

9.12.2021

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 14 /2021 TOIMIKAUSI 2020-2023 PÖYTÄKIRJA 17.11-23.11.2021

Aika 17.11.-23.11.2021
Paikka Sähköposti/Webropol
Osallistujat Sirkku Pikkujäämsä, puheenjohtaja (läsnä)

- Jäsenet

Tapani Hämäläinen, varapj. (läsnä)
Minna-Liisa Luoma (läsnä)
Janne Leinonen, varapj. (läsnä)
Kaisa Riala (läsnä)
Sari Raassina (läsnä)
Vesa Kiviniemi (poissa)
Marja Pöllänen (läsnä)
Juha Auvinen (läsnä)
Miia Turpeinen (läsnä)
Teppo Heikkilä (poissa)
Heikki Lukkarinen (läsnä)
Juhani Sand (läsnä)
Katri Vehviläinen-Julkunen (läsnä)
Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj. (läsnä)
Ismo Linnosmaa (läsnä)

- Varajäsenet

- Jaska Siikavirta (poissa)
- Heli Mattila (poissa)
- Kirsi Vainiemi (poissa)
- Jussi Holmalahti (poissa)
- Tuula Kock (poissa)
Kari Punnonen (läsnä)
- Nina Lindfors (poissa)
- Riitta Aejmelaesus (poissa)
- Juha Korpelainen (poissa)
- Anu Maksimow (poissa)
- Niina Koivuviita (poissa)
- Sari Mäkinen (poissa)
- Teuvo Antikainen (poissa)
- Jarmo J. Koski (poissa)
- Marina Kinnunen (poissa)

1. Avaus, kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus

Kokoukseen osallistuneiksi todettiin ne esteettömät jäsenet tai heidän sijastaan varajäsenet, jotka ilmoittivat webropol-kyselyyn kantansa (hyväksyn/en hyväksy) määräaikaan 23.11.2021 klo 16.00 mennessä.

Todettiin, että puheenjohtaja ja 14 jäsentä tai varajäsentä oli ilmoittanut kantansa, joten kokous oli päätösvaltainen.

2. Trastutsumabi-derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa, Laura Sandström, liitteet 2a-c

Suositus perustuu Fimean [arviointiraporttiin](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi –palvelussa 7.10.-4.11.2021. Lääkejaosto käsitteli yhden potilaalta tulleen kommentin ja myyntiluvan haltijan edustajan vastineen sekä

teki tarvittavat muutokset suositukseen. Lääkejaosto esitti ehdollisesti myönteisen suosituksen hyväksymistä.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

3. Palkon lausunto genomikeskuslaista, Reima Palonen, Liite 3

STM on julkaissut lausunnolle luonnoksen hallituksen esitykseksi laiksi Genomikeskuksesta ja terveyteen liittyvän geneettisen analyysin suorittamisen edellytyksistä. Palko antaa lausunnon siltä osin kuin esitys liittyy terveydenhuollon sisällön ohjaukseen ja sivuaa Palkon tehtäviä.

Päätös: Hyväksyttiin lausunto.

4. Palkon kirje STM:lle farmakogeneettisistä testauksista, Reima Palonen, Liite 4a-b

Palko tilasi keväällä 2021 prof. Mikko Niemeltä farmakogeneettisestä testauksesta esiselvityksen sen arvioimiseksi, onko asiasta perusteltua käynnistää Palkon suosituksen valmistelu. Palko katsoi selvityksen perusteella kokouksessaan 1.9.2021, että asia on laaja ja moniulotteinen, eivätkä siihen liittyvät haasteet ole ratkaistavissa pelkästään Palkon suosituksella. Palko piti asiaa kuitenkin tärkeänä ja katsoo, että se edellyttäisi kansallisen tason ohjaavia toimenpiteitä, jotta toiminnan laajentuminen tapahtuisi hallitusti. Palko päätti lähettää asiasta kirjeen STM:lle mahdollisia toimenpiteitä varten.

Päätös: Hyväksyttiin Palkon kirje STM:lle.

5. Susanne Uusitalon valitseminen asiantuntijaksi, Reima Palonen, Liite 5

Ehdotetaan, että Palko valitsisi VTT, FM Susanne Uusitalon Palkon asiantuntijaksi eettisissä kysymyksissä 30.6.2023 saakka ja päättäisi hänelle maksettavan tuntipalkkion suuruudeksi 55,50 euroa.

Päätös: Valittiin VTT, FM Susanne Uusitalo Palkon asiantuntijaksi 30.6.2023 saakka 55,50 euron tuntipalkkiolla.

6. Seuraavat kokoukset

- 15.12.2021 klo 10-16

7. Kokouksen päätös

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujäämä

Erytysasiantuntija Reima Palonen

Asiantuntija Laura Sandström

LIITTEET

Liite 2a. Trastutsumabi-derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövään hoidossa –suositus ([julkaistu palveluvalikoima.fi](http://julkaistu.palveluvalikoima.fi) -sivustolla)
Liite 2b. Otakantaa kommentti ([julkaistu palveluvalikoima.fi](http://julkaistu.palveluvalikoima.fi) -sivustolla)
Liite 2c. Myyntiluvan haltijan vastine
Liite 3. Palkon lausunto Genomikeskuslakiesityksestä
Liite 4a. Palkon kirje STM:lle farmakogeneettisistä testauksista
Liite 4b. Prof. Mikko Niemen esiselvitys
Liite 5. Muistio: Susanne Uusitalon valitseminen Palkon asiantuntijaksi

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet

TIEDOKSI

Neuvoston varajäsenet
Sihteeristö

AstraZeneca- ja Daiichi Sankyo -yhtiöiden vastine PALKOn suositusluonnokseen

Olemme samaa mieltä Palkon johtopäätöksen kanssa, jonka mukaan T-DXd-hoidon tehoa koskevat tiedot osoittavat lupaavan hoitovaikutuksen vaikeahoitoisessa potilasryhmässä ja valmiste tulisi ottaa kansalliseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan..

Olemme samaa mieltä myös selvitysluonnoksessa kuvatusta tautialueesta, täyttymättömästä hoitotarpeesta ja T-DXd-tutkimusten yleistettävyydestä.

Mielestämme on kuitenkin vielä aiheellista tarkastella epävarmuutta koskevaa pohdintaa ja sen aiheuttamia nähdäksemme liian konservatiivisia johtopäätöksiä.

”Palko pitää tätä arvioita liian optimistisena huomioiden kliiniseen näyttöön liittyvät puutteet. Myyntiluvan haltijan edustaja ei voi uskottavasti perustella mallinnukseen perustuvaa väitettään siitä, että trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa saaneet potilaat eläisivät keskimäärin 2.3–2.7 vuotta pidempään kuin nykyisin käytössä olevia hoitovaihtoehtoja saaneet potilaat. Tästä syystä Palko pitää perusteltuna sitä, että trastutsumabi-deruksetakaanin hinnan kohtuullisuuden arviointi perustuu Fimean tuottamaan skenaarioanalyysiin. Fimean skenaarioanalyysin mukaan trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa saaneet potilaat eläisivät keskimäärin 0.8–0.9 vuotta pidempään kuin nykyisin käytössä olevia hoitovaihtoehtoja saaneet potilaat. Tähän skenaarioanalyysiin perustuva ICER on 147–153 000 €/QALY. Vaikka skenaarioon liittyy menetelmällisiä rajoituksia, Palko pitää oletusta lähes yhden vuoden keskimääräisestä elinaikahyödyistä kohtuullisempänä huomioiden kliinisen näytön puutteet ja epäkypsyys suosituksen teon hetkellä.”

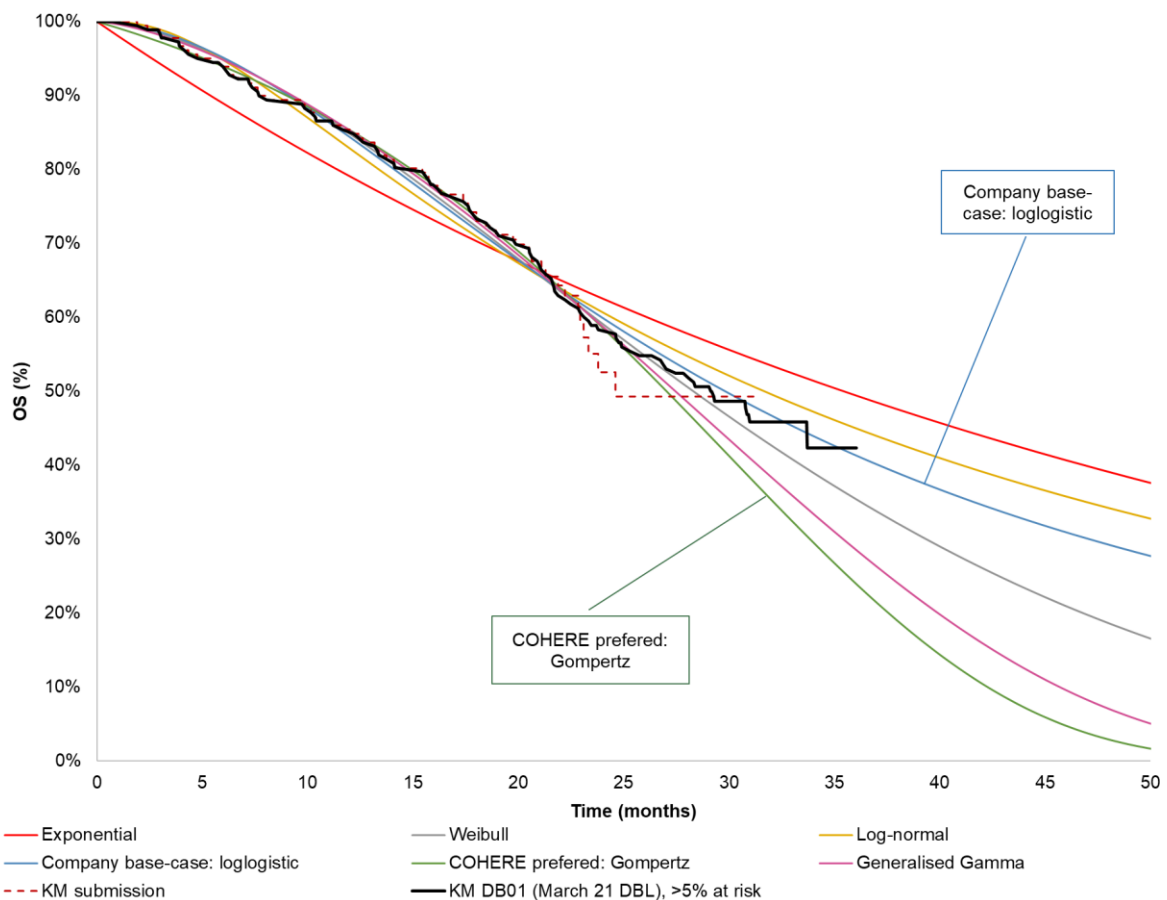
DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saadut päivitetty tiedot tukevat yhtiön tekemää, perustapausta koskevaa mallinnusta

PALKO katsoi todennäköisimmäksi Fimean skenaarion, jossa DESTINY-Breast01-tutkimuksen tulosten ekstrapoloinnissa käytettiin Gompertzin käyrää. Tässä skenaariossa saavutettiin keskimäärin 0,8–0,9 lisäelinvuotta ja ICER-arvo oli 147 000 –153 000 € per QALY.

DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saadut, T-DXd-hoidon tuloksia koskevat päivitetty tiedot¹ eivät puolla tätä skenaariota, vaan tukevat yhtiön perusmallinnusta. Nämä seurantatiedot selkeästi tukevat yhtiön valitsemää OS-ajan ekstrapolointitapaa. DESTINY-Breast01-tutkimuksessa T-DXd-hoitoa saaneiden potilaiden tiedot vastaavat edelleen paremmin yhtiön log-logistisesta mallista saatua pitkän aikavälin elossaoloennustetta tässä potilasryhmässä kuin vaihtoehtoiset mallit, kuten Gompertz, joiden arviot pitkän aikavälin eloonjäämisestä ovat epätodennäköisempiä.

¹ Saura, C. ym., Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results from a Phase 2 Trial (DESTINY-Breast01). 279P. ESMO 2021 Congress. 2021

Kuva 1. Tavanomaisilla elossaolomalleilla arvioitu elossaoloaika



COHERE = Council for Choices in Health Care in Finland (COHERE Finland) = PALKO

Haluamme myös tuoda esille, että PALKOn todennäköisimmäksi katsoman elossaolokäyrän mukainen arvioitu elossaolo-osuus 4 vuoden kohdalla, < 3 %, on pienempi kuin DESTINY-Breast01-tutkimuksen uusien seurantatietojen elossaolo-osuus ja selvästi pienempi kuin nykyään käytettävillä tavanomaisilla hoidoilla saavutettu elossaolo-osuus (12 % tanskalaisessa tosielämän tutkimuksessa² ja 14 % NALA-tutkimuksessa³).

Tämäkin puoltaa käsitystä, että log-logistinen käyrä on todennäköisin käyrä. Yhteenvetona voidaan todeta:

- Log-logistista ekstrapolaatiota käytettäessä elossaoloaika taudin etenemisen jälkeen on molemmissa hoitohaaroissa samankaltainen, toisin kuin esimerkiksi Gompertz-käyrän kohdalla.
- Tätä jakaumaa käytettäessä PFS- ja OS-käyrät eivät myöskään risteä, kuten Gompertz-käyrää käytettäessä tapahtuu. Käyrien risteäminen antaa ymmärtää, että potilaat kuolevat ennen taudin etenemistä, mikä on epätodennäköistä.
- Log-logistista jakaumaa käytettäessä vertailuhaaran tiedot noudattelevat saatavilla olevia tosielämän tietoja².
- Log-logistisen käyrän tilastollinen sopivuus on yksi parhaista ja Gompertz-käyrän taas yksi huonoimmista siinäkin tapauksessa, että pohjana on Fimean arvioinnissa käytetty alkuperäinen aineisto.

² Due A, ym. A retrospective population based observational study in metastatic HER2 positive breast cancer patients in Denmark previously treated with T DM1 289P. ESMO 2021 Congress.

³ Saura C, ym. J Clin Oncol 2020; 38: 3138-3149.

Pyydämme tarkentamaan lopullista tekstiä varten eroa keskiarvojen ja mediaanien välillä

PALKOn luonnoksessa käyttämät elossaoloaikahyödyt ovat keskiarvoja eivätkä mediaaneja.

Keskiarvojen ja mediaanien välillä on eroa, kun elossaolokäyrät ovat koveria kuten DESTINY-Breast01-tutkimuksessa, muissa vasta-aine-lääke-konjugaatteja koskevissa tämän tautialueen tutkimuksissa⁴ ja myös nykyisellä standardihoidolla. Tätä selittää se, että pieni osuus potilaista elää pitkään, mikä vaikuttaa merkittävästi elossaoloajan keskiarvoon mutta määritelmällisesti vain vähän elossaoloajan mediaaniin. Tämä tulee esiin omassakin datassamme, kun DESTINY-Breast01-tutkimuksen lähes täyden maturiteetin saavuttaneiden tietojen mukaista hoidon kestoa verrataan nykyisellä standardihoidolla odotettavissa oleviin tuloksiin:

- Hoidon keston mediaani pitenee ~ 5 kuukautta.
- Hoidon kesto pitenee keskimäärin ~ 12 kuukautta.

Vaikka olemme samaa mieltä siitä, että elossaolohyödyn mediaanin voidaan kohtuullisesti olettaa olevan noin 10–14 kuukautta, tämänhetkisten tietojen perusteella on todennäköistä, että elossaolohyödyn keskiarvo on merkittävästi tätä pidempi. Tämä johtuu OS-käyrän muodosta..

Vaikutus terveydenhuollon budjettiin

PALKOn ilmoittama potilaskohtainen kustannus (171 000 €) on riippuvainen oletuksesta, että hoito on tehokasta ja siksi joitakin potilaita hoidetaan pitkään. PALKON konservatiivisempi olettamus pitkän aikavälin vaikutuksesta tarkoittaisi lyhyempää arvioitua hoidon kestoa ja vähäisempää budjettivaikutusta.

⁴ Verma S. Ym., Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med 2012; 367:1783-1791

LAUSUNTO
24.11.2021

1(3)

Sosiaali- ja terveysministeriö

Viite: Lausuntopyyntö VN/24821/2021

LAUSUNTO

Sosiaali- ja terveysministeriö on varannut terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkolle mahdollisuuden antaa lausunto luonnoksesta hallituksen esitykseksi eduskunnalle laiksi Genomikeskuksesta ja terveyteen liittyvän geneettisen analyysin suorittamisen edellytyksistä. Käsiteltyään asian sähköpostikokouksessaan 17.-23.11.2021 Palko on päättänyt antaa seuraavan lausunnon.

Lakiesityksessä ehdotetaan, että Suomeen perustetaan uusi viranomaistoimija, kansallinen Genomikeskus. Genomikeskuksen perustamisen tavoitteena on esityksen mukaan luoda riippumaton ja puolueeton asiantuntijaresurssi sekä uusimpaan tietotaitoon nojautuva kansallinen infrastruktuuri yksilöllistetyn lääketieteen eli täsmälääketieteen strategisen kehittämisen tueksi tulevina vuosina. Genomikeskus olisi itsenäinen viranomaistoimija. Keskuksen toiminta kattaisi koko Suomen maantieteellisen alueen. Genomikeskus toimisi sosiaali- ja terveysministeriön suorassa tulosohjauksessa osana Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tulosohjausta.

Toisessa vaiheessa on tarkoitus lisätä Genomikeskuksen tehtäviin mm. genomitietorekisterin ylläpito.

Lakiesityksen 4 §:n mukaan genomikeskuksen tehtävänä olisi toimia kansallisena asiantuntijaviranomaisena genomitiedon käsittelyä ja terveyteen liittyviä geneettisiä analyysejä koskevissa asioissa. Genomikeskuksen tulisi osallistua tehtäviensä toimialan mukaiseen kansainväliseen toimintaan.

Perusteluissa todetaan mm., että Genomikeskuksen pysyvään ydintehtävään kuuluisi toimia suomalaisena genomilääketieteen asiantuntijaresurssina. Genomikeskus toimisi asiantuntijaviranomaisena kaikissa genomitiedon käsittelyyn ja geneettisiin analyyseihin liittyvissä asioissa. Genomikeskus voisi viranomaisena antaa laissa säädetyn tehtävänsä alalla itsenäisiä ohjeita ja suosituksia ilman erityistä valtuutusta laissa. Genomikeskuksen viranomaisohjeet olisivat vahvoja kansallisia suosituksia muun muassa palvelunantajille ja biopankkitoiminnan harjoittajille. Tämä ei olisi välitöntä palveluvalikoiman ohjeistamista, vaan osa Genomikeskuksen viranomaisaseman mukaista tehtävää. (s. 61)

Edelleen perusteluissa todetaan, että genomikeskuksen ohjeissa ja suosituksissa olisi mahdollista ottaa huomioon sairauksien seulonnan diagnostiikan sekä hoidon ja seurannan eri menetelmien vaikuttavuuteen liittyvä tieteellinen näyttö, jota dokumentoidaan ja arvioidaan

Lääkäriseura Duodecimin yhdessä erikoislääkäriyhdistyksen kanssa laatimissa Käypä hoito -suosituksissa sekä muissa, kuten yliopistosairaaloiden tuottamissa ohjeissa. Koska Genomikeskuksen ohjeet ja suositukset olisivat itsenäisiä viranomaisohjeita, poikkeaisivat ne tässä suhteessa Käypä hoito -suosituksista ja saattavat vaikuttaa muun muassa työhön osallistuvien asiantuntijoiden vastuisiin. Genomikeskuksen suositusten laatimisen ja päivittämisen tulisi olla jatkuvaa ja keskuksen olisi kyettävä reagoimaan huomattavasti nykyisiä suosituksia nopeammin ja joustavammin genetiikan kentässä tapahtuviin muutoksiin. (s. 61)

Palko toteaa yleisenä näkemyksenään, että geenitiedon keräämistä, käyttöä ja säilyttämistä on perusteltua säädellä. Koska kyse on ensisijaisesti julkisesti järjestetyn terveydenhuollon säätelystä, sääntely ja sen toteutus tulisi kytkeä riittävästi muuhun julkisesti järjestetyn terveydenhuollon ohjaukseen sekä organisoimalla että käytettävien arviointiperiaatteiden osalta.

Uuden, sosiaali- ja terveydenhuollon järjestämistä koskevan lain (612/2021) 4 luku sisältää säännökset sosiaali- ja terveydenhuollon ohjauksesta, suunnittelusta ja kehittämisestä. Lain 21 §:n mukaan sosiaali- ja terveydenhuollon yleinen ohjaus, suunnittelu, kehittäminen ja valvonta kuuluvat sosiaali- ja terveysministeriölle. STM:ssä on sitä varten sosiaali- ja terveydenhuollon ohjausosasto, jonka yhteyteen myös Palko on hallinnollisesti sijoitettu.

Terveydenhuoltolain 78 a §:n nojalla Palkon tehtävänä on seurata ja arvioida terveydenhuollon palveluvalikoimaa sekä antaa suosituksia terveyden- ja sairaanhoidon toimenpiteiden, tutkimusten sekä hoito- ja kuntoutusmenetelmien kuulumisesta palveluvalikoimaan tai rajaamisesta pois palveluvalikoimasta. Lain 7a § sisältää palveluvalikoiman määrittelyssä noudatettavat periaatteet.

Palko toteaa, että Genomikeskuksen tehtävät todetaan 4 §:ssä lyhyesti, yleisellä tasolla, eikä lakiehdotuksesta ilmene, mitä tarkempia periaatteita tehtäviä toteutettaessa noudatetaan tai miten toiminta linkittyy muuhun julkisesti järjestetyn terveydenhuollon sisällön ohjaukseen. Lain 3 §:n 2 momentin mukaan Genomikeskus toimisi STM:n tulosohjauksessa. Vaikutuksia viranomaisten toimintaan koskevassa kohdassa 4.2.2 todetaan lyhyesti, että STM vastuu Genomikeskuksen toiminnan yleisestä suunnittelusta, ohjauksesta ja valvonnasta olisi samanlainen kuin sen vastuu muutoinkin sosiaali- ja terveydenhuollon valtakunnallisesta suunnittelusta ja ohjauksesta. Ko. kohdassa ei mainita mitään mahdollisista vaikutuksista esimerkiksi hyvinvointialueiden toimintaan.

Palkon tehtävänä on määritellä palveluvalikoimaa eli antaa suosituksia julkisesti rahoitetun terveydenhuollon sisällöstä. Lakiesityksen perusteluiden mukaan Genomikeskus ei tekisi välitöntä palveluvalikoiman ohjeistamista. Tämän toteamuksen merkitys jää perusteluissa epäselväksi. Palko toteaa, että välillisestikin palveluvalikoimaan vaikuttava ohjaus tulisi perustaa samoihin, viime kädessä lainsäädäntöön perustuviin periaatteisiin kuin välitönkin ohjaus. Palko katsoo, että Genomikeskuksen rooli ohjauksessa, ohjauksessa noudatettavat periaatteet ja ohjauksen suhde muuhun terveydenhuollon ohjaukseen tulisi selventää jatkovalmistelussa. Palko näkee riskinä, että esitetystä muodosta Genomikeskus voisi antaa suosituksia, joiden vaihtoehtoiskustannukset ja vaikutukset terveydenhuollon muuhun toimintaan jäävät arvioimatta. Kaikessa kansallisessa ohjauksessa on varmistettava, että kaikkien potilasryhmien tarpeet tulevat huomioiduksi ja eri terveydenhuollon menetelmiä (ml. geenitiedon analyysi ja käsittely terveydenhuollossa) tulee arvioida yhteisesti sovittuja arviointikriteerejä noudattaen.

Palko viittaa näkemyksensä taustaksi Minna Kailan ja Mirva Lohiniva-Kerkelän vuonna 2020 julkaistuun selvitykseen Kansallinen terveydenhuollon palveluvalikoima - Määrittämisen periaatteet, rakenne ja kehittämismahdollisuudet (Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2020:31), jonka johtopäätöksissä ja ehdotuksissa päädytään mm. siihen, että erilaisia kansallisia suosituksia laativien tahojen tulisi sitoutua yhteisiin kriteereihin.

Lisäksi Palko kiinnittää huomiota siihen, että STM on hyväksynyt 2005 kansalliset seulontaohjelmien arviointikriteerit (Autti-Rämö ym: Lisääkö seulonta terveyttä?, Suomen lääkirilehti 27-31/2006, s. 2997-3001¹). Myös mahdolliset geneettiset seulonnat tulisi käynnistää vain, jos seulontaohjelma on näiden arviointikriteerien mukaista. On myös huomioitava, että terveydenhuoltolain 14 §:n nojalla seulontojen järjestäminen on tällä hetkellä kuntien vastuulla. Lain 23 §:n nojalla STM:n tehtävänä on antaa asetuksella tarkempia säännöksiä seulonnoista.

Palko katsoo, että sote-uudistuksen voimantulon jälkeen on syytä jatkaa julkisesti järjestettyä terveydenhuollon sisällön ohjauksen kehittämistä mm. arvioimalla kriittisesti eri ohjaavien tahojen roolia ja määrää, jotta ohjaus olisi nykyistä yhtenäisempää ja kustannustehokkaampaa. Rajalliset resurssit olisi syytä keskittää, mutta lakiesitys ehdotetussa muodossaan voisi vaikuttaa päinvastaiseen suuntaan. Toteutuessaan lakiesitys voisi hajauttaa ohjausta ja johdattaa eri menetelmien käyttöönottoa koskevien suositusten arviointiperusteiden erilaisuuden vuoksi eri potilasryhmien välisen eriarvoisuuden lisääntymiseen.

Palko huomauttaa, että Genomikeskuksen asema valtion viranomaisena olisi erilainen kuin esimerkiksi kansallisen syöpäkeskuksen tai neurokeskuksen, joiden asema perustuu ns. keskittämisasiasetukseen eli kysymys on sairaanhoitopiirien yhteistoiminnasta. Päätöksenteko keskuksessa perustuisi viime kädessä johtajan ratkaisovaltaan, kun se esimerkiksi Palkossa perustuu laajasti eri tahojen ja osaamisalueita edustavan neuvoston päätöksiin.

Esityksen mukaan toisessa vaiheessa eli genomitietorekisterin perustamisen jälkeen Genomikeskuksen henkilöstö edustaisi laaja-alaista asiantuntemusta (muun muassa lääkärit, IT-asiantuntijat, bioinformaatikot, geneettinen epidemiologi, tietoturva-asiantuntija, kyberturvaosaaja, koulutusvastaava, perinnöllisyshoitaja, juristi). Esitykseen ei sisälly arviota esimerkiksi vuosikustannuksista Genomikeskuksen perustamisvaiheessa tai myöhemmissä vaiheissa. Palko huomauttaa, että esimerkiksi sen sihteeristöön kohdistetaan tänä vuonna viiden henkilötyövuoden suuruinen resurssi, josta osa käytetään muihin STM:n tehtäviin. Palkon tehtäväkenttään kuuluu koko terveydenhuollon alue.

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujämsä

Eritysisiantuntija Reima Palonen

¹ <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2015092313919>

KIRJE
7.12.2021

1(2)
VN/13765/2021

Sosiaali- ja terveysministeriö

FARMAKOGENEETTISET TESTIT JA PANEELITUTKIMUKSET

Palko tilasi keväällä 2021 prof. Mikko Niemeltä farmakogeneettisestä testauksesta esiselvityksen sen arvioimiseksi, onko asiasta perusteltua käynnistää Palkon suosituksen valmistelu.

Farmakogeneettiset yksilöerot voivat vaikuttaa lääkeaineiden farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan ja sen seurauksena lääkehoidon tehoon tai haittavaikutusriskiin, tai suoraan lisätä haittavaikutusten riskiä. Farmakogeneettisiä testejä voidaan käyttää lääkeaineiden tehon, annostarpeen tai haittavaikutusriskin ennakointiin. Nykyisin suurin osa Suomessa tehtävistä farmakogeneettisistä geenitesteistä tehdään vain ajankohtaiseen lääkehoitoon liittyen. Farmakogeneettisessä paneelitutkimuksessa sen sijaan henkilöltä tutkitaan kaikki tutkimus- hetkellä tunnetut merkittävät lääkehoitoon vaikuttavat geenimuunnokset sisältävän tekemisestä yksittäisen testin asemesta.

Palko katsoo prof. Niemen liitteenä olevan selvityksen perusteella, että asia on laaja ja moniulotteinen, eivätkä siihen liittyvät haasteet ole ratkaistavissa pelkästään Palkon suosituksella. Palko pitää asiaa kuitenkin tärkeänä ja katsoo, että se edellyttäisi kansallisen tason ohjaavia toimenpiteitä, jotta toiminnan laajentuminen tapahtuisi hallitusti.

Käsiteltyään asiaa alustavasti kokouksissaan 1.9.2021 ja 27.10.2021 Palko päätti sähköpostikokouksessaan 17.-23.11.2021 lähettää STM:lle tiedoksi näkemyksensä asiasta mahdollisia toimenpiteitä varten.

Palko toteaa, että tällä hetkellä käytettävissä oleva tietopohja ei ole riittävä Palkon suositusvalmistelun käynnistämiseen, eikä Palkolla ole käytettävissään resursseja tilanteen muuttamiseen. Tietoa tarvitaan mm. geenin muunnoksen yhteydestä lääkevasteeseen ja siitä seuraavasta lääkityksen muuttamistarpeesta sekä geenimuunnosten ja genotyyppien yleisyydestä Suomessa asuvassa väestössä. Lisäksi tulisi luoda lääkekohtaiset kustannusvaikutusmallinnukset. Samoin geenitestin tulosten tulkinnan osaamisen lisääminen vaatisi lääkeiden koulutuksen järjestämistä ja mahdollisia resurssilisäyksiä terveydenhuoltoon.

Etukäteen tehtävien farmakogeneettisten paneelitutkimusten kohdalla kyse voi olla seulontatoiminnasta, jota koskevat omat terveydenhuoltolain ja seulonta-asetuksen säännökset.

Yksittäisen testin tai paneelin kautta tutkittu geenitieto on muuttumaton. Jotta voitaisiin varmistaa tuloksen hyödyntäminen myöhemminkin, tulisi tuloksen merkintätapa ja tulkinnat standardoida. Niiden tulisi olla saatavilla tietojärjestelmistä, jotta potilastietojärjestelmiin

voitaisiin rakentaa automaattisen päätöksenteon tuen herätteitä ja siten parantaa lääkitysturvallisuutta.

Sosiaali- ja terveysministeriö on 18.10.2021 julkaissut lausunnon luonnoksen hallituksen esitykseksi laiksi Genomikeskuksesta ja terveyteen liittyvän geneettisen analyysin suorittamisen edellytyksistä. Esityksen mukaan kansallinen Genomikeskus toimisi kansallisena asiantuntijaviranomaisena terveyteen liittyviä geneettisiä analyysejä ja genomitiedon käsittelyä koskevissa asioissa. Palko on samanaikaisesti tämän kirjeen kanssa hyväksynyt lakiesityksestä oman lausuntonsa STM:lle. Siinä Palko toteaa, että genomitiedon arviointia ja käyttöä koskeva sääntely ja sen toteutus tulisi kytkeä riittävästi muuhun julkisesti järjestetyn terveydenhuollon ohjaukseen sekä organisoinnin että käytettävien arviointiperiaatteiden osalta. Lisäksi Palko kiinnittää huomiota siihen, että lakiesitys toteutuessaan voisi hajauttaa ohjausta ja johdattaa eri menetelmien käyttöönottoa koskevien suositusten arviointiperusteiden erilaisuuden vuoksi eri potilasryhmien välisen eriarvoisuuden lisääntymiseen.

Puheenjohtaja

Sirkku Pikkujämsä

Erityisasiantuntija

Reima Palonen

Esiselvitys Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolle

Farmakogeneettisten testien merkitys julkisessa terveydenhuollossa

Farmakogenetiikan professori Mikko Niemi, LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon
erikoislääkäri

20.10.2021 Helsinki

Johdanto

Farmakogenetiikka tutkii dna:n emäsjärjestyksen erojen vaikutusta lääkevasteeseen (ICH Topic E15, 2007). Dna:lla voidaan tässä yhteydessä tarkoittaa periytyvän, ituradan dna:n lisäksi myös somaattista, esimerkiksi syöpäkasvaimen mutatoitunutta dna:ta. Tässä esiselvityksessä keskitytään kuitenkin ihmisen ituradan dna:n emäsjärjestyksen erojen vaikutukseen lääkevasteeseen. Lääkevasteella tarkoitetaan lääkeaineiden farmakokinetiikkaa, tehoa ja haittavaikutuksia ihmisessä.

Farmakogeneettiset yksilöerot voivat vaikuttaa lääkeaineiden farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan ja sen seurauksena lääkehoidon tehoon tai haittavaikutusriskiin, tai suoraan lisätä haittavaikutusten riskiä. Farmakogeneettisiä testejä voidaan käyttää lääkeaineiden tehon, annostarpeen tai haittavaikutusriskin ennakointiin. Esimerkiksi CYP2C19-entsyymien perinnöllinen puutos vähentää klopidoogreelin aktivaatiota ja sen seurauksena klopidoogreelin verihituleiden paakkuuntumista estävää vaikutusta ja tehoa sepelvaltimotapahtumien ehkäisyssä pallolaajennuksen ja sepelvaltimon stenttauksen jälkeen tai aivoinfarktin sekundaarisessa ehkäisyssä. CYP2C9- ja VKORC1-entsyymien perinnöllinen vaihtelu taas vaikuttaa antikoagulantti varfariinin annostarpeeseen, tehoon ja haittavaikutusriskiin. Aasialaisilla yleinen ihmisen leukosyyttiantigeenigenotyypin *HLA-B*1502* puolesta lisää voimakkaasti karbamatsapiinin aiheuttaman vakavan ihoreaktion riskiä. Muita esimerkkejä farmakogenetiikan merkityksestä lääkehoitojen tehoon ja haittavaikutusriskiin on esitelty tuoreessa katsauksessa (Tarkiainen ym. 2021). Farmakogeneettiset muunnokset ovat hyvin yleisiä ja on arvioitu, että yli 95 %:lla suomalaisista on ainakin yksi lääkehoitoihin kliinisesti merkittävästi vaikuttava genotyyppi.

Suomessa on julkisessa terveydenhuollossa yleisesti käytössä keskeisimmät farmakogeneettiset testit (mm. DPYD, TPMT, SLCO1B1, CYP2D6, CYP2C9 ja VKORC1) ja osalla toimijoista yksityisestä laboratoriosta alihankittuna farmakogeneettinen paneelitutkimus, jossa tutkitaan useita geenejä. Tutkimusten käytön yleisyydestä ei ole suoraan saatavilla julkista tilastoa, mutta yleisimmin käytettyjä lienevät DPYD-geenitesti fluoropyrimidiinilääkityksen ja TPMT-geenitesti tiopuriinilääkityksen yhteydessä. Fluoropyrimidiinejä käytetään yleisesti kiinteiden kasvaimien (esim. suolistosyöpä) solunsalpaajahoitona ja tiopuriineja mm. lasten leukemian sekä tulehduksellisten suolistosairauksien ja ihosairauksien hoidossa.

Toimintamalli geenitestin ottamiseen ennen lääkityksen aloittamista

Nykyisin suurin osa Suomessa tehtävistä farmakogeneettisistä geenitesteistä tehdään vain ajankohtaiseen lääkehoitoon liittyen. Kaikki tutkimushetkellä tunnetut merkittävät lääkehoitoon vaikuttavat geenimuunnokset sisältävän farmakogeneettisen paneelitutkimuksen tekemisestä yksittäisen testin asemesta voi olla eräitä hyötyjä, joita pohditaan alla.

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Farmakogeneettisen testin kustannukset koostuvat karkeasti seuraavista osista: näytteenotto, dna:n rikastus, geenitesti, tietojärjestelmäkulut ja asiantuntijakulut. Mikäli yksittäisen testin asemesta tehdään kattava farmakogeneettinen paneelitutkimus, ei farmakogeneettistä tietoa seuravan kerran tarvittaessa tarvita uutta testiä, jolloin säästetään ainakin näytteenoton ja dna:n

rikastuksen kustannukset. Itse geenitestin kustannukset riippuvat käytettävästä teknologiasta ja voivat paneelitestin osalta olla suuremmat kuin yksittäisen geenitestin kustannukset. Paneelitutkimuksen tulokset tulee tallettaa käyttökelpoisessa muodossa tulevaa käyttöä varten, josta tulee tietojärjestelmäkustannuksia. Toisaalta myös yksittäisen geenitestin tulos tulee samaan tapaan tallettaa tulevaa tarvetta varten, jolloin tietojärjestelmäkuluissa ei välttämättä näiden kahden strategian välillä ole suurta eroa. Menetelmän kehitykseen ja laboratoriotyöskentelyyn liittyvän asiantuntijatyön määrä riippuneen enemmän tutkittavien geenien määrästä kuin siitä tehdäänkö tutkimukset yksittäisinä geenitesteinä vai paneelitestinä. Paneelitestin tekeminen yksittäisten testien asemesta lisää arviolta merkittävästi geenitestien tulkintaan, ohjeistukseen ja neuvontaan liittyvää asiantuntijatyötä. Kustannusvaikuttavuusarviointi edellyttää tietoa paneelitestin terveysvaikutuksista, joista pohdintaa tarkemmin alla.

Terveyshyöty

Vuosina 2010-2017 HUSissa hoidossa olleiden potilaiden otoksesta (n=2567) 57 %:lla oli sairaalahoitajakson aikana määräys lääkkeelle, johon liittyy merkittävää farmakogeneettistä vaihtelua (Litonius, Niemi ym. julkaisematon havainto). Tästä ei voida kuitenkaan tehdä johtopäätöksiä kyseisten lääkehoitojen esiintyvyydestä muilla terveydenhuollon asiakkailla tai suomalaisilla yleisesti. Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa farmakogeneettisesti merkittävien lääkehoitojen esiintyvyys terveydenhuollon asiakkailla vuosina 2011-2016 oli noin 16 % (Hicks ym. 2021). Kansainvälisten farmakogeneettisten hoitosuosituksen mukaan suurimmalla osalla farmakogeneettisesti merkittävää lääkettä käyttävistä potilaista voidaan lääkitys toteuttaa tavanomaisella annostuksella ja vain pienemmällä osalla suositellaan muuttamaan joko lääkkeen annosta tai lääkeainetta. Lääkkeestä riippuen tämä osuus vaihtelee muutaman prosentin ja noin 40 % välillä. Merkittävä osa yliopistosairaalan potilaista ja terveydenhuollon asiakkaista yleisemminkin voisi siis saada terveyshyötyä jo tehdyn farmakogeneettisen geenitestin tuloksista. Mahdollinen terveyshyöty voi seurata joko vaihtoehtoisen lääkehoidon aloittamisesta todennäköisesti tehottoman tai heikkotehoisen asemesta, merkittävien lääkehaittavaikutusten välttämisestä tai paremmasta lääkehoitoon sitoutumisesta lievien haittavaikutusten vähenemisen johdosta. Farmakogeneettisen paneelitestauksen yksityiskohtaisten terveysvaikutusten arviointi edellyttää mallinnustutkimusta, jossa rakennetaan kullekin relevantille lääkkeelle tutkimustietoon perustuva farmakogeneettinen terveysvaikutusmalli.

Tiedon käytettävyys ja informaatio

Farmakogeneettisen tiedon käytettävyys edellyttää, että geenitestin tulos on saatavilla silloin kun asianomainen lääkehoito on tarkoitus aloittaa ja että lääkkeen määrääjä osaa tulkita tuloksen oikein. Farmakogeneettisen testin tulos valmistuu nykyisin testistä ja laboratoriosta riippuen noin 2-4 viikon kuluessa näytteen ottamisesta. Vaikka tämä aika on monissa tilanteissa riittävä (esim. DPYD ja fluoropyrimidiinit, TPMT ja tiopuriinit), on tilanteita, joissa tulos tarvitaan nopeasti (esim. CYP2C19-geenitesti klopidoogreelia varten akuutin sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä). Teknisesti yksittäisen farmakogeneettisen geenitestin tai paneelitestin tulos olisi teknologiasta riippuen mahdollista saada muutamassa tunnissa-muutamassa päivässä, mutta tämä sitoo suhteessa paljon resursseja eikä se ole järkevää kuin erityistilanteissa. Paneelitestin tekeminen yksittäisen geenitestin asemesta mahdollistaa sen, että tulos on jatkossa käytettävissä välittömästi myös kiireellisemmissä tilanteissa. Toisaalta, paneelitestin käyttäminen yksittäisten testien

asemesta voi myös tehostaa laboratorion toimintaa, jolloin testin läpimenoaika todennäköisesti lyhenee nykyisestä yksittäisten testien käytön tilanteesta.

Kun farmakogeneettinen geenitesti tehdään yksittäistä ajankohtaista lääkehoitoa varten, testin tuloksen tulkitsee yleensä testin tilaaja tai toinen saman taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Tällöin tuloksen tulkinta on oletettavasti melko yhtenäistä ja laadukasta. Farmakogeneettisen paneelitestin käyttö tekee kaikista kyseisen potilaan tulevasta lääkkeen määrääjistä potentiaalisia geenitestin tuloksen tulkitsijoita. Lääkehoidon laadun ja turvallisuuden kannalta on tärkeää, että kaikilla lääkkeiden määrääjillä on käytettävissä yhteneväiset, näyttöön perustuvat ohjeet siitä, miten geenitestin tulos minkäkin lääkehoidon suhteen tulkitaan. Parhaiten ohjeet toimivat automaattisina päätöksenteon tuen herätteinä lääkkeen määräämisen yhteydessä. Valmius herätteisiin lienee useimmissa Suomessa käytössä olevissa potilastietojärjestelmissä. Tämän lisäksi paneelitutkimuksen tulosten merkitys tulee arvioida jo tulosten valmistuttua potilaan kokosenhetkisen lääkityksen kannalta eikä vain yksittäisen aloitettavan lääkehoidon kannalta. Tätäkin edesauttaisivat yhtenäiset kansalliset farmakogeneettisen geenitestin tulkintaohjeet. Tulkinnasta vastaa tutkimuksen tilannut lääkäri, mutta on ilmeistä, että tähän arvioon tarvitaan myös kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erityisosaamista.

Yhteneväisten, lääkkeen määrääjille tarkoitettujen tulkintaohjeiden lisäksi on tärkeää laatia potilaille tarkoitettua tulkintaa farmakogeneettisten testien tuloksista. Yleistä tietoa farmakogenetiikasta on jo nykyisin saatavilla esimerkiksi Terveyskylästä, joka voisi olla luonteva sijainti myös yksityiskohtaisemmalle potilasinformaatiolle. Farmakogeneettiset muunnokset eivät yleensä altista sairauksille vaan liittyvät puhtaasti lääkevasteeseen, joten perinnöllisyysneuvontaa niihin liittyen ei tarvita. Mikäli johonkin tulevaisuudessa löytyy geenimuunnokseen tällaista liittyy, neuvonnan tarpeesta voidaan linjata kansallisissa tulkintaohjeissa.

Paneelin mahdollinen täydentäminen myöhemmin

Kattava farmakogeneettinen paneelitutkimus sisältää sitä käyttöön otettaessa tunnetut merkittävimmät lääkehoitoihin vaikuttavat geenimuunnokset. Tutkimustieto ja lääkekehitys tulevat tuomaan jatkossa tarvetta tutkia myös muita geenimuunnoksia. Nämä tulee sisällyttää paneelitutkimuksen seuraaviin kehitysversioihin. Kun potilaalle on tehty jo aiempi farmakogeneettinen paneelitutkimus, hänelle voidaan tehdä tarvittaessa uudistettu paneelitutkimus siinä tilanteessa, kun kyseistä uutta tietoa jonkun lääkehoidon kannalta tarvitaan. Tässäkin olisi huomattava apu automaattisesta päätöksenteon tuen herätteestä joka ohjaisi lääkärin tilaamaan uuden paneelitestin tarvittaessa. Osa lääkehoitojen kannalta tärkeistä geeneistä on hyvin mutkikkaita ja niiden sisällyttäminen paneelitutkimukseen voi olla käytettävästä teknologiasta riippuen vaikeaa, mutta teknologian kehitys voi mahdollistaa myös näiden lisäämisen paneeliin myöhemmin. On myös ilmeistä, että käytettävästä teknologiasta riippuen eri laboratorioilla voi olla käytössä sisällöltään erilaisia paneeleita.

Kansainvälinen kehitys on menossa yksittäisistä farmakogeneettisistä geenitesteistä kohti paneelitutkimuksia. Nykytiedon valossa voi jo nyt olla järkevää korvata myös Suomessa yksittäiset ajankohtaista lääkehoitoa varten tehtävät geenitestit paneelitutkimuksilla, jolloin samalla saadaan tulevaisuutta varten tietoa myös muista lääkehoitoihin vaikuttavista geenimuunnoksista.

Toimintamalli ennakoivan geenitestin tekemiseen

Ennakoivasti tehtävä farmakogeneettinen paneelitutkimus tehdään tilanteessa, jossa vielä ei ole tarvetta farmakogeneettiselle tiedolle lääkehoidon suhteen vaan tutkimus tehdään pelkästään tulevaisuuden tarvetta varten.

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Ennakoivan farmakogeneettisen paneelitutkimuksen kustannukset ja kustannusvaikuttavuus riippuvat olennaisesti siitä miten ennakoiva tutkimus kohdennetaan. Toistaiseksi kustannusvaikuttavuudesta ei ole käytettävissä tutkimustietoa, mutta sitä voidaan arvioida mallinnustutkimuksella. Mahdollisia kohdennusstrategioita voivat olla esimerkiksi:

1. Ikäryhmäkohdennus

Joskus esitetään farmakogeneettisen paneelitutkimuksen tekemistä jo vastasyntyneille, mutta vastasyntyneiden testaukseen liittyy eettisiä erityiskysymyksiä. Ottaen huomioon myös lääkehoitojen painottumisen huomattavasti vanhempiin ikäluokkiin, sen että farmakogeneettisesti merkitykselliset lääkehoidot eivät ole kovin yleisiä lasten lääketoissa ja että tiedon lisääntyessä geenipaneelia täytyisi uudistaa vuosien kuluessa, en näe tässä vaiheessa perusteltuna kohdentaa ennakoivaa farmakogeneettistä paneelitutkimusta vastasyntyneisiin. Sen sijaan on tarpeen mallintaa muihin ikäryhmiin kohdistetun ennakoivan farmakogeneettisen paneelitutkimuksen kustannusvaikutuksia ja kustannusvaikuttavuutta.

2. Terveysthuollon asiakkaat

Yhdysvaltalais tutkimuksen mukaan noin 16 % terveydenhuollon asiakkaista vuosittain käyttää ainakin yhtä farmakogeneettisesti merkityksellistä lääkehoitoa (Hicks ym. 2021). On syytä selvittää mikä osuus suomalaisista terveydenhuollon asiakkaista tällaisia lääkkeitä käyttää ja tutkia kaikille terveydenhuollon asiakkaille kohdennetun farmakogeneettisen paneelitutkimuksen kustannusvaikutuksia ja –vaikuttavuutta mallinnustutkimuksella.

3. Tiettyjä sairauksia sairastavat

Suomalaisista yliopistosairaalan potilaista yli puolet näyttää saavan farmakogeneettisesti relevanttia lääkehoitoa sairaalahoidon aikana (Litonius, Niemi ym. julkaisematon havainto). On tärkeää tutkia kyseisten potilasryhmien farmakogeneettisesti relevanttien lääkehoitojen insidenssiä sairaalahoitojakson jälkeen ja simuloida kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta. Lisäksi tulee tutkia miten eri sairaudet ennakoivat farmakogeneettisesti relevanttien lääkehoitojen ilmaantuvuutta.

On mahdollista, että ennakoiva farmakogeneettinen paneelitestaus olisi kustannusvaikuttavaa ainakin jossain ikäryhmässä tai potilasryhmässä toteutettuna, mutta vielä tätä ei voida tarkkaan arvioida. Ennakoivan farmakogeneettisen paneelitutkimuksen kustannusvaikuttavuuden arviointi edellyttää jatkotutkimuksia.

Terveyshyödyt

Ennakoivasta farmakogeneettisestä paneelitutkimuksesta saatavat terveyshyödyt ovat samankaltaisia kuin farmakogeneettisen paneelitutkimuksen tekemisestä yksittäisen farmakogeneettisen geenitestin asemesta. Hyödyt väestötasolla riippuvat ennakoivan testauksen kohdentamisesta.

Tiedon käytettävyys ja informaatio

Ennakoivassa farmakogeneettisessä paneelitestauksessa potilaalle annettavan informaation merkitys korostuu. Siihen, mukaan lukien ennen testausta annettava informaatio, tulee kiinnittää erityistä huomiota ja sen tulee olla kansallisesti yhteneväistä. Tiedon käytettävyys terveydenhuollossa edellyttää paneelitutkimuksen tulosten tallettamista käyttökelpoisessa muodossa ja kansallisesti yhteneväisiä tulkintaohjeita.

Mitä tietoa farmakogeneettiseen paneeliin sisällytettäväksi harkittavien geenien osalta tulisi saada ja mistä tämä tieto olisi saatavissa?

Kunkin geenin osalta tulee tietää ainakin geenin muunnosten yhteys lääkevasteeseen ja sen näytönaste, miten lääkehoitoa olisi suositeltavaa muuttaa vastetta muuntavan genotyypin omaavilla ja suosituksen vahvuus, mitkä geenimuunnokset vaikuttavat proteiinin toimintaan ja lääkevasteeseen, miten genotyypistä muodostetaan ilmiäsu- eli fenotyypiprediktio, sekä mitkä ovat merkittävien geenimuunnosten ja genotyyppien yleisyydet suomalaisilla ja muissa väestöissä. Muun muassa yhdysvaltalainen Kliinisen Farmakogenetiikan Implementaatiokonsortio (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) kokoaa näitä tietoja ja on tehnyt 26 näyttöön perustuvaa suositusta geenitiedon tulkinnasta eri geeni-lääkepareille. Nämä suositukset ovat maksutta ja vapaasti kaikkien saatavilla. Näitä suosituksia voidaan käyttää pohjana geenien ja niistä tutkittavien muunnosten valinnalle sekä kansallisille tulkintasuosituksille. Myös Alankomaiden Farmakogenetiikan Työryhmä (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) on tehnyt vastaavia suosituksia ja myös niitä voidaan käyttää työn tukena.

Millä tavoin geenipaneelista saatu, mutta vasta tulevaisuudessa mahdollisesti tarpeellinen tieto olisi jatkossa hyödynnettävissä ja kenen vastuulla tämän toteuttaminen olisi?

Geenipaneelista saatava tulos tallentuu nykyisin laboratoriotuloksena tai siihen liitettynä lausuntona potilastietojärjestelmiin ja siirtyy sellaisenaan Kantajärjestelmään. Jotta tulos on jatkossa hyödynnettävissä, tulee tuloksen merkintätapa ja tulkinnat standardoida. Erityisesti tämä on edellytys tietojen hyödyntämiselle sairaanhoitopiirien ja potilastietojärjestelmien yli ja automaattisessa päätöksenteon tuessa. Standardoinnissa voidaan käyttää apuna yhdysvaltalaisia konsensustermejä (Caudle ym. 2017), mutta ne eivät suoraan sovellu Suomessa käytettäväksi. Tulosten käyttö maanlaajuisesti edellyttää, että ne ovat standardoidussa muodossa saatavilla Kantajärjestelmästä sekä potilastietojärjestelmien automaattisiin päätöksenteon tuen herätteisiin että manuaaliseen tarkasteluun. Jotta eri laboratorioissa tehtyjä farmakogeneettisiä

paneelitutkimuksia voidaan tulkita yhteneväisesti, tulee niiden sisällölle luoda geenikohtaiset standardit.

Miten kustannusvaikuttavuuden mallintaminen voitaisiin tehdä ja mitä tietoa se edellyttää?

Kustannusvaikuttavuutta voi mallintaa rakentamalla tutkimustietoon perustuvat lääkekohtaiset skenaariot tilanteesta, jossa geenitestin tulos on käytettävissä ja tilanteesta, jossa testin tulosta ei ole käytettävissä. Näiden skenaarioiden rakentamisessa voi käyttää pohjana tutkimustietoa geenimuunnosten vaikutuksista kyseisten lääkkeiden tehoon ja haittavaikutusriskiin sekä joissain tilanteissa tietoa satunnaistetuista tutkimuksista, joissa on verrattu geenitestiohjattua hoitoa standardihoitoon. Lisäksi tietoa tarvitaan genotyyppien esiintyvyyksistä, lääkehoitojen esiintyvyyksistä ja ilmaantuvuuksista ja geneettiseen vaihteluun liittyvistä lääkehoidon tehon puutteen tai haittavaikutusten aiheuttamista terveydenhuollon tapahtumien kustannuksista. Genotyyppien esiintyvyydestä on saatavilla tieteellisestä kirjallisuudesta ja tietokannoista ja lisäksi esiintyvyyttä voidaan tutkia otoksella suomalaisia. Lääkehoitojen esiintyvyyksiä sekä tehon puutteen ja haittavaikutusten kustannuksia voidaan tutkia rekisteritutkimuksella ja laatimalla aiempaan tieteelliseen tutkimukseen perustuvia skenaarioita. Lisäksi esimerkiksi biopankkitutkimuksella voidaan tutkia suoraan eri genotyyppien omaavien potilaiden hoidon kustannuksia. Kustannuksissa tulee lisäksi huomioida geenitestien kustannukset sekä kansallisten suositusten laatimisen ja ylläpidon sekä päätöksenteon tuen herätteiden kustannukset.

Lopuksi

Kansainvälinen kehitys farmakogenetiikan alalla vie kohti paneelitutkimuksia ja on ilmeistä, että myös Suomessa yksittäiset farmakogeneettiset testit tulevat korvautumaan merkittävimmät farmakogeneettiset geenimuunnokset kattavalla paneelitutkimuksella. Jotta paneelitutkimukset tuottaisivat mahdollisimman paljon terveyshyötyä kustannustehokkaasti, tulee niiden käyttöönotto ja mahdollinen ennakoiva testaus tehdä hallitusti. Hallitsematon käyttöönotto voi johtaa terveydenhuollon resurssien epätarkoituksenmukaiseen käyttöön. Farmakogeneettisten paneelitutkimusten hallittu käyttöönotto edellyttää testien sisällön, tulosten merkitsemisen, digitaalisen tiedonvälityksen, päätöksenteon tuen ja koulutuksen koordinoitua.

Kirjallisuutta

Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, Scott SA, Rehm HL, Williams MS, Klein TE, Relling MV, Hoffman JM. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med* 2017;19:215-23.

Hicks JK, El Roubay N, Ong HH, Schildcrout JS, Ramsey LB, Shi Y, Anne Tang L, Aquilante CL, Beitelshes AL, Blake KV, Cimino JJ, Davis BH, Empey PE, Kao DP, Lemkin DL, Limdi NA, P Lipori G, Rosenman MB, Skaar TC, Teal E, Tuteja S, Wiley LK, Williams H, Winterstein AG, Van Driest SL, Cavallari LH, Peterson JF; IGNITE Pharmacogenetics Working Group. Opportunity for genotype-guided prescribing among adult patients in 11 US health systems. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:179-88.

ICH Topic E15, Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories, 2007.

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-15-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data-sample-coding_en.pdf)

Tarkiainen K, Lehtisalo M, Niemi M. Geenitestit ja lääkehoito. *Suom Lääkäril* 2021;76:56-9.

MUISTIO

1(2)

16.11.2021

VN/30776/2021

Palkon asiantuntijan valinta 2021-23

Terveydenhuoltolain 78a §:n nojalla Palkon tulee suosituksia antaessaan ottaa huomioon muun muassa eettiset näkökohdat. Palkon sihteeristö on kehittänyt eettisten kysymysten arviointia, mutta etenkin laajoissa suosituskokonaisuuksissa olisi päätoimisen sihteeristön työmäärän hallitsemiseksi perusteltua, että käytettävissä olisi myös eettisiin kysymyksiin erikoistunut asiantuntija.

VTT, FM Susanne Uusitalo on tehnyt Palkolle toimeksiantosopimuksilla kahteen laajaan suositukseen liittyvää eettistä arviointia. Hän on väitellyt käytännöllisestä filosofiasta vuonna 2015 (aiheena addiktion käsitteelliset kysymykset ja osittain niiden bioeettiset seuraukset) ja tehnyt jatko-opinnoista alkaen töitä erilaisissa bioeettisissä projekteissa ("geneettinen demokratia", neuroetiikka, erityisesti autonomiakysymykset).

Tällä hetkellä Uusitalo on TENKin tutkimusetiikan tukihenkilö Turun yliopistossa, valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuksen eettisen toimikunnan TUKIJAN jäsen, Turun yliopiston tutkimuseettisen terveystieteellisen jaoston toimikunnan jäsen, International Chair in Bioethics Suomen yksikön johtaja, eettisten standardien työryhmän vetäjä raskauden aikaisen ja jälkeisen masennuksen COST Action tutkijaverkostossa sekä jäsen Turun yliopiston strategian mukaisen temaattisen painopisteen "Terveys, diagnostiikka ja lääkekehitys –johtoryhmässä".

Palko-asetuksen (63/2014) 2 §:n mukaan neuvosto voi asettaa asioiden valmistelua varten jaostoja, joiden jäseninä voi olla myös neuvostoon kuulumattomia asiantuntijoita. Uusitalo osallistuisi tarvittaessa jaostojen työskentelyyn, huolehtisi sihteeristön ja jäsenten koulutuksesta eettisessä arvioinnissa sekä avustaisi Palkon eettisen arvioinnin prosessin ja periaatteiden kehittämisessä.

STM:n vahvistaman Palkon palkkio- ja korvauspäätöksen mukaan neuvoston käyttämälle asiantuntijalle maksetaan palkkiota enintään 75 euroa tunnilta. Mikäli toimeksiantoon kuluva tuntimäärän arvioidaan ylittävän 30 tuntia, palkkio koko toimeksiannosta määräytyy erikseen sovittavan, alempan kokonaispalkkioon johtavan perusteen mukaan. Kokoukseen osallistuvalla asiantuntijalle maksetaan tuntipalkkion sijasta kokouspalkkio.

Uusitalolle maksettavaksi palkkioksi esitetään 55,50 euroa tunnissa, mikä vastaa Palkon vastaavan koulutustason ja kokemuksen omaaville Palkon sivutoimisille sihteereille maksamaa palkkiota.

Uusitalon työmäärä vaihtelisi tarpeen mukaan, eikä se voi ylittää sivutoimisuuden rajana pidettyä keskimäärin 20 tuntia viikossa. Todennäköisesti se tulee jäämään keskimäärin muutama tuntiin viikossa. Uusitalon valittaisiin asiantuntijaksi nykyisen toimikauden loppuun 30.6.2023 saakka.

