ja heitä oli seurattu vähintään 3 kuukautta (päivitetty analyysi).

4: FAS (Full Analysis Set): Kaikki potilaat, jotka ovat saaneet Kymriah-infuusion 8.12.2017 mennessä.

Kuvio 2. JULIET-tutkimuksen kulku ja analyysikohortit. Lähde: Kymriah-EPAR 2018.

3.1.2 A2101J-tutkimus

A2101J on käynnissä oleva faasin 2a tapaussarjatutkimus, jonka tiedonkeruun on ensisijaisen tulosmuuttujan osalta tarkoitus päättyä tammikuussa 2019 (Clinicaltrials.gov-tietokanta 2018c). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilla oli CD19-positiivinen diffuusi suurisolui-nen B-solulymfooma tai follikulaarinen lymfooma (Schuster ym. 2017). DLBCL-potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos heillä oli primääri- ja salvage-hoidon jälkeen mitattavissa oleva tauti (measurable disease), uusiutunut tai hoitoon reagoimaton tauti autologisen kantasolusiirron jälkeen, tai he eivät olleet soveltuvia autologiseen tai allogeeniseen kantasolusiirtoon.

Tutkimukseen rekrytoitiin 38 aikuista potilasta, joista 23 sairasti DLBCL:ää ja 15 follikulaarista lymfoomaa (Schuster ym. 2017). Rekrytoituista Kymriah-hoidon sai 28 potilasta, joista 14 oli DLBCL:ää sairastavia. Tutkimukseen rekrytoituista potilaista kymmenen ei saanut hoitoa. Yleisimmät syyt siihen, että potilas ei saanut Kymriah-hoitoa, olivat taudin nopeasta etenemisestä johtunut kliinisen kunnon heikkeneminen ja se, että Kymriah-valmistetta ei voitu valmistaa T-solujen riittämättömästä määrästä johtuen.

Tutkimuksen ensisijaisena tulosmuuttujana oli ORR (overall response rate) kolmen kuukauden kohdalla kaikilla hoidon saaneilla potilailla. Toissijaisia tulosmuuttujia olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteen kesto (DOR), elossaoloaika (OS), elossaoloosuudet ja turvallisuus.

Tässä arvioinnissa raportoidaan JULIET-tutkimuksen tulokset. Supportiivisen A2101J-tutkimuksen tuloksia ei raportoida, koska kyseisen tutkimuksen tutkimusväestö ei kaikilta osin vastaa Kymriah-hoidon tämänhetkistä käyttöaihetta, ja tämän arvioinnin kohderyhmää. Niistä tutkimuksen potilaista, jotka sairastivat DLBCL:aa ja saivat Kymriah-infuusion (n = 14),

seitsemän potilasta (50 %) sai osittaisen tai täydellisen vasteen. Tulos on samansuuntainen pivotaalitutkimuksen (JULIET) tulosten kanssa.

3.1.3 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia Kymriah-hoitoa koskevia kliinisiä tutkimuksia etsittiin Clinicaltrials.gov -tietokannasta⁸. Haussa löytyi 30 hakutulosta. Hakutuloksista 22 oli sellaisia, joissa tutkittiin CART-19 -hoitoa, mutta hoitoa ei ollut eritelty tarkemmin. Yksi näistä (NCT02030834) kuitenkin tunnistettiin supportiiviseksi tutkimukseksi A2101J ja yksi (NCT01626495) tutkimukseksi, jossa Kymriahin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu lasten ja nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoidossa. Muista tutkimuksista ei ollut varmuutta siitä, että niissä olisi käytetty nimenomaan Kymriah-hoitoa.

Yksi tutkimus (NCT02906371) käsitteli tosilitsumabia CRS:n hoidossa. Toisessa tutkimuksessa (NCT02650999) tutkittiin pembrolitsumabia CD19+ lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet vastetta tisagenlekleuseelihoidosta tai tauti oli uusiutunut hoidon jälkeen.

Näin ollen tutkimusten NCT02030834 ja NCT01626495 lisäksi kuusi tutkimuksista oli sellaisia, jotka liittyivät Kymriah-hoitoon. Näistä kuudesta tutkimuksesta yksi oli JULIET-tutkimus ja toinen faasin 1 PORTIA-tutkimus, jossa tutkittiin tisagenlekleuseelin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa aikuisten uusiutuneessa tai hoitoresistentissä DLBCL:ssä. NCT02445222 oli pitkäaikainen seuranta-tutkimus, jossa seurattiin CART CD19 -hoidon turvallisuutta ja uusien maligniteettien ilmaantuvuutta hoidon saaneilla potilailla. Kaksi tutkimuksista (NCT02435849, NCT02228096) käsitteli tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoidossa. Yksi tutkimuksista (NCT02374333) oli faasin 1 pilottitutkimus, jossa tutkittiin Kymriah-hoidon turvallisuutta.

Haun perusteella JULIET- ja PORTIA-tutkimusten lisäksi menossa ei ole muita vähintään faasi 2:n kliinisiä tutkimuksia, joissa tutkittaisiin Kymriahin tehoa ja turvallisuutta aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen DLBCL:n hoidossa. Myyntiluvan haltijan toimittamassa aineistossa ei ilmennyt muita olennaisia meneillään olevia tutkimuksia (ks. liite 1).

3.2 Kymriahin vaikutuksiin liittyvät tulokset JULIET-tutkimuksessa

3.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

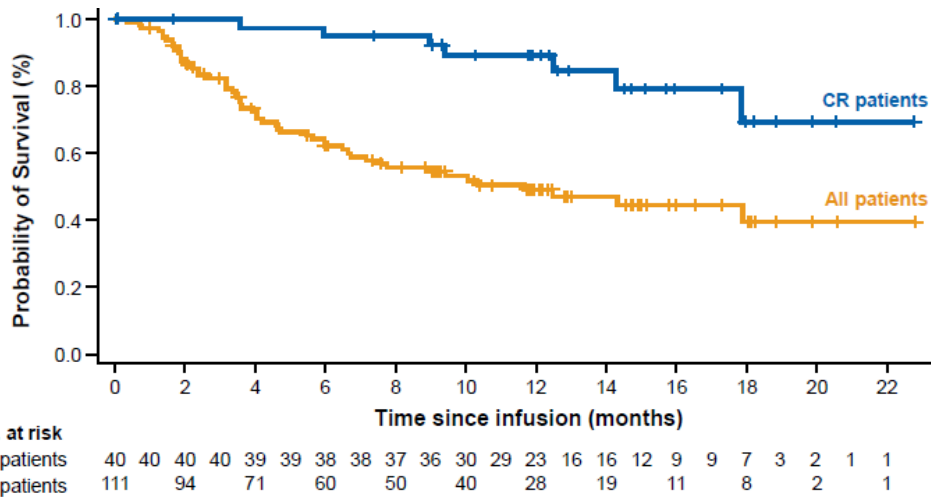
Kokonaiselossaoloajan mediaani kaikille infuusion saaneille potilaille (FAS) oli 11,7 kuukautta (Kymriah-EPAR 2018). Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu (kuvio 3). Kaikille tutkimukseen osallistuneille potilaille (ITT) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 8,2 kuukautta.

Kun infuusiosta oli kulunut 6 kuukautta, elossa oli 62 % FAS-populaation potilaista ja 56 % ITT-populaation potilaista (taulukko 2) (Kymriah-EPAR 2018). Kun infuusiosta oli kulunut 12 kuukautta, elossa oli 49 % FAS-populaation potilaista ja 40 % ITT-populaation potilaista.

Taulukko 2. *Elossaolo-osuus JULIET-tutkimuksessa infuusion saaneilla potilailla (FAS) ja tutkimukseen osallistuneilla potilailla (ITT). FAS:n tulokset on ilmoitettu infuusion saamisesta lähtien ja ITT:n tulokset tutkimukseen osallistumisesta lähtien. Lähde: Borchmann ym. 2018, Kymriah-EPAR 2018.*

Tulosmuuttuja	FAS N = 111	ITT N = 165
Seuranta-ajan mediaani, kk	13,9	-
Täydellinen vaste (CR), n	40	-
6 kk elossaolo-osuus, %	62,1	56,2
12 kk elossaolo-osuus, %	49,0	40,2
Kokonaiselossaoloajan mediaani, kk (95% LV)	11,7 (6,6-NE)	8,2 (5,8–11,7)

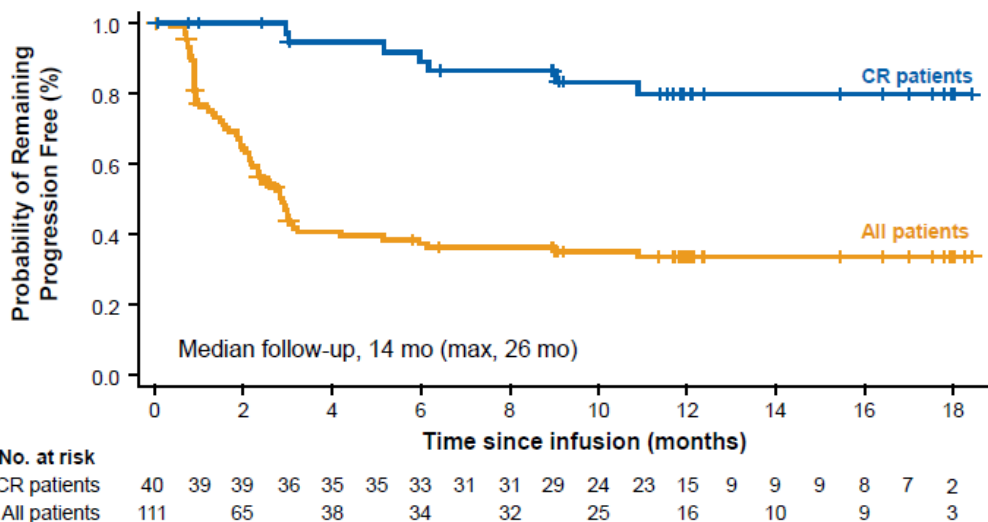
⁸ Clinicaltrials-haku tehty 23.10.2018 hakulausekkeella tisagenlecleucel OR CTL019 OR CTL-019 + recruiting, active not recruiting, phase 1,2,3,4, phase not applicable.



Kuvio 3. Kokonaiselossaoloaika (OS) JULIET-tutkimuksen kaikilla infuusion saaneilla potilailla (FAS) ja täydellisen vasteen saaneilla potilailla. Lähde: Borchmann ym. 2018.

3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

JULIET-tutkimuksessa PFS:n mediaani oli kaikilla infuusion saaneilla potilailla (FAS) 2,9 kuukautta infuusiosta (95 % LV 2,2–4,2) (Borchmann ym. 2018). Täydellisen vasteen saaneilla potilailla PFS:n mediaania ei ole saavutettu (kuvio 4). Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla (ITT) PFS:n mediaani oli 4,4 kuukautta (95 % LV 3,6–5,1) tutkimukseen osallistumisesta ja infuusion saaneilla 5,1 kk (95 % LV 4,4–5,8) (Kymriah-EPAR 2018).



Kuvio 4. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) JULIET-tutkimuksessa kaikilla infuusion saaneilla potilailla (FAS) ja täydellisen vasteen saaneilla potilailla. Lähde: Borchmann ym. 2018.

3.2.3 Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)

JULIET-tutkimuksen päätulosmuuttuja oli objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR), joka käsitti täydellisen ja osittaisen hoitovasteen ennen taudin uusiutumista tai uutta syöpähoitoa (Kymriah-EPAR 2018).

JULIET-tutkimuksessa sallittiin siltahoito ennen infuusiota. Tästä johtuen Kymriah-hoidon hoitovastetta koskevissa tuloksissa osin sekoittuvat siltahoidosta saatu vaste ja Kymriah-

infuusiosta saatu hoitovaste. Tässä yhteydessä esitetään sekä siltahoidolla saavutetut hoitovastetulokset että Kymriah-infuusion jälkeen ilmenneet hoitovastetulokset. Näistä jälkimmäisissä sekoittuvat siltahoidon ja Kymriah-hoidon tulokset, koska osalla potilaista on ollut osittainen tai täydellinen vaste infuusion hetkellä.

Hoitovaste siltahoidossa

JULIET-tutkimuksessa sallittu siltahoito sai aikaan hoitovasteen osalla potilaista. EAS-populaation potilaista 91 % sai siltahoitoa, ja heistä täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 24 % (taulukko 3).

Taulukko 3. Siltahoidosta saatu hoitovaste JULIET-tutkimuksessa ennen Kymriah-infuusiota. Lähde: Kymriah-EPAR 2018.

	EAS N = 93 n (%)	FAS N = 111 n (%)
Siltahoitoa saaneet potilaat	85 (91,4)	102 (91,9)
Siltahoidon hoitovaste (ORR)	20 (23,5) 95 % LV 15,0–34,0	21 (20,6) 95 % LV 13,2–29,7
Täydellinen vaste (CR)	7 (8,2)	7 (6,9)
Osittainen vaste (PR)	13 (15,3)	14 (13,7)

Hoitovaste Kymriah-infuusion jälkeen

Kaikista infuusion saaneista potilaista, joita oli seurattu vähintään 3 kuukautta (EAS), 52 % saavutti hoitovasteen ja kaikista tutkimukseen osallistuneista (ITT) 34 % (taulukko 4). Täydellisen vasteen saavutti 40 % potilaista EAS-populaatiossa ja 24 % ITT-populaatiossa, eli suurimmalla osalla vasteen saajista vaste oli täydellinen. Puolen vuoden kohdalla vasteosuus oli 33 % EAS-populaatiossa ja 21 % ITT-populaatiossa, eli osalla vasteen saavuttaneista potilaista tauti uusiutuu.

Osittaisen vasteen saaneista potilaista 54 %:lla (13/24) potilaista vaste muuttui osittaisesta vasteesta täydelliseksi vasteeksi. Näistä kahdella potilaalla vaste muuttui 9–12 kuukauden kuluessa alkuperäisen vasteen alkamisesta. Vasteen aikana kukaan potilaista ei edennyt kantasolusiirtoon (Borchmann ym. 2018).

Taulukko 4. Objektiiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR) JULIET-tutkimuksessa infuusion saaneilla potilailla, joita seurattu vähintään 3 kk (EAS) ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla (ITT). Lähde: Kymriah-EPAR 2018.

Tulosmuuttuja	EAS N = 93 n (%)	ITT N = 165 n (%)
Objektiiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)	48 (51,6)	56 (33,9)
Täydellinen vaste (CR)	37 (39,8)	40 (24,2)
Osittainen vaste (PR)	11 (11,8)	16 (9,7)
Vaste 3 kk kohdalla		
ORR	35 (37,6)	39 (23,6)
CR	30 (32,3)	33 (20,0)
Vaste 6 kk kohdalla		
ORR	30/92 ¹ (32,6)	34 (20,6)
CR	27/92 ¹ (29,3)	30 (18,2)

¹92 potilaalla seuranta-aika ollut ≥ 6 kk.

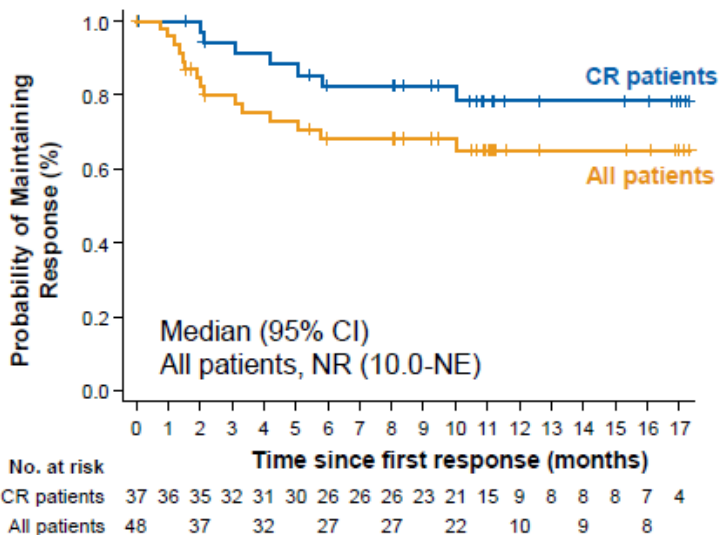
3.2.4 Vasteen kesto (DOR)

Vasteen kesto (Duration of response, DOR) määriteltiin niille potilaille, jotka saivat vasteen (52 %, n= 48). Vasteen kesto määritettiin aikana vasteen saavuttamisesta taudin uusiutumiseen tai siitä johtuvaan kuolemaan.

Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu potilailla, joita oli seurattu vähintään 3 kuukautta (EAS-populaatio) (taulukko 5). Vasteen saaneista potilaista 65 %:lla ja täydellisen vasteen saaneista 79 %:lla tauti ei ollut uusiutunut 12 kuukauden kohdalla (kuvio 5).

Taulukko 5. Vasteen kesto JULIET-tutkimuksessa vasteen saaneilla potilailla, joita infuusion saamisesta lähtien seurattu vähintään 3 kk (EAS). Lähde: Kymriah-EPAR 2018.

DOR	EAS N = 48
Mediaani, kk (95 % LV)	Ei saavutettu (10,0–NE)
Relapse free probability 6 kk, %	68,2
Relapse free probability 12 kk, %	65,1



Kuvio 5. Vasteen keston todennäköisyys JULIET-tutkimuksessa kaikilla vasteen saaneilla potilailla ja täydellisen vasteen saaneilla potilailla. Lähde: Borchmann ym. 2018.

3.2.5 Elämänlaatu

JULIET-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin sairausspesifillä FACT-Lym-mittarilla sekä SF-36-mittarilla. Elämänlaatumittaukset tehtiin 76:lta (94 %) pääanalyysikohortin potilaista lähtötilanteessa ja 34:ltä (42 %) kolmen kuukauden kohdalla. Näistä 34:stä potilaasta 29:llä oli saavutettu hoitovaste. Potilailla, joilla hoitovaste oli saavutettu, on havaittu pieni nousu elämänlaadussa (Kymriah-EPAR 2018, s. 99).

Tulokset kuvastavat lähinnä vain niiden potilaiden elämänlaatua, joilla hoitovaste on saavutettu. Koko potilasjoukon osalta niiden perusteella ei voida tehdä mitään päätelmiä hoidon vaikutuksista potilaiden elämänlaatuun.

3.3 Alaryhmäanalyysit

JULIET-tutkimuksen pääanalyysin hoitovasteeseen (ORR) liittyviä tuloksia on esitetty alaryhmissä, joihin lukeutui mm. iän ja sukupuolen sekä sairauden asteen ja hoitoon reagoimisen mukaiset alaryhmät.⁹ Alaryhmäanalyysien perusteella vaikutus hoitovasteeseen on johdonmukainen alaryhmästä riippumatta eli vaikutuksessa alaryhmien välillä ei ole osoitettavissa eroja.

JULIET-tutkimus on kooltaan pienehkö, ja yksihaarainen, eli siinä ei ole vertailuhoitoa. Tällaisen tutkimuksen alaryhmäanalyysiin liittyvään päättelyyn sisältyy huomattavaa epävarmuutta niiden tuloksista riippumatta. Tämän hetkisen tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista tehdä luotettavasti päätelmiä siitä, tulisiko hoito kohdentaa johonkin tiettyyn, käyttöaihetta suppeampaan potilasryhmään.

⁹ Ks. Kymriah-EPAR s. 98.

3.4 Epäsuora vertailu

3.4.1 Vertailu SCHOLAR-1-tutkimukseen

JULIET-tutkimuksen tuloksia verrattiin SCHOLAR-1-tutkimuksen tuloksiin standardihoidosta. SCHOLAR-1 on retrospektiivinen tutkimus, jossa yhdistettiin potilastason tietoja neljästä eri tietokannasta. Kaksi näistä tietokannoista (MDACC ja Mayo/lowa) oli potilaita hoitavien kliinisten keskusten tutkimusaineistoja. Kaksi muuta tietokantaa muodostui satunnaistettujen faasin 3 tutkimusten (CORAL ja LY.12) seurantatiedoista. SCHOLAR-tutkimuksen tutkimusväestöt ja tutkimuksen keskeiset tulokset on esitetty **liitteessä 3**.

Tässä arvioinnissa vertailtiin ensisijaisesti JULIET-tutkimuksen ITT-populaation (n=165) tuloksia SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysein tuloksiin. ITT-populaatiossa ovat mukana kaikki potilaat, joilta kerättiin T-soluja Kymriah-hoidon valmistamista varten eli myös sellaiset potilaat, jotka eivät lopulta saaneet varsinaista Kymriah-infuusiota. Tämän vertailun arvioitiin kuvastavan paremmin käytännön hoidon valintatilannetta. Kaikille potilaille, joille Kymriah-infuusiota suunnitellaan ja aloitetaan hoitoon leukafereseesi sekä esihoito, infuusiota ei voida lopulta toteuttaa, osin samoista syistä (esim. kuolema, taudin eteneminen, haittavaikutus) kuin JULIET-tutkimuksessa. Tulokset on esitetty myös vertaillen SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysein tuloksia Kymriah-infuusion saaneiden päivitettyyn tehoanalyytikohorttiin (n = 93). Tulokset perustuvat EPAR:issa esitettyihin lukuihin (Kymriah-EPAR 2018).

SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyssissa 26 % (95 % LV: 21–31%) potilaista sai hoitovasteen (ORR). Vastaavasti JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 165) hoitovasteen sai 34 % (95 % LV: 27–42 %). Kaikilla infuusion saaneilla JULIET-tutkimuksessa vasteosuus oli 52 % (95 % LV: 41–62 %).

Täydellisen hoitovasteen (CR) SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyssissa sai 7 % (95 % LV: 3–15 %). Vastaavasti JULIET-tutkimuksessa täydellisen hoitovasteen sai ITT-populaatiossa (n = 165) noin 24 % potilaista ja infuusion saaneista potilaista 40 %.

SCHOLAR-1-tutkimuksen kokonaiselossaoloajan mediaani oli 6,3 kuukautta. JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiossa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 8,2 kuukautta ja päiviteytyssä tehoanalyytikohortissa 11,7 kuukautta.

Riippumatta siitä, tarkastellaanko ITT-populaatiota tai infuusion saaneita, Kymriah-hoidolla on saavutettu selvästi enemmän täydellisiä hoitovasteita kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa, mikä kuvastaa aiemmillä hoidoilla tyypillisesti saavutettuja täydellisten vasteiden osuuksia. Kokonaisvasteosuudet puolestaan ovat melko lähellä toisiaan vertailtaessa JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiota ja SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyssia. Infuusion saaneilla kokonaisvasteosuudet ovat kuitenkin selvästi suuremmat. Vastaava ilmiö näkyy myös kokonaiselossaoloaikaan liittyvissä tuloksissa.

EPAR:issa on esitetty lisää erilaisia vertailuja JULIET-tutkimuksen ja SCHOLAR-1-tutkimuksen tai sen yksittäisten tutkimusten välillä (Kymriah-EPAR 2018).

3.4.2 Vertailu Yescarta-hoitoon

Yescarta-hoito on toinen CAR-T-hoito DLBCL:aan, joka on saanut myyntiluvan samanaikaisesti Kymriahiin kanssa. Näitä hoitoja ei ole verrattu keskenään tutkimuksissa. Lisäksi molempien valmisteiden päättökäytökset ovat yksihaaraisia tutkimuksia. Näin ollen myöskään niiden vaikutusten eroista ei voida laskea epäsuoraan vertailuun perustuvaa estimaattia. Edellisten ohella vertailua vaikeuttaa erilaiset hoitoprotokollat, erityisesti siltä osin, että Kymriah-hoidossa siltahoito oli osa hoitoprotokollaa, millä on vaikutusta Kymriah-infuusion saaneiden hoitotuloksiin.

Seuraavassa on kuvattu lyhyesti Yescarta-hoitoon liittyvä, myyntiluvan perustana oleva tutkimus ja esitetty sen päätulos sekä rinnastettu tulokset Kymriah-hoidon tuloksiin niiltä potilailta, jotka saivat CAR-T-infuusion. Tuloksista ei voi tehdä päätelmiä hoitojen keskinäisestä paremmuudesta.

ZUMA-1 tutkimus oli faasien 1–2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Yescarta-hoidon vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. Faasi 1:een rekrytoitiin yhteensä yhdeksän potilasta, joista 7 sai Yescarta-hoitoa. Faasi 2:een otettiin 111 potilasta, joilla oli hoitoon huonosti reagoiva tai ASCT:n jälkeen uusiutunut DLBCL, PMBCL tai TFL. CAR-T-solut valmistettiin 110 potilaalle, ja hoitoa sai lopulta 101 potilasta. ZUMA-1-tutkimuksessa ei sallittu siltahoitoja.

Tutkimuksessa määritettiin toissijaisena tulosmuuttujana ORR riippumattomasti määritellynä. ZUMA-1-tutkimuksessa Yescarta-hoidon ORR infuusion saaneilla potilailla oli 72 % ja täydellisiä vasteita oli 51 %. JULIET-tutkimuksessa Kymriah-hoidon ORR oli infuusion saaneilla potilailla 52 % ja täydellisiä vasteita oli 40 %.

3.4.3 Epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät

Vertailuhoitoaaran puuttuminen JULIET-tutkimuksesta vaikeuttaa oleellisesti Kymriah-hoidon vertailua standardihoitoon tai Yescarta-hoitoon. Tuloksia voidaan sinänsä esittää rinnakkain muiden standardihoitoon ja Yescarta-hoidon kanssa, mutta tällaisen kuvailevan vertailun tulos on erittäin epäluotettava, koska satunnaistettuun tutkimusasetelmaan perustuva tieto puuttuu kokonaan. Erityisenä ongelmana on, että verrattavien potilasjoukkojen prognoosi ei välttämättä ole samanlainen, eikä prognoosin yhtäläisyydestä voida varmistua ilman satunnaistamista.

Kymriah-hoitoa on edellä verrattu standardihoitoon, johon liittyvät tulokset ovat peräisin SCHOLAR-1-tutkimuksesta. Kymriah:ia verrattiin myyntilupa-vaiheessa myös CORAL-tutkimukseen (sisältyy SCHOLAR-1-tutkimukseen), jossa vaste-osuudet ovat hieman korkeampia kuin SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyseissä. Tähän verrattuna Kymriah-hoidon tulokset vaikuttavat hieman vaatimattomammilta kuin SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyyseihin verrattuna. Erityisesti ITT-populaatiossa saavutetut hoitovasteeseen liittyvät tulokset ovat käytännössä samanlaisia kuin CORAL-tutkimuksessa.

Standardihoitoon liittyvissä epäsuorissa vertailuissa on niin paljon epävarmuustekijöitä, että analyysistä riippumatta, käytännössä ainoa asia joka voidaan melko luotettavasti todeta, on, että Kymriah-hoidolla (siltahoidon jälkeen) saavutetaan todennäköisesti enemmän täydellisiä hoitovasteita kuin muilla käytettävissä olevilla standardihoitokeinoilla. Eron täsmällisestä suuruudesta ei voida kuitenkaan esittää luotettavaa arviota.

Yescarta-hoitoon vertaamiseen pätee paljolti samat rajoitteet kuin standardihoitoon vertaamiseen. Vertailuhoitoaarojen puuttumisen vuoksi arviota hoitovaikutusten eroista Yescarta- ja Kymriah-hoitojen välillä ei ole mahdollista antaa. Tutkimuksissa havaitut erilaiset hoitovasteet voivat olla seurausta erilaisista potilasryhmistä tai koeasetelmien eroista. Yescarta-hoitoa käsittelevässä ZUMA-1-tutkimuksessa siltahoitoja ei annettu, kun taas JULIET-tutkimuksessa lähes kaikki potilaat saivat siltahoidon. Lisäksi JULIET- ja ZUMA-1-tutkimuksissa vastetta arvioitiin eri kriteereillä.

3.5 Turvallisuus

3.5.1 JULIET-tutkimuksen tulokset

JULIET-tutkimuksessa Kymriah-hoitoa sai yhteensä 111 potilasta. Tutkimuksen päivitettyyn analyysiin (n = 111) mennessä kaikki paitsi yksi potilas saivat haittatapahtuman. Potilas, jo-

ka ei saanut haittatapahtumaa, sai infuusion analyysin tiedonkeruupäivänä. Valmisteyhteenvedon mukaan vaikeita ja hengenvaarallisia (aste 3/4) haittavaikutuksia ilmeni 89 %:lla potilaista. Vakavia haittavaikutuksia (SAE)¹⁰ sai 65 % potilaista ja 47 %:lla potilaista vakavan haitan katsottiin olleen hoitoon liittyvä.

Yleisimmät haitat olivat sytokiinioireyhtymä, määrittämättömän patogeenin aiheuttama infektio, kuume ja ripuli (**taulukko 6**). Myös vaikea-asteisista (aste 3–4) haitoista yleisimmät olivat määrittämättömän patogeenin aiheuttama infektio ja sytokiinioireyhtymä. Muita yleisiä vakavia haittoja olivat kuumeinen neutropenia, hypofosfatemia ja enkefalopatia. Kymriahoittoa saaneista potilaista yhteensä 50 kuoli. Näistä kuolemista 45 johtui taudin etenemisestä. Viisi kuolemaa johtui muusta, ei Kymriah-infuusion liittyneestä, syystä.

Sytokiinioireyhtymä ilmeni 58 %:lla potilaista, joista 22 %:lla tila oli vähintään astetta 3. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli kolme vuorokautta ja vaihteluväli 1–9 vuorokautta. Sytokiinioireyhtymän varalta kutakin potilasta kohti on varattava vähintään neljä annosta tosiliitsumabia.

Neurologisia haittoja esiintyi 21 %:lla potilaista kahdeksan viikon kuluessa Kymriah-infusiosta. Neurologisia haittoja saaneista potilaista 57 % (12/21) sai monia neurologisia haittatapahtumia. Asteen 3 ja 4 haittoja esiintyi 12 %:lla potilaista. Yleisimmät raportoidut neurologiset haitat olivat sekavuustila (8 %), enkefalopatia (6 %) ja dysfagia (4 %). Mediaaniaika neurologisten tapahtumien ilmaantumiseen oli seitsemän vuorokautta ja mediaaniaika tapahtumista toipumiseen 12 vuorokautta.

Yleisimpiä asteen 3 ja 4 hematologisia laboratorioarvojen poikkeavuuksia olivat lymfosyyttiarvon lasku 95 %:lla, neutrofiiliarvon lasku 81 %:lla, valkosoluarvon lasku 77 %:lla, hemoglobiiniarvon lasku 59 %:lla ja trombosyyttiarvon lasku 55 %:lla potilaista. Monet näistä poikkeavuuksista eivät korjaantuneet 28 päivän kuluessa.

Sytokiinioireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden haittavaikutusten takia potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin kymmenen vuorokauden ajan kvalifioidussa terveydenhuollon yksikössä. Lisäksi potilasta on ohjeistettava pysymään kvalifioidun hoitopaikan läheisyydessä ainakin neljän viikon ajan infuusion jälkeen.

Taulukko 6. JULIET-tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 %:lla potilaista (Kymriah-EPAR 2018).

Haittavaikutus	Kaikki potilaat N = 111	
	Kaikki asteet, %	Aste 3–4, %
Infektiot, määrittämätön patogeeni	44	24
Sytokiinioireyhtymä	58	22
Kuumeinen neutropenia	16	15
Hypofosfatemia	17	14
Enkefalopatia	16	12
Hypotensio	26	9
Hypokalemia	23	8
Bakteeri-infektiot	10	7
Uupumus	26	6
Hengenahdistus	21	6
Akuutti munuaisvaurio	17	6
Kuume	35	5
Sieni-infektiot	10	5
Hypogammaglobulinemia	15	4
Ruokahalun heikkeneminen	12	4
Takykardia	14	3

¹⁰ SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Kipu	14	3
Turvotus	23	2
Heitehuimaus	12	2
Ripuli	32	1
Pahoinvointi	29	1
Päänsärky	23	1
Ummetus	16	1
Ahdistuneisuus	11	1
Yskä	18	-
Hypomagnesemia	17	-
Vilunväristykset	13	-
Nivelkipu	10	-

JULIET-tutkimuksessa erityisseurantaa vaativia haittatapahtumia (AESI, Adverse Events of Special Interest) olivat sytokiinioireyhtymä, infektiot, neurologiset tapahtumat, tuumori-lyysoireyhtymä, hypogammaglobulinemia, kuumeinen neutropenia ja hematopoeettiset sytopeniat. **Taulukossa 7** on kuvattu tarkemmin näitä haittatapahtumia kahdeksan viikon kuluessa Kymriah-infusiosta,

Taulukko 7. Erityisseurantaa vaativien haittatapahtumien esiintyminen 8 viikon kuluessa infusiosta. Lähde: Borchmann ym. 2018.

AESI ¹ 8 vk:n kuluessa infusiosta	Potilaat N = 111	
	Kaikki asteet, (%)	Aste 3–4 (%)
Sytokiinioireyhtymä	58	22
Neurologiset tapahtumat	21	12
Pitkittyneet sytopeniat (päivänä 28)	44	32
Infektiot	34	20
Kuumeinen neutropenia	15	15

¹ Erityisseurantaa vaativat haittatapahtumat (Adverse Events of Special Interest).

3.5.2 Rekisteritiedot: Kansainvälinen ADRreports-tietokanta

EU ylläpitää tietokantaa, jonne kootaan ilmoituksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista (www.adrreports.eu). Tietokanta on tarkoitettu ensisijaisesti Euroopan lääkeviraston sidosryhmien käyttöön, eikä sinne koottujen haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ole varmennettu.

Kymriah on saanut myyntiluvan Yhdysvalloissa elokuussa 2017 ja Euroopassa elokuussa 2018. Tietokantaan oli lokakuuhun 2018 mennessä ilmoitettu 98 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen Kymriahin haittavaikutuksia. Erilaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 333 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Tietokannassa olleita haittavaikutuksia ei ollut mahdollista kohdentaa indikaation mukaan. Yleisimmin raportoituja haittoja olivat yleisoireet ja pistoskohdan reaktiot (56 ilmoitusta), immunijärjestelmään liittyvät haitat (55), hermostoon liittyvät haitat (35), veri- ja imukudokseen liittyvät haitat (28) sekä verisuoniin liittyvät haitat (25). Kuolemia raportoitiin 18 kappaletta.

3.6 Lisätiedon kerääminen

CAR-T-hoitoihin liittyvästä lisätiedon keräämisestä on sovittu kansainvälisellä tasolla. Euroopan lääkeviraston järjestämässä kokouksessa sovittiin tietojen keruun periaatteista, mm. siitä, mitä tietoja kerätään ja miten tietojen yhdistäminen olisi mahdollista. (EMA Workshop 2018) Lisätiedon keruuta on käsitelty tarkemmin **liitteessä 4**.

3.7 Pohdinta

Hoidon vaikutukset

Kymriah-hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu satunnaistetussa koeasetelmassa, jossa olisi mukana vertailuhoito. Juliet-tutkimus on yksihaarainen, joten sen perusteella ei voi tehdä päätelmiä Kymriah-hoidon suhteellisen vaikutuksen suuruudesta standardihoitoon verrattuna. Vertailtaessa JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiota ja SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysia kokonaisvasteosuudet ovat melko lähellä toisiaan. Infuusion saaneilla kokonaisvasteosuudet ja erityisesti täydellisten vasteiden osuus ovat kuitenkin selvästi suuremmat kuin standardihoidon saaneilla. Näin ollen Kymriah-hoidon voi melko luotettavasti olettaa tuottavan selvästi enemmän täydellisiä vasteita kuin standardihoidon. Muiden tulosten tai hoitovaihtelujen eron suuruuden osalta ei voi kuitenkaan esittää luotettavaa arviota Kymriah-hoidon vaikutuksesta standardihoitoon verrattuna. Alaryhmäanalyysien perusteella ei ole oletettavissa, että hoidon vaikutus olisi erilainen jossain potilasryhmässä.

Tulosten tulkintaa rajoittavat tekijät

Tutkimusnäyttö Kymriah-hoidon vaikutuksista ja turvallisuudesta rajautuu hyväkuntoisiin (ECOG 0-1) ja pääasiassa alle 65-vuotiaisiin potilaisiin. JULIET-tutkimuksen potilaista 29 % oli vähintään 65-vuotiaita. Tutkimuksessa ei ollut mukana yli 76-vuotiaita potilaita (Kymriah-EPAR 2018). Suomessa DLBCL-diagnoosin saavista potilaista 67 % on 65 vuotta täyttäneitä (Suomen syöpärekisteri 2018). Lisäksi JULIET-tutkimuksen pääanalyysissä mediaaniaika tutkimuksen alusta infuusion saamiseen oli 54 päivää (vaihteluväli 30–357 päivää). Tämä pitkittynyt aika saattoi vaikuttaa siihen, että iso osa potentiaalisesti (noin 30 %) heikon ennusteen omaavista potilaista ei saanut infuusiota, mikä mahdollisesti paransi infuusion saaneen potilaspopulaation ennustetta. Toisaalta tämä viive on voinut johtaa myös heikompaan ennusteeseen osalla potilaista. Myyntiluvan haltijan mukaan pitkittynyt aika infuusion saamisessa on osittain voinut johtua JULIET-tutkimuksen aikana ilmenneistä valmistusongelmista, joiden odotetaan poistuvan kaupallisen käytön myötä.

Kymriah-hoidon itsenäistä vaikutusta hoitotuloksiin ei JULIET-tutkimuksen perusteella tiedetä. Tämä johtuu ennen infuusiota toteutetusta siltahoidosta, minkä seurauksena osalla potilaista oli osittainen tai täydellinen vaste jo siinä vaiheessa, kun Kymriah infusoitiin. Tämä tekee tuloksista ja erityisesti hoitovasteeseen liittyvistä tuloksista sellaisia, missä Kymriah-hoidon ja siltahoidon vaikutukset sekoittuvat. Näin ollen, yksihaarainen JULIET-tutkimus ei ole täysin validi Kymriah-hoidon itsenäisen vaikutuksen mittaamiseen. Tutkimusasetelmaan liittyvät seikat ovat olleet ongelmallisia myös myyntilupakäsittelyssä, minkä vuoksi osa jäsenmaista vastusti myyntiluvan myöntämistä Kymriah:lle DLBCL-käyttöaiheessa (Kymriah-EPAR 2018).

Vertailu Yescarta-hoitoon

Toisesta samanaikaisesti markkinoille tulleesta CAR-T-hoidosta (Yescarta) puuttuu myös vertaileva tutkimusnäyttö satunnaistetusta tutkimuksesta. Koska saatavilla on vain yksihaaraisia tutkimuksia, CAR-T-hoitojen keskinäisestä paremmuudesta ei voi esittää päätelmiä. Tutkimuksissa havaitut erilaiset hoitovasteet voivat olla seurausta lääkehoidon lisäksi myös erilaisista potilasryhmistä tai koeasetelmien eroista. Yescarta-hoitoa käsittelevässä ZUMA-1-tutkimuksessa siltahoitoja ei annettu, kun taas JULIET-tutkimuksessa lähes kaikki potilaat saivat siltahoidon. Lisäksi JULIET- ja ZUMA-1-tutkimuksissa vastetta arvioitiin eri kriteereillä.

Huomiota kiinnittää myös se, että Kymriah-hoidossa valmisteyhteenvedon mukainen ja tutkimuksessa käytetty lymfosyyttejä vähentävä esihoido (fludarabiini 25 mg/m²/vrk, syklofosfamidi 250 mg/m²/vrk) on jonkin verran kevyempi kuin Yescarta-hoidossa (fludarabiini 30 mg/m²/vrk, syklofosfamidi 500 mg/m²/vrk). Lymfosyyttejä vähentävällä esihoidolla on esitetty olevan yhteys CAR-T-solujen toimintaa tukevien sytokiinin määrään (Gattinoni ym. 2005, Klebanoff ym. 2005) ja siten lääkkeen tehoon (Lowe ym. 2018).

Kuten edellä todettiin, näiden kahden CAR-T-hoidon validi vertailu ei ole mahdollista. Tällä hetkellä tutkimusnäyttöä ajatellen Yescarta-hoidon tutkimustulokset ovat kuitenkin yksiselitteisemmin tulkittavissa kuin Kymriah-hoidon tulokset, ja mahdollistavat selkeämpien päätelmien tekemisen hoidon itsenäisestä vaikutuksesta hoitotuloksiin.

Haittavaikutukset ja muut tekijät

Kymriah-hoitoon liittyy vakavia ja joissakin tapauksissa mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia. Erityisesti sytokiinioireyhtymä ja neurologiset haitat ovat sellaisia, jotka

vaativat infuusion jälkeen päivittäistä seuranta kymmenen vuorokauden ajan ja pysyttelemistä hoitoa antavan yksikön läheisyydessä neljän viikon ajan. Jälkimmäinen seikka voi vaatia osalla potilaista erityisjärjestelyjä asumiseen liittyen. Lisäksi on huomattava, että kyseessä on täysin uudenlainen hoitomuoto, jonka haittavaikutuksia ei tunneta pitkällä aikavälillä.

Myyntilupaan liitetyn ehdon mukaan Kymriah-hoitoa voi antaa vain kvalifioituissa keskuksissa. Mikäli hoito Suomessa otetaan käyttöön, niin hoito keskitetään mahdollisesti vain yhteen tai kahteen keskukseen. Toistaiseksi on vielä epäselvää miten potilaiden hoito ja seuranta käytännössä järjestettäisiin.

4 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS

Potilaskohtaiset hoidon kustannukset ja budjettivaikutus on laskettu Fimean toimesta. Laskelmassa on hyödynnetty joitakin myyntiluvan haltija toimittamia yksittäisiä tietoja kuten Kymriah-valmisteen hintaa.

Kymriah-hoidon kustannuksia verrataan Yescarta-hoitoon ja standardihoitoon. Standardihoidolla tarkoitetaan tässä yhteydessä solunsalpaajahoidoa (DHAP¹¹, ICE¹² tai GDP¹³), jonka lisäksi osa potilaista saa myös rituksimabia.

Kustannukset on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 170,3 cm, paino 80,4 kg ja ihon pinta-ala 1,95 m². Pituus- ja painotiedot on muodostettu FinTerveys 2017 -tutkimuksen (Koponen ym. 2018) aineiston perusteella siten, että vähintään 30-vuotiaiden miesten ja naisten keskimääräisiä mittoja painotettiin non-Hodgkin-lymfooman ilmaantuvuuden sukupuolijakaumalla¹⁴. Ihon pinta-ala on laskettu Mostellerin (1987) kaavalla. Potilaan paino tai pinta-ala eivät vaikuta Kymriah-valmisteen annosmäärään tai kustannuksiin.

Lääkekustannukset on laskettu ja kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja edullisimman pakkausyhdistelmän mukaan. Laskimoon annosteltaville lääkkeille käytettiin tukkumyyntihintaa ja suun kautta tai ihon alle annosteltaville lääkkeille verotonta vähittäismyyntihintaa. Laskelmassa oletettiin, että ylijäävää osuutta annospakkauksesta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa ei huomioitu.

Lääkekustannusten lisäksi laskelmassa on huomioitu annostelukustannukset sekä muut hoitoon liittyvät suorat kustannukset kuten Kymriah-hoidon hoitoprotokollaan kuuluva 10 päivän pituinen sairaalaseuranta infuusion jälkeen. Epäsuoria kustannuksia kuten mahdollisia asumisjärjestelyihin tai matkustamiseen liittyviä kustannuksia ei huomioitu. Haittavaikutuksista vain vakavalle sytokiinoreyhtymälle (CRS) laskettiin erilliset kustannukset.

4.1 Kymriah-hoidon kustannukset

Yhden potilaan Kymriah-hoidon lääkekustannukset ovat 320 000 euroa. Tämän lisäksi hoidon toteuttamiseen liittyy keskimäärin noin 12 000 euroa muita välittömiä kustannuksia. Lääkevalmisteen osuus on 96 % välittömistä kokonaiskustannuksista (**taulukko 8**). Potilaan paino tai muut ominaisuudet eivät vaikuta lääkevalmisteen hintaan.

¹¹ DHAP: sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni.

¹² ICE: ifosfamidi + karboplatiini + etoposidi.

¹³ GDP: gemsitabiini + deksametasoni + sisplatiini.

¹⁴ Potilaista, joilla todettiin aggressiivinen non-Hodgkin-lymfooma (C83.3) vuonna 2015, 54 % oli miehiä ja 46 % naisia (Suomen Syöpärekisteri 2018).

Taulukko 8. Kymriah-hoidon keskimääräiset kustannukset potilasta kohden.

Kustannuserä	Keskimääräinen kustannus/potilas	Selite
Leukafereesi	1 408 €	HUS:n palveluhinnaston (2018) mukainen hinta leukafereesille (C118: WW402).
Kymriah-lääkekustannus	320 000 €	Myyntiiluvan haltijan ilmoittama julkinen tukkumyyntihinta.
Lymfosyyttejä vähentävä esihoido	1 179 €	Kustannukseen sisältyy lymfosyyttejä vähentävän esihoidon lääke- ja annostelukustannukset. Esihoitoa annostellaan kolmena päivänä siten, että se päättyy 2–14 päivää ennen Kymriah-infuusion antamista (Kymriah-valmisteyhteenveto 2018). <ul style="list-style-type: none"> • fludarabiini 44 €/pvä (25 mg/m²) • syklofosfamidi 28 €/pvä (250 mg/m²) • annostelu 322 €/pvä¹ Huom! Esihoito voidaan toteuttaa myös bendamustiinilla jos potilaalla on aiemmin ollut asteen 4 hemorraginen kystiitti syklofosfamidihoidon yhteydessä tai hän on äskettäin osoittautunut resisteniksi syklofosfamidipohjaiselle hoidolle.
Kymriah-hoidon antamisen ja seuranta	6 448 €	Kustannus muodostuu Kymriah-infuusiota seuraavan 10 päivän sairaalahoidosta (645 €/pvä) ²⁵ . Kymriah-valmisteyhteenvedon mukaan potilaan vointia on seurattava päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisten haittavaikutusten vuoksi.
Sytokiinioireyhtymän (CRS) hoito	3 086 €	Haittavaikutusten hoidon kustannusten oletetaan pääasiassa sisältyvän edellä mainittuun 10 sairaalahoitopäivän kustannuksiin. Erillinen kustannus laskettiin ainoastaan vakavalle (grade 3 tai 4) sytokiinioireyhtymälle. Edellä mainitun 10 sairaalahoitopäivän lisäksi vakavan sytokiinioireyhtymän hoitokustannus muodostuu seuraavista yksikkökustannuksista: <ul style="list-style-type: none"> • 4 annosta³ tosilitsumabia (1 114 €/annos) ja • 3 tehohoitopäivää (2 331 €/pvä)⁴ ja • 4 sairaalahoitopäivää syöpätautien vuodeosastolla (645 €/pvä)². Potilaskohtaiset kustannukset ovat yhteensä 14 026 €. Kun tämä suhteutetaan vakavan CRS:n ilmaantuvuuteen JULIET-tutkimuksessa (22 %), CRS:n hoidon keskimääräiset kustannukset potilasta kohden ovat 3 086 €.
Yhteensä	332 121 €	-

¹ Avohoitokäynnin annostelukustannuksena käytettiin yliopistosairaalan syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2018) muunnettiin vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa.

² Sairaalahoitopäivän kustannuksena käytettiin yliopistosairaalan syöpätautien vuodeosastohoitopäivän yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2018) muunnettiin vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa.

³ Kymriah-valmisteyhteenvedon mukaan hoitoa antavassa sairaalassa tulee olla potilasta kohden käytettävissä vähintään 4 annosta tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän varalta.

⁴ Tehohoitopäivän kustannuksena käytettiin tehohoitopäivän keskimääräistä yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2018) muunnettiin vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa.

⁵ Mikäli potilas käy päivittäin seurannassa kotoa käsin, seurannan vuorokausihinta on jonkin verran pienempi.

4.2 Yescarta-hoidon kustannukset

Yescarta-hoidon hintaa Suomessa ei ole julkistettu. Ruotsissa julkistettu (TLV 2018) Yescartan listahinta on 3 381 046 kruunua eli noin 330 000 euroa.¹⁵ Vertailua varten Yescarta-hoidon muut kustannukset on laskettu vastaavasti kuin Kymriah-hoidon kustannukset (ks. **taulukko 8**), ja niitä kuvataan tarkemmin erillisessä arviointiraportissa. Lääkkeen hinnan lisäksi Yescarta-hoidosta syntyy muita kustannuksia noin 11 000 euroa. Näihin arvioihin perustuen Yescarta-hoidon ja Kymriah-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa.

4.3 Standardihoidon kustannukset

Solunsalpaajahoido ja rituksimabi

Standardihoidossa yhden potilaan lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 15 000 euroa (**taulukko 9**).

Budjettivaikutuslaskelmassa Kymriah-hoidon kustannuksia verrataan niin sanottuun standardihoitoon. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan hoitokäytännöt vaihtelevat Suomessa jonkin verran sairaaloiden välillä, mutta yleisimmin käytettyjä solunsalpaajayhdistelmiä ovat DHAP, ICE ja GDP. Laskelmassa oletetaan, että käyttö jakautuu tasan näiden kolmen vaihtoehdon kesken. Lisäksi oletetaan kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen perustuen,

¹⁵ valtuuttamuunnos tehty 16.11.2018 kurssilla 1 euro = 10,266 kruunua.

että 50 % standardihoitoaaran potilaista saa solunsalpaajyhdistelmän rinnalla rituksimabia.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan lähes kaikki potilaat saavat valkosolukasvutekijää, joten jokaiseen hoitosykliin laskettiin mukaan yksi annos lipegfilgrastiimia (6 mg s.c., 852 euroa/annos). Muiden tukihoitojen tai haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu, koska niistä ei ole tarkkaa tietoa ja ne ovat oletettavasti vähäiset suhteessa CAR-T-hoidon kustannuksiin.

Vertailuhoidon keskimääräiseksi kestoksi on arvioitu neljä hoitosykliä, mikä tarkoittaa noin kolme kuukautta, kun syklin pituus on 21 päivää. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan hoidon suositeltu kesto kolmannessa tai myöhemmässä hoitolinjassa on 6–8 kuukautta. Tutkimustiedon valossa on kuitenkin todennäköistä, että suurella osalla potilaista hoito keskeytyy taudin etenemisen tai muiden syiden vuoksi. Siksi laskelmassa oletettiin, että keskimääräinen hoidon kesto on suositeltua lyhyempi, neljä hoitosykliä.

Taulukko 9. Standardihoidon keskimääräiset kustannukset potilasta kohden.

Lääke-yhdistelmä (käyttöosuus)	Lääkeaineet	Lääkekustannukset	Annostelukustannukset ³	Yhteensä
DHAP (33 %)	deksametasoni sisplatiini sytarabiini	509 €	7 738 €	8 247 €
GDP (33 %)	gemsitabiini deksametasoni sisplatiini	504 €	3 866 €	4 370 €
ICE (33 %)	etoposidi karboplatiini ifosfamidi mesna ¹	3 840 €	7 738 €	11 578 €
Rituksimabi ² (50 %)	rituksimabi	7 105 €	0 €	7 105 €
Lipegfilgrastiimi (100 %)	lipegfilgrastiimi	3 409 €	0 €	3 409 €
Käyttöosuuksilla painotettu keskiarvo standardihoidon lääke- ja annostelukustannuksista				14 946 €

¹ICE-hoidossa huomioitiin solunsalpaajien lisäksi mesnan lääkekustannukset, koska sitä käytetään kiinteänä osana ifosfamidi-hoitoa, haittavaikutusten ehkäisyyn (ifosfamidi-valmisteyhteenveto). Muiden mahdollisten oheislääkkeiden kuten pahoinvointilääkkeiden tai valkosolukasvutekijöiden kustannuksia ei huomioitu minkään solunsalpaajyhdistelmän osalta. Myöskään haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu.

²Laskelmassa oletetaan, että puolet potilaista saa rituksimabia solunsalpaajyhdistelmän lisäksi. Rituksimabille ei tule erillisiä annostelukustannuksia koska lääke annostellaan yhdessä solunsalpaajien kanssa.

³Annostelukustannuksena käytettiin samoja sairaalahoitopäivän ja avohoitokäynnin kustannuksia kuin Kymriah-hoidon yhteydessä (taulukko 8). DHAP- ja ICE-hoitojen annostelukustannukseksi laskettiin kolme sairaalahoitopäivää jokaista hoitosykliä kohden. GDP-hoidon annostelukustannukset ovat pienemmät, koska annosteluun tarvitaan laskelman mukaan jokaista hoitosykliä kohden vain yksi sairaalahoitopäivä (syklin 1. päivä) sekä yksi avohoitokäynti (gemsitabiinin annostelu päivänä 8). Deksametasoni annostellaan suun kautta (DHAP- ja GDP-hoidoissa hoitosyklin päivinä 1–4).

Allogeeninen kantasolusiirto

Pieni osa potilaista voi saada kolmannen tai myöhemmän linjan hoitona allogeenisen kantasolusiirron. Kantasolusiirron hinnassa voi olla suurta potilaskohtaista vaihtelua, mutta eri lähteiden perusteella se asettunee suuruusluokkaan 60 000–100 000 euroa/potilas (Kapiainen ym. 2014, TLV 2018, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin palveluhinnasto 2018). Keskimääräinen potilaskohtainen kustannus on huomattavasti pienempi, kun siirteen saa vain pieni osa standardihoitoaaran potilaista. Toisaalta on mahdollista, että yksittäiset potilaat saavat allogeenisen kantasolusiirron myös Kymriah-hoidon jälkeen, jos tauti uusiutuu. Tällöin voidaan ajatella, että tämä kompensoisi kantasolusiirron osuutta Kymriah-hoidon budjetivaikutuksessa. Siksi allogeenisen kantasolusiirron kustannuksia ei huomioitu budjetivaikutuslaskelmassa.

4.4 Kymriah-hoidon budjetivaikutus

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuvat saamaan CAR-T-hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa (DLBCL). Potilasmäärää havainnollistava kuvio on esitetty liitteessä 5. Oletuksena on, että tämä potilasmäärä saavutetaan vähitellen, muutaman vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Alkuvaiheessa potilasmäärä on todennäköisesti edellä esitettyä pienempi.

Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi Kymriah-hoidon, kustannukset ovat noin 13,3 miljoonaa euroa vuodessa. Vastaavan potilasmäärän hoitaminen standardihoidolla maksaisi noin

598 000 euroa, eli Kymriah-hoidon vuosittaiset lisäkustannukset olisivat noin 12,7 miljoonaa euroa. Mikäli 40 potilasta saisi toista myyntiluvan saanutta CAR-T-hoitoa, Yescartaa, vuosittaiset lisäkustannukset olisivat arviolta samaa suuruusluokkaa edellyttäen, että hinta Suomessa vastaa Ruotsin hintaa. Käytännössä noin 13 miljoonan euron budjettivaikutus jakautuisi Kymriahin ja Yescartan kesken sekä mahdollisten muiden markkinoille lähivuosina tulevien CAR-T-valmisteiden kesken.

4.5 Pohdinta

Kymriah-hoidon lääkekustannukset ovat huomattavan korkeat, ilman sairaalakohtaista alennusta 320 000 euroa eli 96 % hoidon kokonaiskustannuksista. Laskelmassa ei huomioitu kaikkia mahdollisia kustannuksia, mutta todennäköisesti niiden osuus on pieni suhteessa lääkekustannuksiin. Sinänsä hoidon käyttöönotosta aiheutuu erinäisiä organisatorisia vaikutuksia sekä kustannuksia. Myöskään näitä ei ole huomioitu laskelmissa.

Laskelmassa ei huomioitu muita terveydenhuollon resurssien käyttöön kuten potilaan seurantaan tai saattohoitoon liittyviä kustannuksia. Lisäksi epäsuoria kustannuksia voi syntyä esimerkiksi siitä, jos yli kahden tunnin matkan päässä asuva potilas joutuu haittavaikutusriskin vuoksi pysyttelemään hoitoa antavan sairaalan läheisyydessä neljän viikon ajan infuusion jälkeen. Vähäisiä kustannuksia (esim. taksikustannukset) voi syntyä myös siitä, että neurologisten haittavaikutusten riskin vuoksi potilaan suositellaan välttävän autolla ajamista kahdeksan viikon ajan infuusion jälkeen (Kymriah-valmisteyhteenvedo 2018).

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu standardihoidossa lainkaan ja Kymriah-hoidossa ainoastaan vakavan sytokiinioreyhtymän (CRS) osalta. Nämä kustannukset ovat kuitenkin pieniä suhteessa Kymriah-hoidon lääkekustannuksiin. Myös neurologisten haittavaikutusten hoidosta syntyy huomattavia kustannuksia, joita ei ollut mahdollista huomioida. Neurologiset haittavaikutukset voivat olla vaikeita tai henkeä uhkaavia ja niitä voi ilmaantua sytokiinioreyhtymän aikana, sen korjaututtua tai sytokiinioreyhtymästä riippumatta (Kymriah-valmisteyhteenvedo 2018).

Laskelmassa ei huomioitu mahdollisten seuraavien hoitojen kustannuksia, jos hoitovastetta ei saavuteta tai tauti uusiutuu. Esimerkiksi allogeenisen kantasolusiirron kustannukset vertailuhoitona tai Yescarta-haarassa myöhemmän linjan hoitona jätettiin laskelman ulkopuolelle. Kantasolusiirto tulee kyseeseen vain hyvin harvalla potilaalla, mistä johtuen tämän keskimääräinen kustannus budjettivaikutuslaskelmassa jäisi pieneksi, suuresta yksikkökustannuksesta huolimatta. Lisäksi kantasolusiirto näissä harvoissa tapauksissa saatettaisiin tehdä joko vaihtoehtona Yescarta-hoidolle tai tällaisen jälkeen. Tällöin allogeenisen siirron kustannus ei näy täysimääräisesti hoitovaihtoehtojen kustannusten erotuksessa ja siten budjettivaikutuksessa.

Mikäli Kymriah-hoito otetaan käyttöön arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa, 40 potilaan hoitaminen vuosittain aiheuttaisi noin 13 miljoonan euron budjettivaikutuksen standardihoitoon verrattuna. Budjettivaikutus jakautuisi todennäköisesti Kymriahin ja Yescartan sekä mahdollisesti muiden lähivuosina markkinoille tulevien CAR-T-valmisteiden kesken. Mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja siihen kuluisi arviolta muutamia vuosia. Lisäksi potilasmäärään voi vaikuttaa kansainvälinen faasin II kohorttitutkimus, johon odotetaan rekrytoitavan suomesta kymmenen potilasta lähivuosina (EU Clinical Trial Register 2017-000106-38). Tutkimuksessa selvitetään kolmannen CAR-T-valmisteen, JCAR017:n, tehoa ja turvallisuutta aikuisilla potilailla, joilla on aggressiivinen non-Hodgkinin B-solulyymfooma. Mikäli osa suomalaisista DLBCL-potilaista saa CAR-T-hoitoa tämän tutkimuksen puitteissa, budjettivaikutus on ensimmäisten vuosien aikana edellä arvioitua pienempi.

5 KUSTANNUS- VAIKUTTAVUUS

Myyntiluvan haltija ei toimitannut Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusanalyysiä, ja siksi tässä raportissa ei arvioida Kymriah-hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa.

Muissa maissa julkaistuja arviointeja ja linjauksia Kymriahista DLBCL:n hoidossa etsittiin julkishallinnon rahoittamien toimijoiden verkkosivuilta. Haku (14.11.2018) kohdistui Englannin ja Walesin (NICE), Kanadan (CADTH), Norjan (NoMA/Nyemetoder), Ruotsin (TLV/Janusinfo), Tanskan (Medicinerådet), ja Skotlannin (SMC) arviointiyksiköiden ja muiden viranomaisten verkkosivuille. Tieto meneillään olevasta arvioinnista löytyi Norjan, Ruotsin, Tanskan ja Skotlannin viranomaisten sivustoilta. Ainoastaan NICE on jo julkaissut alustavan suosituksen syyskuussa 2018.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE toteaa alustavassa lausunnossaan (syyskuu 2018), että Kymriah-hoitoa ei suositella aikuispotilaille uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCL:n hoitoon kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Keskeisimmät perusteet kielteiselle päätökselle ovat lyhyeen seuranta-aikaan perustuva tutkimusnäyttö ja vertailevan tutkimusnäytön puute (yksihaaraiset tutkimukset). Lisäksi Kymriah-hoitoa ei voida NICE:n kriteerien mukaan pitää kustannusvaikuttavana, koska kaikki ICER-estimaatit olivat yli 40 000 £/QALY ja todennäköisin ICER yli 54 000 £/QALY. NICE:n lopullisen suosituksen odotetaan valmistuvan tammikuussa 2019, ja sitä tullaan todennäköisesti päivittämään kolmen vuoden kuluttua valmistumisesta.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

- Kymriah-hoitoa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa on tutkittu yhdessä yksihaaraisessa faasin 2 tutkimuksessa (JULIET). Tutkimukseen otettiin 165 potilasta, joista 111 sai Kymriah-infuusion.
- Kymriah-hoitoa ei ole tutkittu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa, joten näyttöä Kymriah-hoidon vaikutuksista muihin hoitoihin verrattuna ei ole. Tulosten tulkintaa vaikeuttaa myös se, että JULIET-tutkimuksessa Kymriah-hoidon vaikutukset ja sil-tahoidon vaikutukset sekoittuvat. Lisäksi suurella osalla tutkimuspotilaista hoito ei toteutunut, eli infuusiota ei voitu antaa.
- Arvio standardihoidon vaikutuksista perustuu SCHOLAR-1-tutkimukseen, jossa yh-distettiin potilastason tietoja kliinisistä tutkimuksista ja hoitoa antavien keskusten tutkimusaineistoista. Kymriah-hoidolla on saavutettu selvästi enemmän täydellisiä hoitovasteita (CR) kuin SCHOLAR-1-tutkimuksessa. Kokonaisvasteosuudet (ORR) puolestaan ovat melko lähellä toisiaan vertailtaessa JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiota ja SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysia.
- Arvio toisen juuri myyntiluvan saaneen CAR-T-hoidon, Yescartan, vaikutuksista pe-rustuu ZUMA-1-tutkimukseen, joka oli myös yksihaarainen tutkimus vailla vertailu-ryhmää. JULIET-tutkimuksessa osittaisen tai täydellisen hoitovasteen sai pienempi osa potilaista kuin ZUMA-1-tutkimuksessa. Koska vertaileva tutkimustieto puuttuu, ei kuitenkaan ole mahdollista sanoa onko Kymriah- ja Yescarta-hoitojen vaikutuk-sissa eroa.
- Yhden potilaan Kymriah-hoito maksaa hieman yli 330 000 euroa, josta suurin osa muodostuu lääkkeen hinnasta. Ruotsissa julkistettuun listahintaan perustuen Yes-carta-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Standardihoidon kustan-nus on noin 15 000 euroa potilasta kohden.
- Suomessa noin 40 potilasta voisi soveltua saamaan CAR-T-hoitoa suurisoluiseseen B-solulymfoomaan. Tällöin hoidon käyttöönoton budjettivaikutus olisi noin 13 mil-joonaa euroa vuodessa. Alkuvuosina budjettivaikutusta pienentäisi hoitojen vähit-täiseen käyttöönottoon liittyvä vaihe sekä kolmatta CAR-T-hoitoa koskeva tutkimus, johon rekrytoitaisiin luultavasti noin kymmenen potilasta.
- Kymriah-hoito on erittäin kallista ja sen vaikutuksiin liittyy huomattavaa epävar-muutta. Hoidon käyttöönottoa ainakaan listahinnalla DLBCL:n hoidossa ei ole help-po perustella tämänhetkisellä tutkimusnäytöllä. Tutkimusnäytön puutteet huo-mioivaa hallitun käyttöönoton sopimusta tulisi harkita hoidon mahdollisen käyttööno-ton edellytyksenä.

Australian Government. Department of Health. Application Form (New and Amended Requests for Public Funding, version 2.4) [siteerattu 2.11.2018].
[http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BE2E1EB50ED57442CA2581F4000C1723/\\$File/1519%20Application%20Form.pdf](http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BE2E1EB50ED57442CA2581F4000C1723/$File/1519%20Application%20Form.pdf)

Borchmann P. An Updated Analysis of JULIET, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Kongressiabstrakti. Tukholma: European Hematology Association -kongressi 14. –17.6.2018.

Clinicaltrials.gov-tietokanta. Päivitetty 7/2018a. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248?term=juliet&rank=1>

Clinicaltrials.gov-tietokanta. Päivitetty 8/2018b.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03601442?term=NCT03601442&draw=1&rank=1>

Clinicaltrials.gov-tietokanta. Päivitetty 10/2018c.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02030834?term=NCT02030834&draw=1&rank=1>

Crump M, Neelapu SS, Farooq U, ym. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800–1808.

EU Clinical Trials Register. Tutkimus 2017-000106-38 [siteerattu 19.10.2018]. www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000106-38/FI

Gattinoni L, ym. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *Journal of Experimental Medicine* 2005;907–912.

Heslop HE. Overview and choice of donor of hematopoietic stem cell transplantation. Kirjassa: Hoffman R, Benz EJ Jr., Silberstein LE, ym. toim. *Hematology — Basic principles and practice*. 7. painos. Elsevier 2018, s.1591–1595.

HUS Palveluhinnasto 2018. Sisältää osan 1 Tuoteperusteiset hinnat ja osan 2 Suoriteperusteiset hinnat [siteerattu 29.10.2018]. www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202018.pdf

Jyrkkö S, Karjalainen-Lindberg M-L, Malila N, ym. Lymfoomien luokitus tarkentuu. *Suomen lääkärilehti* 2016;34(71), s. 2038–2042.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveys- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveys- ja hyvinvoinnin laitos 2014 [siteerattu 11.7.2018].
www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Klebanoff CA, ym. Sinks, suppressors and antigen presenters: how lymphodepletion enhances T cell-mediated tumor immunotherapy. *Trends in immunology* (2005):111–117.

Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. *FinTerveys* 2017 - tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki: Terveys- ja hyvinvoinnin laitos 2018 [siteerattu 9.7.2018].
www.julkari.fi/handle/10024/136223

Kymriah-EPAR. European Medicines Agency 2018. Assessment Report 28.6.2018. EMA/485563/2018.

Lowe K, ym. Fludarabine and neurotoxicity in engineered T-cell therapy. *Gene therapy* 2018;1.

Mosteller, RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987;22:317(17):109.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Appraisal consultation document. Issue date: September 2018 [siteerattu 14.11.2018]. www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10269/documents/appraisal-consultation-document

Riihijärvi S, Leppä S. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ennustetekijät ja hoito. *Duodecim* 2014;130:2181–9.

Salonen J. Imusolmukesyöpä (lymfooma). *Duodecim terveyskirjasto* 7.1.2014 [siteerattu 9.7.2018].
www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00023

Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, ym. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377:2545–2554.

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2017 [siteerattu 7.8.2018].
www.onkologiayhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo_5dc2199_Aggressiivisten_B_solulymfoomien_hoitosuositus.pdf

Suomen Syöpärekisteri 2018 [siteerattu 23.10.2018]. <http://syoparekisteri.fi/>

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut i landstingen. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) [siteerattu 21.11.2018].
https://tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107_underlag_yescarta.pdf

Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannat. Kuntatalous 2010=100, tehtävääalueittain [siteerattu 11.7.2018].
http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__hin__jmhi/?tablelist=true&rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67

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.

Valmisteyhteenveto, ifosfamidi (Holoxan) [siteerattu 29.10.2018].
<http://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/8/254308.pdf>

Valmisteyhteenveto, tisagenlekleuseeli (Kymriah) [siteerattu 2.11.2018].
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fi.pdf

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri. Palveluhinnasto 2018. TYKS toimialueet 1–9 sekä palvelualueet 1–2 [siteerattu 22.11.2018]. www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Documents/Palveluhinnasto-Tyks-toimialueet-1-9-seka-palvelualueet-1-2-2018.pdf

LIITTEET

Liite 1. Myyntiluvanhaltijan toimittamaan aineistoon sisältyneet tutkimukset

Myyntiluvanhaltijan toimittamassa aineistossa oli neljä DLBCL:aa koskevaa tutkimusta. Yksi näistä tutkimuksista on JULIET-tutkimus (NCT02445248). Toinen tutkimus (NCT03601442) on hallittu saatavuusohjelma (Managed Access Program) ALL- ja DLBCL-potilaille tilanteissa, joissa leukafereesi- tai/ta tisagenlekleuseelituote ei täytä kaupalliseen vapautukseen vaadittavia spesifikaatioita (clinicaltrials.gov-tietokanta 2018b). Alla olevassa taulukossa on kahden muun tutkimuksen tiedot. PORTIA on faasin 1 tutkimus, jossa tutkitaan tisagenlekleuseelin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa aikuisten uusiutuneessa tai hoitoresistentissä DLBCL:ssa. NCT02445222 on pitkäaikainen seurantatutkimus, jossa seurataan CAR-T CD19 -hoidon turvallisuutta ja uusien maligniteettien ilmaantuvuutta hoidon saaneilla potilaila.

Liitetaulukko 1. Meneillään olevat PORTIA- ja NCT02445222-tutkimukset.

Tutkimus	NCT03630159 (PORTIA)	NCT02445222
Faasi	1	-
Tutkimuspopulaatio	Aikuisten r/r DLBCL ≥ 2 hoitolinjan jälkeen ja • hoito sisältänyt anti-CD20 ja antrasykliinipohjaisen kemoterapian • tauti edennyt/uusiutunut ASCT:n jälkeen tai ASCT ei ole ollut mahdollinen	Potilaat, jotka ovat saaneet CART CD19-hoidon Novartiksen tai Pennsylvanian yliopiston teettämässä tutkimuksessa
Tutkimushaara(t)	Tisagenlekleuseeli + pembrolitsumabi	Pitkäaikainen seurantatutkimus
n, arvioitu	32	620
Ensisijainen tulosmuuttuja	• Osuus potilaista, jotka saivat pembrolitsumabin suunnitellusti • Annosta rajoittava toksisuus (DLT) • ORR	• Uusien maligniteettien ilmaantuvuus • Turvallisuus
Ensisijaisen tulosmuuttujan tiedonkeruu päättyy	10/2019	12/2034

r/r DLBCL = uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma; ASCT = autologinen kantasolusiirto; ORR = kokonaihoitovaste.

Lähde: clinicaltrials.gov, myyntiluvanhaltijan toimittama aineisto.

Liite 2. Potilaiden ominaispiirteet JULIET-tutkimuksessa

	Infused N = 111	Non-infused N = 54	Enrolled N = 165
Age (years)			
Mean (standard deviation)	53,9 (12,95)	60,0 (11,79)	55,9 (12,87)
Median (minimum – maximum)	56 (22 – 76)	63 (32 – 76)	59 (22 – 76)
Age category (years) – n (%)			
< 65 years	86 (77,5)	32 (59,3)	118 (71,5)
≥ 65 years	25 (22,5)	22 (40,7)	47 (28,5)
Sex – n (%)			
Male	68 (61,3)	35 (64,8)	103 (62,4)
Female	43 (38,7)	19 (35,2)	62 (37,6)
Race – n (%)			
White	98 (88,3)	39 (72,2)	137 (83,0)
Asian	6 (5,4)	10 (18,5)	16 (9,7)
Black	4 (3,6)	4 (7,4)	8 (4,8)
Other	3 (2,7)	1 (1,9)	4 (2,4)
Ethnicity – (%)			
Hispanic or Latino	1 (0,9)	1 (1,9)	2 (1,2)
Other	110 (99,1)	53 (98,1)	163 (98,8)
ECOG performance status – n (%)			
0	61 (55,0)	16 (29,6)	77 (46,7)
1	50 (45,0)	38 (70,4)	88 (53,3)
Primary site of cancer – n (%)			
Lymphoma: non-Hodgkin's disease	111 (100)	54 (100)	165 (100)
Bone marrow involvement at initial diagnosis – n (%)			
No	86 (77,5)	42 (77,8)	128 (77,6)
Yes	20 (18,0)	8 (14,8)	28 (17,0)
Missing	5 (4,5)	4 (7,4)	9 (5,5)
Bone marrow involvement at study entry – n (%)			
No	103 (92,8)	48 (88,9)	151 (91,5)
Yes	8 (7,2)	6 (11,1)	14 (8,5)
Predominant histology/cytology – n (%)			
Diffuse large B-cell lymphoma	88 (79,3)	39 (72,2)	127 (77,0)
Transformed follicular lymphoma	21 (18,9)	13 (24,1)	34 (20,6)
Transformed lymphoma – other	1 (0,9)	2 (3,7)	3 (1,8)
Other	1 (0,9)	0	1 (0,6)
Stage at study entry – n (%)			
Stage I	8 (7,2)	1 (1,9)	9 (5,5)
Stage II	19 (17,1)	8 (14,8)	27 (16,4)
Stage III	22 (19,8)	14 (25,9)	36 (21,8)
Stage IV	62 (55,9)	31 (57,4)	93 (56,4)
IPI at study entry – n (%)			
< 2 risk factors	31 (27,9)	3 (5,6)	34 (20,6)
≥ 2 risk factors	80 (72,1)	51 (94,4)	131 (79,4)
Prior hematopoietic stem cell transplant – n (%)			
No	57 (51,4)	36 (66,7)	93 (56,4)
Yes	54 (48,6)	18 (33,3)	72 (43,6)
Disease status – n (%)			
Refractory to last line of therapy	61 (55,0)	35 (64,8)	96 (58,2)
Relapsed to last line of therapy	50 (45,0)	19 (35,2)	69 (41,8)
Molecular subtype (cell of origin) – n (%)			
Germinal center B-cell type	63 (56,8)	31 (57,4)	94 (57,0)
Activated B-cell type	45 (40,5)	19 (35,2)	64 (38,8)
Missing	2 (2,7)	2 (3,7)	5 (3,0)
Cannot be determined	0	2 (3,7)	2 (1,2)
Double/triple hits in MYC/BCL2/BCL6 gene – n (%)			
CMYC+BCL2+BCL6	5 (4,5)	3 (5,6)	8 (4,8)
CMYC+BCL2	10 (9,0)	6 (11,1)	16 (9,7)
CMYC+BCL6	4 (3,6)	1 (1,9)	5 (3,0)
Negative	51 (45,9)	20 (37,0)	71 (43,0)

Not done	38 (34,2)	18 (33,3)	56 (33,9)
Missing	3 (2,7)	6 (11,1)	9 (5,5)
Time since most recent relapse/progression to tisagenlecleucel infusion (months)			
N	111	-	111
Mean (standard deviation)	6 (2,95)	-	6 (2,95)
Median (minimum – maximum)	5,4 (1,6 – 21,5)	-	5,4 (1,6 – 21,5)
Number of prior lines of antineoplastic therapy – n (%)			
1	5 (4,5)	1 (1,9)	6 (3,6)
2	49 (44,1)	23 (42,6)	72 (43,6)
3	34 (30,6)	17 (31,5)	51 (30,9)
4	15 (13,5)	6 (11,1)	21 (12,7)
5	7 (6,3)	3 (5,6)	10 (6,1)
6	1 (0,9)	1 (1,9)	2 (1,2)
7	0	2 (3,7)	2 (1,2)
8	0	1 (1,9)	1 (0,6)
Bridging chemotherapy – n	102	-	-
Lymphodepleting chemotherapy – n	103	-	-

Lähde: Borchmann ym. 2018; Kymriah-EPAR 2018.

Liite 3. SCHOLAR-1-tutkimuksen keskeiset tulokset

Lähde: Crump ym. 2017, s. 1804. MDACC = MD Anderson Cancer Centre; MC/IA = Mayo Clinic and University of Iowa; CORAL = The French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) randomized Phase 3 Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma study, NCT00137995; LY.12 = The National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) randomized Phase 3 study, NCT00078949.

Liitetaulukko 2. Hoitovasteeseen liittyvät tulokset.

	MDACC	IA/MC	LY.12	CORAL	Pooled*
Patients evaluated for response, n†	165	82	106	170	523
Response rate, % (95% CI)	20	26	26	31	26 (21-31)
CR rate	7	7	2	15	7 (3-15)
PR rate	13	18	25	16	18 (13-23)
Response rate by refractory category, % (95% CI)					
Primary refractory					
RR	-	25	27	10	20 (11-34)
CR rate	-	10	1	2	3 (1-11)
Refractory to second-line or greater					
RR	20	21	20	40	26 (17-39)
CR rate	7	5	20	18	10 (5-20)
Relapse ≤ 12 months post-ASCT					
RR	19	35	-	39	34 (24-45)
CR rate	6	10	-	25	15 (6-31)

Liitetaulukko 3. Kokonaiselinaika taudin etenemisen ja hoitoon reagoinnin mukaan eri tietokannoissa ja yhdistetyt tulokset.

	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled* (N = 636)
Patients evaluated for survival, n	165	72	196	170	603
Survival from start of chemotherapy					
Deaths	89	92	80	80	84
Median, mo (95% CI)	6.6	5.0	6.6	6.5	6.3 (5.9-7.0)
1-y survival rate	28	18	31	30	28 (25-32)
2-y survival rate	17	10	23	22	20 (16-23)
Primary refractory					
Deaths	-	90	76	85	80
Median, mo (95% CI)	-	6.1	7.9	7.3	7.1 (6.0-8.1)
1-y survival rate	-	26	30	27	29 (22-36)
2-y survival rate	-	21	27	16	24 (18-30)
Refractory to second-line or greater therapy					
Deaths	88	92	86	77	85
Median, mo (95% CI)	6.6	4.7	5.3	6.1	6.1 (5.2-7.0)
1-y survival rate	29	9	24	30	26 (22-31)
2-y survival rate	19	6	14	22	17 (13-22)
Relapse at 12 months post-ASCT or earlier					
Deaths	94	94	86	80	86
Median, mo (95% CI)	5.9	4.2	7	6.5	6.2 (5.2-7.6)
1-y survival rate	19	25	38	34	32 (24-41)
2-y survival rate	6	6	21	26	19 (12-27)

Liitetaulukko 4. SCHOLAR-1–tutkimuksen potilaiden ominaispiirteet.

Characteristic	MDACC n = 165	IA/MC n = 82	LY. 12 (CCTG) n = 219	CORAL (LYSARC) n = 170	Pooled N = 636
Median age, y (range)	56 (20-81)	60 (20-80)	54 (24-70)	54 (19-65)	55 (19-81)
Male sex, %	64	62	61	69	64
Primary diagnosis, %					
DLBCL*	76	89	84	100	87
PMBCL	1	0	5	0	2
TFL	3	0	10	0	4
Indeterminate / missing	19	11	1	0	7
ECOG PS, %					
0-1	42	72	89	84	73
2-4	10	24	11	15	14
Missing	49	4	0	1	13
Disease state, %					
I-II	18	20	33	32	27
III-IV	82	79	67	67	72
Missing	0	1	0	1	<1
IPI risk classification, %†					
Low risk	5	22	36	32	25
Low-intermediate risk	7	31	30	29	24
High-intermediate to high risk	23	48	35	34	33
Missing or incompletely assessed	65	0	0	5	18
Refractory category, %					
Primary refractory	0	24	51	28	28
Refractory to ≥ second line therapy	90	51	21	46	50
Relapsed ≤ 12 mo post ASCT	10	24	28	26	22
Total no. of lines of chemotherapy and ASCT received, %‡					
1	0	24	51	28	28
2-3	90	50	21	46	49
≥4	0	1	0	0	<1

CCTG, Canadian Cancer Trials Group; LYSARC, Lymphoma Academic Research Organization.
 * In the CORAL (LYSARC) study, the disease subtype for 96 patients was not available; per the study inclusion criteria, patients were to have DLBCL.
 † IPI was determined at diagnosis for MDACC and IA/MC and at randomization for LY.12 and CORAL study patients; low risk, 0-1 point; low-intermediate risk, 2 points; high-intermediate to high risk, ≥3 points.
 ‡ Includes the 78% of patients who were refractory to chemotherapy and excludes those who relapsed post-ASCT.

Liite 4. Lisätiedon kerääminen

EMA on asettanut myyntiluvan haltijalle useita Kymriah-valmisteen tehoon ja turvallisuuteen liittyviä vaatimuksia lisätietojen tuottamisesta (Kymriah-EPAR 2018, s. 187–188).

EMA järjesti helmikuussa 2018 työpajan, jossa käsiteltiin CAR-T-hoidoista kerättäviä rekisteritietoja. Työpajaan osallistuivat muun muassa CAR-T-hoitajien myyntiluvan haltijat/hakijat sekä EBMT-rekisterin,¹⁶ potilaiden, lääkevalvontavirastojen ja HTA-organisaatioiden edustajia. Työpajan ensisijainen tavoite oli sopia toteutettavissa olevista suosituksista, jotka käsittelevät

- CAR-T-hoidoista rekistereihin kerättäviä tietoja (core data elements), potilaiden suostumusta, rekisterien hallintaa, laadun varmistusta ja rekisterien yhteentoimivuutta.
- Yhteistyötä rekisterinpitäjien, valmisteen myyntiluvan haltijoiden/hakijoiden ja lääkevalvontaviranomaisten välillä. Yhteistyön tavoite on helpottaa CAR-T-hoitajien seurantaan tavanomaisessa kliinisessä käytössä ja mahdollistaa tarkoituksenmukaisen datan tuottaminen hoitojen vaikutuksista ja turvallisuudesta hemato-onkologisten rekistereiden avulla.

Työpajan lopputuloksena määritellyt, rekisteridatan hyödyntämiseen liittyvät, keskeiset suositukset ovat:

- Lääkevalvontaviranomaisten ja lääkeyritysten tulisi olla selvillä siitä, minkälaista dataa rekistereihin voidaan käytännössä kerätä järjestelmällisesti ja tiedottaa rekisterin pitäjää omista tietotarpeistaan.
- Potilaille ja väestölle tulisi paremmin tiedottaa rekisteridatan käytön hyödyistä (rekisterinpitäjien, potilasjärjestöjen ja lääkevalvontaviranomaisten tehtävä).
- Rekisterin pitäjien tulisi varmistaa, että potilaat ovat antaneet riittävän kattavan suostumuksen tiedon jakamiseen ja hyödyntämiseen. Tietojen jakamis- ja yhdistämismahdollisuuksien varmistamiseksi EBMT:n tulisi pyrkiä yhdenmukaistamaan rekisterikeskusten käyttämät lomakkeet, joilla potilaat antavat suostumuksensa tietojen käsittelyyn.
- Rekisterinpitäjien, lääkevalvontaviranomaisten ja lääkeyritysten tulisi sopia yhteisistä rekistereihin kerättävistä tiedoista (core data elements). Lisäksi tulisi harmonisoida datan määrittelyt eri rekisterien välillä sekä sopia siitä, mitä potilaiden raportointia lopputuloksia on käytännössä mahdollista kerätä järjestelmällisesti.
- Rekisterinpitäjien ja lääkevalvontaviranomaisten tulisi sopia indikaattorit datan yhdenmukaisuuden, paikkansapitävyyden ja kattavuuden arviointiin.

Käytännössä viranomaisen edellyttämien myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuus- ja tehotutkimusten tekeminen ja raportointi ovat myyntiluvan haltijan tehtäviä. Työpajan suositusten perusteella CAR-T-soluja koskevan datan analysoinnin tulisi mieluiten toteuttaa rekisterin pitäjää tai kolmas osapuoli kuten akateeminen yksikkö tai contract research organisation (Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018).

Osana työpajaa määriteltiin rekistereihin kerättäviä ydintietoja (core data elements). Ydintietojen tarpeellisuus priorisointiin neljään luokkaan: 'crucial', 'should have', 'nice to have' ja 'not needed'. Taulukossa 16 on raportoitu tärkeimmät (crucial) tiedontarpeet. Yksityiskohtainen kuvaus kaikista ydintiedoista on työpajan loppuraportissa (EMA Workshop 2018).

¹⁶ European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Liitetaulukko 5. Ehdotus CAR-T hoidoista kerättävistä tärkeimmistä lisätiedoista. Ehdotus perustuu Euroopan lääkeviraston järjestämään työpajaan (CAR T-cell therapy Registries Workshop).

Topics	Data
Mainly once-only data items for entry to the registry	
Demographics	Age, Gender, Height, Weight, Centre
Information on the malignancy	<ul style="list-style-type: none"> Documented diagnosis using a standard terminology (Read, ICD, other) Date of Diagnosis Disease burden / stage at cellular therapy treatment
Functional status / Prognostic information	Performance status (Karnofsky performance status and Comorbidities Index information)
Prior therapy for the malignancy	Lines of therapies (e.g. product name plus start & end dates for all therapies)
CAR T-cell administration	Product and dose
Early Response- Safety	<ul style="list-style-type: none"> Drug-related adverse events: neurological events (incl. cerebral oedema), cytokine release syndrome (CRS)/ macrophage activation syndrome (MAS), cytopaenias (bone marrow recovery), tumour lysis syndrome (TLS), certain infections (eg, sepsis, Hep B reactivation) Drug-related (grade 3-4) adverse events: skin; respiratory, cardiovascular, hepatic, renal, gastrointestinal, other system events; Duration of B-cell aplasia/ hypogammaglobulinemia; Treatments for any of the above
Data items requiring on-going / long term entry to the registry	
CAR T-cell Early Response: Efficacy measures & assessment	<ul style="list-style-type: none"> Treatments for side effects (e.g. CRS) Response (at 6 months): objective response rate, duration of response, relapse free survival, event free survival
Later Response: Efficacy events	Response: yearly assessment (objective response rate, duration of response, relapse free survival, event free survival)
Follow up: Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Is the patient still alive? (Y/N) If no, specify date of death and cause Last known alive date New morbidity or malignancy diagnoses - date, type Next malignancy treatment (type), if any, including stem cell transplant Relapse free survival & Event-free survival
Late Response - Safety	<ul style="list-style-type: none"> Safety assessment: months 3, 6, 12 and then yearly New malignancy; Insertional mutagenesis; New incidence or exacerbation of pre-existing neurological disorder; Hematological disorder; Hep B reactivation
Later events -safety	Pregnancies & outcomes, CAR T-cells in neonate, B cell aplasia in neonate (Crucial to capture all pregnancies. Nice to have pregnancy outcome)

Lähde: Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018, liite 1.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf

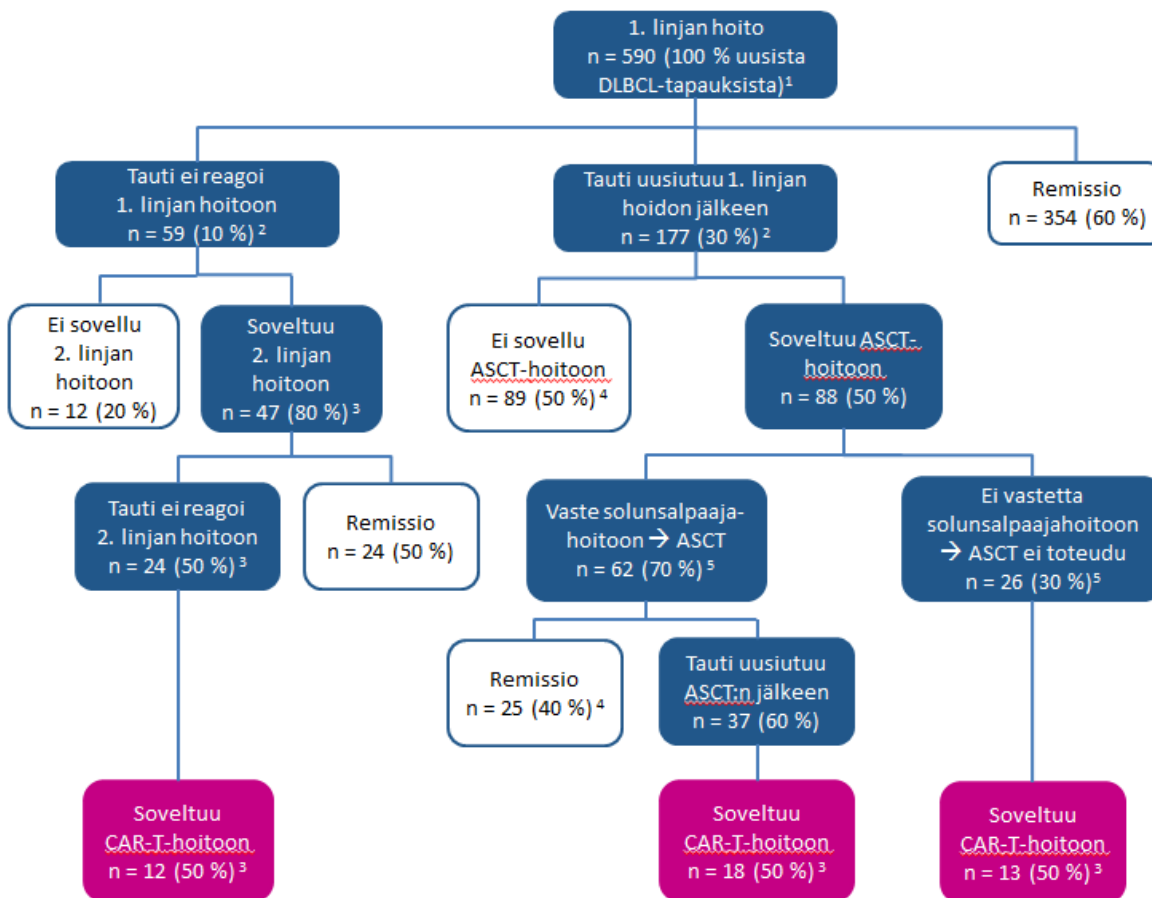
Mikäli Suomesta toimitetaan potilastietoja eurooppalaiseen rekisteriin, samat tiedot tulisi olla käytössä myös kansallisessa päätöksenteossa ja ohjauksessa. Esimerkiksi Yescarta-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvittaisiin taulukon 16 mukaisia tietoa muuan muassa

- hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä,
- hoidon toteutumisesta ja
- hoidon lopputuloksista lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä.

Liite 5. Fimean arvio CAR-T-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä

Fimean arvion mukaan CAR-T-hoitoon soveltuvia potilaita, arvioinnin kohteena olevan käyttöaiheen mukaisesti, voisi Suomessa olla vuosittain noin 40. Kaavio potilasmäärälaskelmas- ta on esitetty alla olevassa **liitekuviossa 1**. Arvio perustuu kirjallisuuslähteisiin, klinisten asiantuntijoiden näkemykseen sekä Fimean omaan arvioon. Laskelman lähtökohtana oli NICE:n (2018) suositusluonnoksessa esitetty näkemys, jonka mukaan hoidon potentiaalinen kohdejoukko voisi koostua kolmesta erillisestä potilasryhmästä:

- Potilaat, jotka eivät saa vastetta toisen linjan hoitoon.
- Potilaat, joiden tauti uusiutuu ensimmäisen hoitolinjan jälkeen, ja jotka soveltuisivat autologiseen kantasolusiirtoon toisessa hoitolinjassa, mutta jotka eivät saa vastetta solunsalpaajahoitoon.
- Potilaat, joiden tauti uusiutuu ensimmäisen hoitolinjan jälkeen, ja jotka ovat saaneet solunsalpaajahoidon ja autologisen kantasolusiirron ja joiden tauti on tämän jälkeen edennyt.



Liitekuvio 1. Fimean arvio potilasmäärästä. Potilasmääriä on pyöristetty kokonaisluvuiksi ja siitä syystä kaikki prosenttiosuudet ja n-määrät eivät välttämättä täsmää toisiinsa. **ASCT:** autologinen kantasolusiirto, **DLBCL:** diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Lähteet: ¹Suomen Syöpärekisteri 2018, ²Riihijärvi ja Leppä 2014, ³Fimean arvio, ⁴Australian Government Application Form, ⁵Fimean kliniset asiantuntijat.

