

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 21/2022 toimikausi 2020-2023

Aika 27.10.2022 klo 10.00-15.05
Paikka VM Nh Jakovara, Mariankatu 9 Hki/TEAMS
Osallistujat Sirkku Pikkujäämä, puheenjohtaja (läsnä kohdat 10-14, 16-17)

Jäsenet

Juha Auvinen (poissa)
Teppo Heikkilä (poissa)
Tapani Hämäläinen, varapj. (läsnä)
Sirkku Jyrkkiö (poissa)
Janne Leinonen, varapj. (läsnä kohdat 13-17)
Ismo Linnosmaa (läsnä)
Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj. (läsnä)
Heikki Lukkarinen (läsnä)
Minna-Liisa Luoma (läsnä)
Marja Pöllänen (poissa)
Sari Raassina (läsnä)
Piia Rannanheimo (läsnä)
Juhani Sand (läsnä kohdat 2-9)
Valpuri Taulasalo (läsnä)
Katri Vehviläinen-Julkunen (läsnä)

Varajäsenet

Riitta Aejmelaesus (läsnä kohdat 1-12, 15)
Veli-Matti Ulander (läsnä kohdat 1-9, 15)
Vesa Jormanainen (läsnä)
Juha Korpelainen (poissa)
Kirsi Vainiemi (läsnä kohdat 2-17)
Marina Kinnunen (poissa)
Jarmo J. Koski (läsnä)
Niina Koivuviita (poissa)
Heli Mattila (poissa)
Nina Lindfors (poissa)
Tuula Kock (läsnä kohdat 4-17)
Kari Punnonen (läsnä kohdat 1-9)
Sari Mäkinen (poissa)
Kirsti Tolonen (poissa)
Teuvo Antikainen (läsnä)

Pysyvä sihteeristö

Kati Koskinen, pääsihteeristö (läsnä)
Ritva Bly, erityisasiantuntija (läsnä)
Sari Koskinen, erityisasiantuntija (poissa)
Reima Palonen, erityisasiantuntija (läsnä)
Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija (läsnä)
Heli Sivula, suunnittelija (läsnä)
Leena Alanne, assistentti (läsnä)

Asiantuntijat

Ilona Autti-Rämö (läsnä)
Mika Gissler (poissa)
Jorma Komulainen (poissa)
Maija Miettinen (läsnä kohdat 9-17)
Lauri Pelkonen (läsnä kohdat 1-9)
Kari Tikkinen (poissa)
Susanne Uusitalo (läsnä)

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisten kokousten pöytäkirjat (23.-29.9.2022 s-postikokous ja 15.6.2022, liite 1a-b)

Varapuheenjohtaja Tapani Hämäläinen toimi kokouksen puheenjohtajana.

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkittiin tiedoksi edellisten kokousten pöytäkirjat. Päätettiin, että asiakohta 15 käsitellään ennen asiakohtia 10-14 ja 16-17.

Hyväksyttävät suositukset

2. Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (liite 2a-d), Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointiraporttiin](#).

Suositusluonnokseen saatiin myyntiluvan haltijan vastine, keuhkolääkäriryhmän lausunto, kansainvälisen potilasjärjestön lausunto sekä kolme kommenttia otakantaa.fi-palvelun kautta. Lääkejaosto on käsitellyt kommentit kokouksessaan ja ehdottaa poissulkevan suosituksen hyväksymistä.

Päätös: Hyväksyttiin poissulkeva suositus.

Otakantaan hyväksyttävät suositusluonnokset

3. Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointiraporttiin](#).

Lääkejaosto on käsitellyt suositusluonnosta ja ehdottaa ehdollisesti myönteisen suosituksen viemistä kommentoivaksi otakantaa.fi-palveluun.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

4. Tebentafuspi silmän suonikalvoston melanooman hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointiraporttiin](#).

Lääkejaosto on käsitellyt suositusluonnosta ja ehdottaa ehdollisesti myönteisen suosituksen viemistä kommentoivaksi otakantaa.fi-palveluun.

Neuvosto kävi keskustelua suositusluonnoksen yhteenvedon sanoituksesta liittyen lääkkeen hintaneuvotteluihin sekä suosituksen seurannasta. Yhteenvedossa yhden lauseen uusi muotoilu: ”Palko painottaa, että lääke voidaan ottaa käyttöön ainoastaan tilanteessa, jossa lääkkeen hintaneuvottelut johtavat erittäin merkittävään hinnanalennukseen suhteessa hoidon vaikuttavuuteen.” Suosituksen seurannassa yhden lauseen uusi muotoilu: ”Vaikuttavuustietoa tebentafuspin käytöstä tulee kerätä järjestelmällisesti yhtenäisin mittarein.”

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi suositusluonnokseen tehdyin muutoksin.

Muut päätettävät asiat

5. Lääkesuosituksen päivityspyyntö: Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa (liite 5a-b), Sinikka Sihvo

Myyntiluvan haltija on lähettänyt uudelleenarviointipyynnön koskien suositusta "[Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa](#)" (24.3.2021, VN/25697/2020). Myyntiluvan haltija täsmensi uudelleenarviointipyyntöä lääkejaoston pyynnöstä 12.9.2022. Lääkejaoston käsittelyn mukaan päivityspyntö ei sisältänyt sellaisia uusia tietoja, jotka antaisivat aihetta käynnistää suosituksen päivitystä.

Päätös: Päätettiin, ettei suosituksen päivitystä käynnistetä.

6. Lääkesuosituksen päivitys: Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito edenneen kirkassoluisen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa, Sinikka Sihvo

26.11.2019 annetun Palkon [suosituksen](#) mukaan se arvioidaan uudelleen aikaisintaan v. 2021 lopulla.

EMAn vaatimusta toimittaa tutkimustuloksia nivolumabi+ ipilimumabi yhdistelmähoidon tehosta nivolumabi moniterapiaan verrattuna on siirretty 31.5.2023 asti.

Päätös: Siirretään päätöstä suosituksen päivittämisestä 31.5.2023 jälkeiseen aikaan, kun uudet tutkimustulokset on julkaistu.

7. Lääkesuosituksen päivitys: Durvalumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa, Sinikka Sihvo

Palkon [suositus](#) (12.6.2019), jonka mukaan hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2022. Suosituksessa on edellytetty, että hoidetuista potilaista kerätään systemaattisesti ja yhdenmukaisesti tietoja, kuten hoidettujen potilaiden lukumääristä, ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja vaikutuksista.

Lääkejaoston kokouksessa 16.5. päätettiin tehdä Fimealle tietopyyntö, sekä antaa myyntiluvan haltijalle mahdollisuus vastineeseen. Uusi tutkimustieto varmistaa aikaisempia tuloksia ja Palkon puoltavaa suositusta tässä indikaatiossa.

Päätös: Suositusta ei päivitetä, perusteena uusi tutkimustieto, joka vahvistaa suosituksen johtopäätökset. Lisäksi päätettiin, ettei suosituksessa edellytetyt tiedot kerätä sairaanhoitopiireistä, koska niille ei ole tarvetta.

8. Neuromodulaatiohoidot, Kati Koskinen

Palko on saanut aihe-ehdotuksen liittyen yksittäiseen neuromodulaatiohoitoon. Aihe-ehdotusta on käsitelty Mielenterveys- ja päihdepalvelujaostossa 24.8.2022 sekä puheenjohtajajaostossa 11.10.2022, joissa on nähty tarpeellisen arvioida neuromodulaatiohoitojen kenttä tarvittaessa kokonaisuudessaan. Lisäksi Palko valmistelee parhaillaan suositusta transkraniaalisen magneettistimulaatiohoidon käytöstä masennuksen ja kroonisen kivun hoidossa. Käytiin keskustelu aihe-ehdotuksesta.

Päätös: Päätettiin, ettei suositusvalmistelua aloiteta.

9. Toimintasuunnitelma 2023, Kati Koskinen

Keskusteltiin vuoden 2023 toimintasuunnitelman suuntaviivoista. Palkon neuvosto hyväksyy toimintasuunnitelman viimeistään vuoden 2023 ensimmäisessä kokouksessa.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

Muut asiat

10. Pj-jaosto, Reima Palonen

Katsaus pj-jaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

11. Miepä-jaosto, Kati Koskinen

Katsaus jaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Kuvantamistutkimusten jaosto, Ritva Bly

Katsaus jaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin. Ennakkotietona kerrottiin, että lausuntopalautteen perusteella on nähty tarpeelliseksi järjestää bitewing-röntgentutkimusten kriteereistä webinaari 9.12.2022 klo 9.00-10.30. Lisäksi kerrottiin tiedoksi, että kansainvälisen IAEA:n standardeja vasten tehdyn IRRS-arvioinnin (Integrated regulatory review service) loppuraportissa todettiin oireettomien henkilöiden kuvantamisen kriteerien valmistelun rahoitus epävarmaksi ja kehoitettiin STM:ää varmistamaan Palkon resurssointi myös jatkossa.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

13. Plastiikkakirurgian jaosto, Kati Koskinen

Katsaus jaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

14. Lääkejaosto klo, Sinikka Sihvo

Katsaus jaostossa käsiteltyihin ajankohtaisiin asioihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

15. Suosituskokonaisuus: Hedelmöityshoidot ja muut lisääntymislääketieteen menetelmät, Reima Palonen, (liite 15)

Työsuunnitelma ja aikataulu

Lisääntymisterveyden jaosto on valmistellut tämän vuoden aikana suosituskokonaisuuden ns. yleistä osaa 4.2.2022 hyväksytyn työsuunnitelman perusteella. Keskeinen osa valmistelua on ollut eettisen arvioinnin laatiminen. Aiempi suunnitelma oli, että eettinen arviointi olisi jakautunut yleisen osan ja yksittäisiä menetelmiä koskevien suositusten välillä mutta työn edetessä on todettu, että eettinen arviointi tulee tehdä yhtenä kokonaisuutena kaikkien menetelmien osalta. On myös ilmennyt, että eettisen arvioinnin laajuus on arvioitua suurempi.

Edellä todetun perusteella ehdotetaan päivitettäväksi aiempaa työsuunnitelmaa niin, että eettinen arviointi otetaan kokonaisuudessaan osaksi yleistä osaa, eikä vain tiivistelmänä. Aiemman suunnitelman mukaan yleinen osa oli tarkoitus hyväksyä kommentoitavaksi joulukuun kokouksessa, mutta tämän hetken arvioin mukaan se siirtyisi 2.2.2023 kokoukseen.

Eettinen arviointi

Palkon käsikirjan mukaan eettisessä arvioinnissa hyödynnetään EUnetHTA:n eettisen arvioinnin kysymyksiä. Tässä laajassa eettisessä analyysissä se malli ei sellaisenaan kuitenkaan toimi, joten ehdotettiin, että analyysi tehtäisiin käyttäen reflektiivistä tasapainomenetelmää. Reflektiivinen tasapainomenetelmä on yhdysvaltalaisen oikeudenmukaisuusfilosofin John Rawlsin kehittämä menetelmä eettisten arvostelmien oikeuttamiseksi. Siinä pyritään asiaan liittyvien periaatteiden ja muiden merkityksellisten seikkojen välillä vallitsevaan tasapainotilaan kuitenkin tiedostaen, että uudet tapaukset tai harkinta saattavat muuttaa tätä tilaa. Keskustelun jälkeen ehdotus hyväksyttiin.

Julkisessa terveydenhuollossa on tehty hedelmöityshoitoja ei-lääketieteellisillä perusteilla ainakin vuodesta 2019 alkaen. Perusteena oli yhdenvertaisuuslain nojalla annettu ratkaisu. Yleisen osan valmistelun ja erityisesti jaoston pitämien järjestötapaamisten yhteydessä on noussut esille toiveet laajentaa hoitoja uusiin ryhmiin ja tilanteisiin. Kun hoitoja on jo aloitettu ei-lääketieteellisin perustein antamaan, niin sen jälkeen on todettu vaikeaksi asettaa kriteerejä, joilla rajoja voitaisiin vetää. Julkisen terveydenhuollon järjestämistä koskeva lainsäädäntö lähtee edelleen siitä, että palveluvalikoimaan kuuluu vain lääketieteellisesti perusteltu toiminta.

Keskusteltiin Susanne Uusitalon ja Ilona Autti-Rämön johdolla yleisellä tasolla siitä, mikä on eettisesti ja oikeudellisesti kestävä ja oikeudenmukainen tapa määrittää julkisen terveydenhuollon vastuu hedelmöityshoitojen järjestämisessä.

Päätös: Hyväksyttiin päivitetty työsuunnitelma ja eettisen arvioinnin tekeminen reflektiivisellä tasapainomenetelmällä sekä ohjeistettiin jatkovalmistelua.

16. Ilmoitusasiat, Kati Koskinen

- Syyskauden 2022 kokoukset: kalenterikutsut toimitettu
 - 15.12 klo 10-16 (OKM, Meritullinkatu 10, Helsinki, Nh Seminarium, 2krs. K214/Teams)
- Kevään 2023 kokousajat: kalenterikutsujen päivitys yksityiskohdilla myöhemmin.
 - 2.2.2023 klo 10-16
 - 15.3.2023 klo 10-16
 - 4.5.2023 klo 10-16
 - 15.6.2023 klo 10-16 (läsnäkokous) Hanasaassa -

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

17. Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.05.

| | |
|---------------------|-------------------|
| Puheenjohtaja | Tapani Hämäläinen |
| Pääsihteeri | Kati Koskinen |
| Erityisasiantuntija | Reima Palonen |
| Erityisasiantuntija | Sinikka Sihvo |

LIITTEET

Liite 1a. [Palkon s-postikokouksen 23.-29.9.2022 pöytäkirja](#) Liite
 1b. [Palkon 15.6.2022 kokouksen pöytäkirja](#)
 Liite 2a. [Amivantamabi suositus](#)
 Liite 2b. Amivantamabi_ myyntiluvan haltijan vastine
 Liite 2c. Amivantamabi_ keuhkolääkärin lausunto
 Liite 2d. [Amivantamani_yhteenvedo otakantaa kommenteista](#)
 Liite 5a. Luspatersepti_ myyntiluvan haltijan vastaus
 täsmentää uudelleen käsittelypyyntöä
 Liite 5b. Luspatersepti_ päivitetty hoitotulokset syyskuu, (ei
 julkinen, JulkL 24.1 § 20 k.)
 Liite 15. Työsuunnitelma LITE-jaosto

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

PALVELUVALIKOIMANEUVOSTO
PL 33
00023 VALTIONEUVOSTO

12.9.2022

Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (VN/10351/2022; STM051:00/2020)

Vastine Palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnokseen

Kiitämme mahdollisuudesta toimittaa vastine Palkon suositusluonnokseen ”Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa”. Haluamme vastineena lausua seuraavaa:

1. Terveysongelma ja hoidollinen tarve

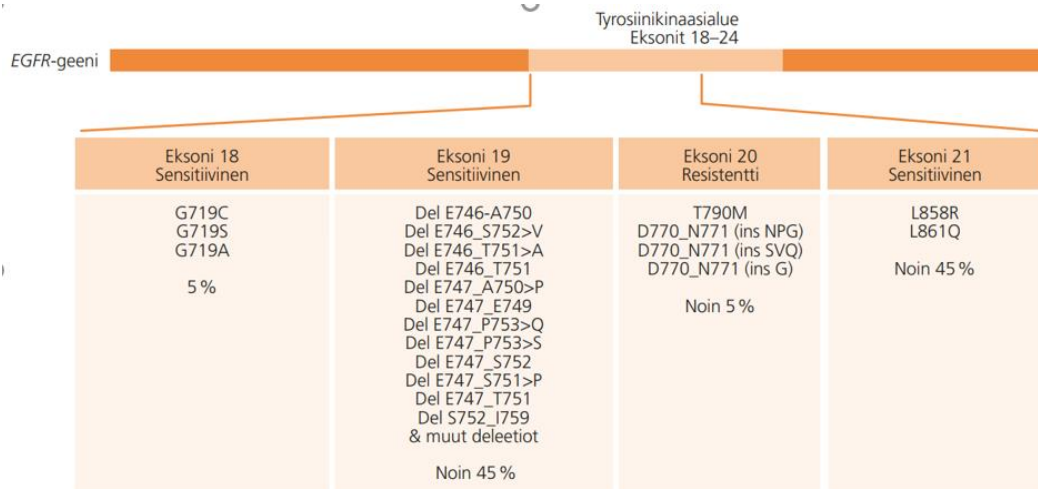
Vuonna 2019 Suomessa todettiin 2 835 uutta keuhko- tai henkitorvisyöpää.

Toteamishetkellä kaikista keuhkosyövistä paikallisesti edenneitä tauteja on suomalaisen asiantuntijan arvion mukaan n.15-20%, levinneitä tauteja n. 50-60% (1). Keuhkosyövästä ei-pienisoluisia on noin 85 %.

Epidermaalaisessa kasvutekijäreseptorissa (EGFR) esiintyviä syövän etenemistä kiihdyttäviä aktivoivia muutoksia nähtiin 11,4 %:lla HUS-alueen NSCLC-potilaista vuosina 2006-12 tehdyssä tutkimuksessa (2). Kaikki nämä 510 EGFR-mutaatiopositiivista NSCLC-potilasta sairastivat adenokarsinoomaa (2), levyepiteelikarsinoomissa EGFR-mutaatioita todetaan harvion (3).

Noin 4-10% EGFR-mutaatiopositiivisten potilaiden joukosta koostuu potilaista, joiden ei-pienisoluisesta keuhkosyövästä löytyy EGFR eksonin 20 insertiomutaatioita (exon20ins) (4). *Näin arvioituna terveysongelma, johon amivantamabi vastaisi, koskee Suomessa vuosittain n. kymmentä potilasta.*

Potilaat, joilla on EGFR eksonin 20 insertioita, eivät hyödy tällä hetkellä käytössä olevien EGFR-mutaatiopositiivisten potilaiden hoitoon käytettävistä tyrosiinikinaasi-inhibiittori (TKI) -lääkehoidoista (5, 6, 7, Kuva 1). Muilla EGFR mutatoitunutta keuhkosyöpää sairastavilla potilailla hoitotulokset ovat viime vuosina parantuneet merkittävästi mutta tähän, eksonin 20 insertio - EGFR mutaatioiden ryhmään liittyvä proteiinirakenne estää nykyisin hyväksytyjen EGFR TKI -lääkkeiden tehokkaan sitoutumisen ja sitä kautta vaikutuksen syövän kasvun hillitsemiseksi (6). Siksi EGFR eksonin 20 insertiomutaatioista johtuvat kasvaimet eivät ole herkkiä kohdennetuille hoidoille, ja niistä kärsivällä väestöllä on edelleen merkittävä uusien hoitojen tarve (5, 6). Potilaita hoidetaan kuten heillä ei EGFR-mutaatiota olisikaan.



Kuva 1. EGFR-geenin sensitiiviset ja resistentit mutaatiot (7)

Koska NSCLC potilaat, joilla on EGFR eksonin 20 insertio, usein on suljettu pois faasin 3 EGFR-TKI-tutkimuksista, heistä on vähän tutkimustietoja ja julkaisut ovat usein retrospektiivisiä analyyskejä tai potilastapauksia. Jotta potilaiden ennustetta voitaisiin verrata yleisiä EGFR mutaatioita (L858R ja del19) sisältävien keuhkosyöpää sairastavien potilaiden ennusteeseen, tehtiin retrospektiivinen kohorttitutkimus NSC1002, jossa oli mukana 2833 potilasta, joilla oli tavallisia EGFR-mutaatioita ja 181 potilasta, joilla oli eksonin 20 insertio (8). Potilaat stratifioitiin EGFR-TKI hoitolinjan mukaan ja suurin osa (2825 potilasta) sai EGFR-TKI-hoitoa ensimmäistä kertaa (76 potilasta, joilla eksonin 20 insertio ja 2749, joilla joku yleisistä EGFR mutaatiosta). Näistä potilaista 80,8% sai TKI-hoitoa ensi kertaa ensimmäisessä hoitolinjassa, 15,9% toisessa ja 3,3% kolmannessa tai myöhemmässä linjassa. 20,6 kuukauden seuranta-ajan jälkeen 79,6% eksonin 20 insertio-kohortissa ja 65,2% EGFR-kohortissa oli tapahtunut taudin eteneminen tai kuolema. Potilailla, joilla oli eksonin 20 insertiomutaatio oli 169% suurempi riski taudin etenemiseen tai kuolemaan kuin niillä potilailla, joilla oli yleinen EGFR-mutaatio. (9)

2. Arvioitava menetelmä:

Euroopan komissio on myöntänyt amivantamabille ehdollisen myyntiluvan joulukuussa 2021 faasin 1/2 tutkimusnäytön perusteella, koska hoidolle on erityisen merkittävä tarve ja hoidosta potilaalle koituvat hyödyt ylittävät hoidon aiheuttamat haitat. EMA painottaa erityisesti, että saavutettu kokonaisvaste (ORR, overall response rate, 37%) oli tälle potilasryhmälle selkeästi kliinisesti relevantti (10). EMAn arviointiraportin mukaan näyttää siltä, että nykyisillä hoitovaihtoehdoilla vaste ei todennäköisesti ole enempää kuin 20%, useimmiten pienempi (11).

3. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö

Tällä hetkellä EGFR-positiivisille keuhkosyöpäpotilaille, joilla on eksonin 20 insertiomutaatio, ei ole olemassa kohdennettuja hoitoja. Potilaita hoidetaan toisessa linjassa lähinnä dosetakselilla, joka on hyväksytty käyttöön kun sille on osoitettu kokonaisvastemääräksi 10-15% (12). Myös immuunivasteen muuntajia käytetään vaikka

niiden teho monoterapiana on myös enintään 20% (12) ja EGFR-mutaatioposiitivisella populaatiolla vieläkin vähäisempi (13). Vaikka potilaiden EGFR-mutaatio tunnistetaan, ei sillä ole vaikutusta hoidon valintaan.

Tietojemme mukaan Takeda on ilmoittanut peruuttaneensa mobosertinibin myyntilupahakemuksen EMAsta. ”Following discussions with the EMA, Takeda has decided to withdraw the EU Marketing Authorization Application (MAA) for EXKIVITY in second-line treatment of EGFR Exon20 insertion+ non-small cell lung cancer (NSCLC).” (14)

4. Amivantamabin vaikuttavuus ja turvallisuus

CHRYSLIS-tutkimuksen välianalyysin kohdalla (data cut-off 30.3.2021), 54 % potilasta oli keskeyttänyt hoidon taudin etenemisen ja 10 % haittatapahtumien vuoksi. 27 % potilasta sai tällöin vielä amivantamabi-hoitoa.

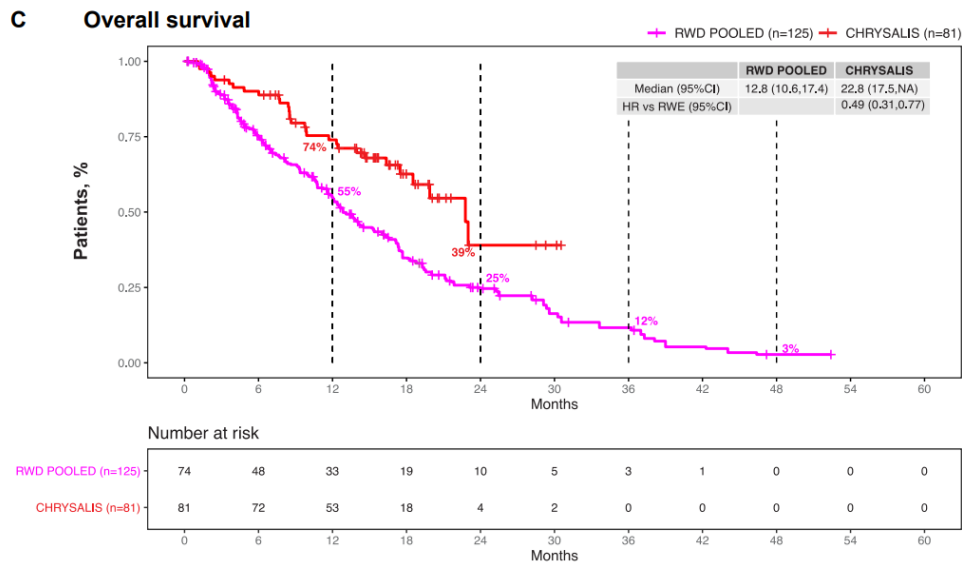
Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RECIST-kriteereiden mukainen tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR), jonka oli saavuttanut 30.3.2021 välianalyysin kohdalla 37 % potilaista (95%:n luottamusväli LV 28,0–46,4 %) ja riippumattoman arviointikomitean 43% (15). Kaikki havaitut hoitovasteet arvioitiin osittaisiksi, jolloin syöpäkasvainten koko pieneni yli 30 %, mutta yhdenkään potilaan kasvaimet eivät hävinneet kokonaan. Noin puolella (49 %) potilaista tauti pysyi stabiilina ja 13 %:lla eteni. *Toisin sanoen 87%:lla potilaista tauti ei ollut edennyt 30.3.2021 välianalyysin kohdalla (16).*

Vaikka toisen linjan (mediaani aiempien hoitolinjojen määrä 2) potilailla raportoitu kokonaisvasteosuus (37%) voi näyttäytyä alhaisena yksihaaraisen tutkimuksen hyväksymistarkoituksessa, nimellisarvona sitä voidaan pitää asiallisena tai jopa hyvänä tässä potilaspopulaatiossa, jossa vasteet muilla hoidoilla ovat huomattavan pienet (ks. yllä kohta 1). Lisäksi vasteen kesto, n. 12 kk, on selkeästi kliinisesti merkittävä aika taudin etenemisen viivästyttämiseksi ja oireiden helpottamiseksi. Tällä potilasryhmällä saavutetut vasteet muista lääkehoidon vaihtoehdoista eri tutkimussa ovat olleet korkeintaan 20%, useimmiten selkeästi sitä pienemmät. (17)

EMAn mukaan ORR-arvion johdonmukaisuus kolmessa peräkkäisessä tehokkuusanalyysipopulaatiossa, neljän eri DCO:n (data cut off) saatavilla olevassa versiossa tarjoaa riittävän varmuuden tehosta, jotta lääke voi saada ehdollisen myyntiluvan, vaikka potilaiden määrä CHRYSLIS-tutkimuksen tehokkuuden arvioinnissa on suhteellisen pieni, 114 potilasta. Tutkimuksen tehoa mittaavat *tulokset ORR 37 % ja vasteen kesto (DoR) n. 12 kk osoittavat yhdessä riittävästi näyttöä kliinisestä hyödyistä esillä olevassa sairaudessa ja hoitolinjassa.* (11)

Minchom ym. julkaisi keväällä 2022 artikkelin jossa amivantamabia verrattiin historiallisiin kontroleihin. (6) Kontrollipotilaita hoidettiin ei-platinapohjaisella kemoterapialla (25,1%), immuno-onkologisella hoitoa (24,2%), EGFR TKI -lääkityksellä (16,3%) ja platinapohjaisella kemoterapialla (16,3%). Tapaus-verrokki-tutkimuksessa ORR oli aminvantamabipotilailla 40% kun se kontrollipotilailla oli 16%. Amivantamabia saaneilla potilailla oli pidempi PFS

(mediaani 8.3 vs 2.9 kuukautta; riskisuhde [HR; 95% CI]: 0.47 [0.34–0.65]), ja pidempi kokonaiselinaika (mediaani 22.8 vs 12.8 kuukautta; HR [95% CI]: 0.49 [0.31–0.77]) (Kuva 2.).



Kuva 2: Overall survival RWD pooled vs CHRYSALIS (6)

CHRYSALIS-tutkimuksen tulosten mukaan eksoni 20 insertiomutaatiosta kärsivät potilaat hyötyvät amivantamabista samoin kuin yleisempien EGFR-mutaatioiden aiheuttamia keuhkosityöpiä sairastavat potilaat hyötyvät nykyisin yleisesti käytössä olevista ja kaikkein uudemmistakin EGFR-TKI-lääkkeistä. Amivantamabin antaman vasteen kesto (DoR) 12 kk on todella hyvä, kun sitä vertaa esimerkiksi osimertinibiin toisessa hoitolinjassa EGFR T790M-NSCLC potilaiden hoidossa. Faasin III AURA3-tutkimuksessa vasteen keston (DoR) mediaani oli 9,7 kk (95%, CI 8,3–11,6) osimertinibi-ryhmässä ja 4,1 kk (95%CI, 3.0–5.6) platina-pemetreksedi-ryhmässä. (18) CHRYSALIS-tutkimuksessa potilaat saivat amivantamabia kolmannessa linjassa (mediaani).

Kun tehdään arvioinnissa on valmisteyhteenvedon mukaan arvioitu 114 potilasta, amivantamabin turvallisuustiedot on kerätty 380 potilaalta, indikaation mukaisista annoksista, mikä vähentää turvallisuuteen liittyvää epävarmuutta.

5. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Neuvoteltuamme Fimean kanssa päädyimme siihen, että nyt kertyneen näytön puitteissa amivantamabihoidon kustannusvaikuttavuuden arvioon liittyisi niin paljon epävarmuustekijöitä, että tässä tilanteessa päätöksenteon kannalta luotettavampi ja tarkoituksenmukaisempi menetelmä on budjettivaikutusanalyysi. Tämän valinnan pohjalla oli erityisesti se, että hoidettavia potilaita on Suomessa vähän (arviolta noin 10 vuosittain) ja taudin vakavuuden johdosta sekä tutkimusnäyttöön perustuen potilaita hoidetaan suhteellisen vähän aikaa (noin 6,93-8,08 kuukautta). Budjettivaikutusanalyysissä käytettiin konservatiivisempaa (pidempää eli kustannuksiltaan suurempaa) arviota hoidon kestosta

amivantamabihoidon osalta. Hoidon mediaanikesto koko potilaspopulaatiossa CHRYSALIS-tutkimuksessa oli 8,08 kk, kun hoitoa jatkettiin niin kauan, kuin lääkäri katsoi potilaan hyötyvän hoidosta. PFS:lla mitattuna hoidon mediaanikesto oli 6,93 kk. Vertailuhoitojen kesto arvioitaessa käytettiin epäsuoran vertailun riskisuhteita (HR; hazard ratio). Menetelmät ovat esitelty tarkemmin Fimealle jätetyssä budjettivaikutusanalyysissä. Jos katsotaan eri hoitojen kustannuksia kuukausitasolla, nähdään, että julkisilla tukkuhinnoilla Rybrevant-ylläpitohoito on jopa edullisempaa kuin hoito pembrolitsumabilla ja alle 1000 € kalliimpaa kuin hoito nivolumabilla tai atetsolitsumabilla, joilla ei ole osoitettu tehoa tässä potilaspopulaatiossa (taulukko 1).

Taulukko 1. Suomessa käytettävien hoitovaihtoehtojen annostelu ja kuukausikustannukset

| Treatment | Route of administration | Dosing schedule | Drug cost per month | Admin cost per month | Total cost per month |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Amivantamab (initiation)</i> | IV | Weekly on weeks 1-4 | 16 672 € | 1 215 € | 17 888 € |
| <i>Amivantamab (maintenance)</i> | IV | Every 2 weeks starting at week 5 | 8 336 € | 608 € | 8 944 € |
| Amivantamab | | | | | |
| Docetaxel | IV | Day 1 of each 21-day cycle | 86 € | 405 € | 491 € |
| Paclitaxel | IV | Day 1 of each 21-day cycle | 81 € | 405 € | 486 € |
| Nivolumab | IV | Day 1 of each 28-day cycle | 7 712 € | 304 € | 8 016 € |
| Gemcitabine | IV | Days 1,8, 15 of each 28-day cycle | 109 € | 912 € | 1 020 € |
| <i>Vinorelbine (IV)</i> | IV | Once weekly | 827 € | 1 215 € | 2 043 € |
| <i>Vinorelbine (CAPS)</i> | CAPS | Once weekly | 819 € | 0 € | 819 € |
| <i>Vinorelbine (CAPS)</i> | CAPS | Once weekly | 1 095 € | 0 € | 1 095 € |
| <i>Vinorelbine (CAPS)</i> | CAPS | | | | |
| Vinorelbine | | | | | |
| Atezolizumab | IV | Day 1 of each 21-day cycle | 7 505 € | 405 € | 7 910 € |
| Pembrolizumab | IV | Day 1 of each 21-day cycle | 10 337 € | 405 € | 10 742 € |

Olemme kuitenkin valmiita tarjoamaan Rybrevant-valmistetta sairaaloille alennettuun hintaan. Liitteessä 1 on esitetty kustannusvertailu Suomessa käytettävien hoitovaihtoehtojen annostelusta ja kuukausikustannuksista vastaavasti, kuin edellä taulukossa 1.

6. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Ei-pienisoluisen eksonin 20 insertioposiitiivisen keuhkosyövän ennuste sairauden edenneessä vaiheessa on huono eikä siihen ole Suomessa amivantamabin lisäksi muita kohdennettuja saatavissa olevia lääkkeitä platinapohjaisen hoidon jälkeen. CHRYSALIS-tutkimuksessa todettiin 37%:lla amivantamabia saaneista potilaista kasvainten pienentyneen. Tutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää. Kun otetaan huomioon kuinka huono ennuste ja kuinka vähän hoitovaihtoehtoja on potilailla, joilla on NSCLC ja EGFR eksonin 20 insertio ja tauti on edennyt ensilinjan platinapohjaisen hoidon jälkeen, on amivantamabilla suuri terapeuttinen etu verrattuna nykyään käytössä oleviin hoitoihin. Kuten edellä on kuvattu, amivantamabi on tutkitusti tehokkaampi kuin olemassa olevat hoitovaihtoehdot, samalla kun se tarjoaa merkittävän terapeuttisen edun eroavan turvallisuusprofiilin muodossa kemoterapiaan sekä immuunihoidon verrattuna (17).

Euroopan myyntilupaviranomaisen (EMA) myöntämän myyntiluvan ehtona on toimittaa tulokset faasin 3 PAPILLON- tutkimuksesta, jonka arvioidaan valmistuvan Q3/2023. Siihen asti toivomme, että Suomen arvioidut noin 10 potilasta vuosittain saisivat amivantamabin käyttöönsä Euroopan komission arviointiviranomaisen perusteiden pohjalta. Potilaiden tarve hoidolle on suuri ja hoidosta saatava hyöty on kliinisesti merkittävä.

Yhteenveto

Hoidollinen tarve potilaille, joilla on ei-pienisoluisen keuhkosyöpä ja EGFR eksonin 20 insertiomutaatio, on suuri. Suomessa ei ole yhtään hoitovaihtoehtoa, joka olisi tehokas taudin tässä alaryhmässä. Amivantamabin on osoitettu olevan tutkitusti tehokas tälle pienelle potilaspopulaatiolle. Hoidollisen tarpeen ja osoitetun tehon vuoksi Euroopan lääkeviranomainen (EMA) on vahvistanut ehdollisen myyntiluvan amivantamabia sisältävälle Rybrevant-valmisteelle. Lisäksi EMA arvioi, että amivantamabilla saatava vaste on merkittävästi suurempi kuin käytettävissä olevilla muilla hoitovaihtoehdoilla, vaikka arvio perustuukin epäsuoraan vertailuun.

Rybrevant-hoidon budjettivaikutus on aivan minimaalinen, vain muutamia satoja tuhansia euroja valtakunnallisesti. Mikäli vertaa hoidon kuukausikustannuksia, on amivantamabihoito jopa edullisempää kuin aivan kallein hoito, jolla ei ole edes osoitettu olevan tehoa tässä potilaspopulaatiossa. Olemme lisäksi valmiita tarjoamaan Rybrevant-valmistetta sairaaloille alennettuun hintaan, jolloin kustannukset ovat vielä tätäkin alhaisemmat. Rybrevant on tällä hetkellä korvattava Euroopan maista Sveitsissä ja Itävallassa.

Näillä perusteilla toivomme, että Palko suosittelee amivantamabin kuuluvan kansalliseen palveluvalikoimaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon monoterapiana aikuispotilaille, joilla on aktivoivia EGFR-geenin eksonin 20 insertiomutaatioita ja joita on aiemmin hoidettu platinaa sisältävällä solunsalpaajahoidolla.

Ystävällisin terveisin,

Akseli Kivioja
HEMAR Manager, Janssen Finland

Lähteet:

1. Knuutila Aija. Keuhkosityöpä. Duodecim 2015;131(9):877-9
2. Mäki-Nevala ym. Epidermal growth factor receptor mutations in 510 Finnish non--small-cell lung cancer patients. J Thorac Oncol. 2014 Jun;9(6):886-91.
3. Keuhkosityöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Onkologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 12.8.2022). Saatavilla internetissä: www.käypähoito.fi
4. Vyse, S., Huang, P.H. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Sig Transduct Target Ther 4, 5 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0038-9>
5. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 10
6. Minchom et al. Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. Lung Cancer 168 (2022) 74–82
7. Focus Oncologiae, SYÖPÄSÄÄTIÖN JULKAISUSARJA – NO 16, 2015, s. 29
<https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/focus-oncologiae/>
8. CHMP assessment report EMA/629045/2021, ss 98 – 99
9. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 101 kuva 17
10. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 106
11. CHMP assessment report EMA/629045/2021, ss 107-108.
12. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 139
13. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 134
14. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takeda-delivers-strong-first-quarter-fy2022-results-on-track-towards-full-year-management-guidance/>
15. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 97
16. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 86
17. CHMP assessment report EMA/629045/2021, s 143
18. Mok et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017;376:629-40.

Keuhkosyövän hoidosta vastaavien klinikoiden yhteinen lausunto Palkon suosituksesta amivantamabin käytöstä

Antti Jekunen, professori, ylilääkäri, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, Turun yliopisto, Vaasan Syöpäklinikka

Jussi Koivunen, dosentti, johtaja FicanNorth, syöpätautien erikoislääkäri, Oulun yliopistollinen keskussairaala

Maria Silvonemi, LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri, Turun yliopistollinen keskussairaala

Maria Tengström, LT, syöpätautien erikoislääkäri, Kuopion yliopistollinen keskussairaala

Lääkeviranomaisten FDA ja EMA kantojen mukaisesti amivantamabin teho ja turvallisuus on osoitettu ja myyntilupa on myönnetty, joskin turvallisuuden suhteen lääkkeestä odotetaan lisätietoa. Syöpälääke on haluttu saada potilaiden hoitoon nopeasti, koska se täyttää erityisen syöpäryhmän, keuhkosyövän EGFR eksoni 20 kasvainten lääkehoitopuutteen ja on ensimmäinen kohdentuva hoito näille potilaille.

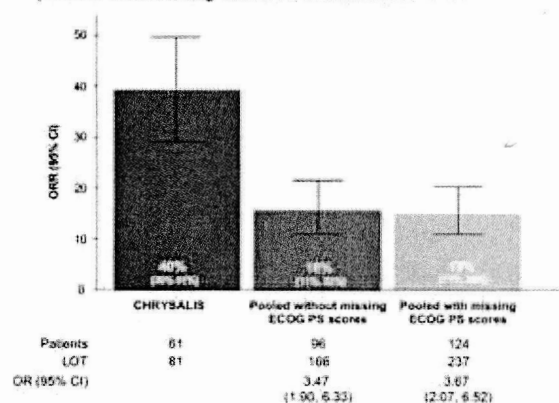
Amivantamabi on bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu EGFR- ja Met-mutaatio- ja amplifikaatiosoluihin. Se on ensimmäinen markkinoille tullut syöpälääke EGFR eksoni 20 -mutaatiolle, jota on 2-3 % ei-pienisoluisesta keuhkosyövästä (NSCLC). Nämä kasvaimet vastaavat huonosti kemoterapialle, EGFR-inhibiittoreille ja immunoterapialle. Amivantamabi hyväksyttiin nopeutetulla hyväksymisellä (accelerated approval) FDA:n toimesta 21.5.2021 ensisijaisessa menettelyssä (Priority Review) ja läpimurtohoito-ohjelmassa (Breakthrough Therapy). Sen katsottiin tuovan tärkeitä parannuksia tehoon verrattaessa olemassa olevaan hoitoon. FDA:n hyväksyminen perustui Chrysalis-tutkimuksen 81 potilaaseen, joilla oli edennyt tai metastasoinut EGFR eksoni20 insertio-positiivinen keuhkosyöpä. Tutkimuksen potilaiden syöpä oli edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana tai jälkeen. Arviointi perustui riippumattoman keskusarvioinnin hoitovasteeseen ja keston pituuteen: kokonaisvaste (ORR) oli 40 % (95 % CI, 29, 51 % ja keskimääräinen vasteen kesto 11.1 kk (95% CI, 6.9, NE).

EMA antoi markkinointihväksynnän 9.12.2021. Ehdollinen hyväksyminen perustui Chrysalis-tutkimuksen päivitettyihin 141 potilaan tietoihin ja lääkkeestä veloitettiin toimittamaan lisätietoja koskien menossa olevaa vaiheen 3 tutkimusta. Siinä amivantamabia tutkitaan 1. linjassa platinakombinaatiossa. Tässä vaiheen III PAPILLON-tutkimuksessa verrataan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja amivantamabin yhdistelmää pelkkään solunsalpaajahoittoon eksoni20insertio-positiivisen edenneen keuhkosyövän ensilinjan hoitona. Toisen menossa olevan vaiheen 3 Mariposa-tutkimuksen tutkimushaarat ovat amivantamabi + lazertinibi versus osimertinibi 1. linjassa EGFR-mutatoituneilla NSCLC-potilailla. Nämä tutkimukset eivät tuo lisätietoa amivantamabista yksinään käytettynä myöhemmissä hoitolinjoissa. Sekä FDA että EMA arvioivat lääkkeen ensimmäiseksi kohdennetuksi syöpälääkkeeksi 1. linjan platinaa sisältävän lääkityksen jälkeen. Erityisesti teho katsottiin hyväksi eikä siitä vaadittu lisänäyttöä nyt hyväksytyyn indikaatioon.

Amivantamabin teho todentuu Minchom et al (2022 Lung Cancer – liitteenä) äskettäisessä julkaisussa. Se on kattava vertailu käyttäen historiallista kontrollia perustuen amerikkalaisiin tietokantoihin: ConcertAI, COTA, ja Flatiron. Amivantamabia saaneilla potilailla kokonaiselossaolo (OS) oli 22.8 kk (17.5, NA, median 95 % CI), kun historiallisella kontrollilla vastaava oli 12.8 kk (10.6, 17.4, median 95% CI); vastaavasti PFS oli 8.9 kk vs. 2.9 kk ja ORR 40 % vs. 16 %. Amivantamabin lisääminen toi 10 kk hyödyn keuhkosyöpöpotilaiden eloonjäämiseen ja lähes kolminkertaisti etenemisvapaan elinajan (PFS) sekä kaksinkertaisti hoitovasteiden määrän. Tulos on sopusoinnussa lääkeviranomaisten nopean hyväksymisen kanssa ja tukee käsitystä läpimurtosyöpälääkkeeksi.

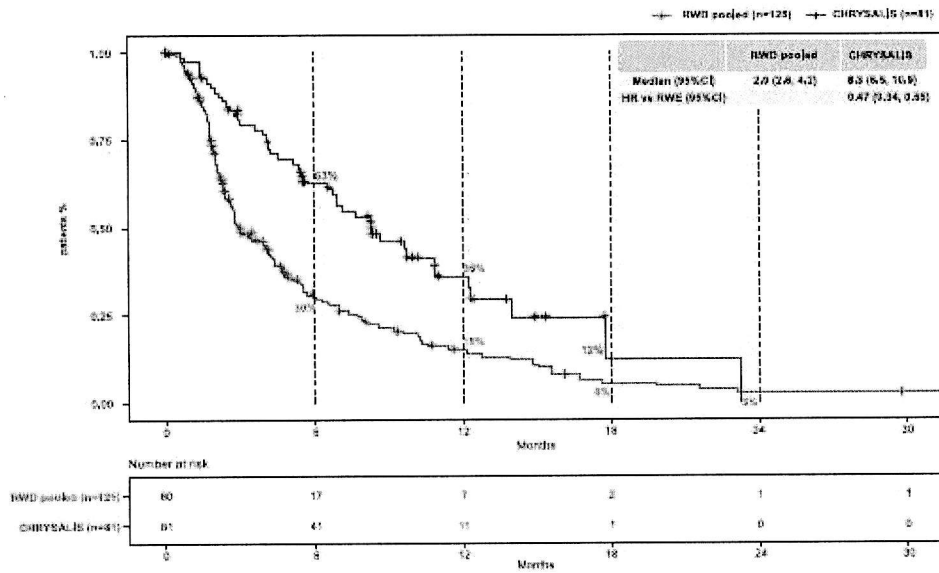
Kuva 1: Hoitovasteet painotuksen jälkeen Chrysalis-tutkimuksesta versus historialliset kontrollit. EGFR eksoni20insertio-positiivisilla potilailla, joiden tauti oli edennyt platina-pohjaisen hoidon aikana tai jälkeen, amivantamabin ORR oli merkittävästi korkeampi verrattuna historialliseen kontrolliin: Chrysalis, 81 pot, 40 % (95% CI: 29.5 %, 50.5 %) ja historiallinen kontrolli, 96 pot, 16 % (95 % CI: 11.2 %, 22.0 %). Hoitovasteet olivat kaksinkertaisia. (Minchom A et al., Lung Cancer 168:74–82, 2022 ja artikkelin Supplement material)

A Sensitivity analysis: effect of including or excluding LOT from patients with missing ECOG PS in external controls

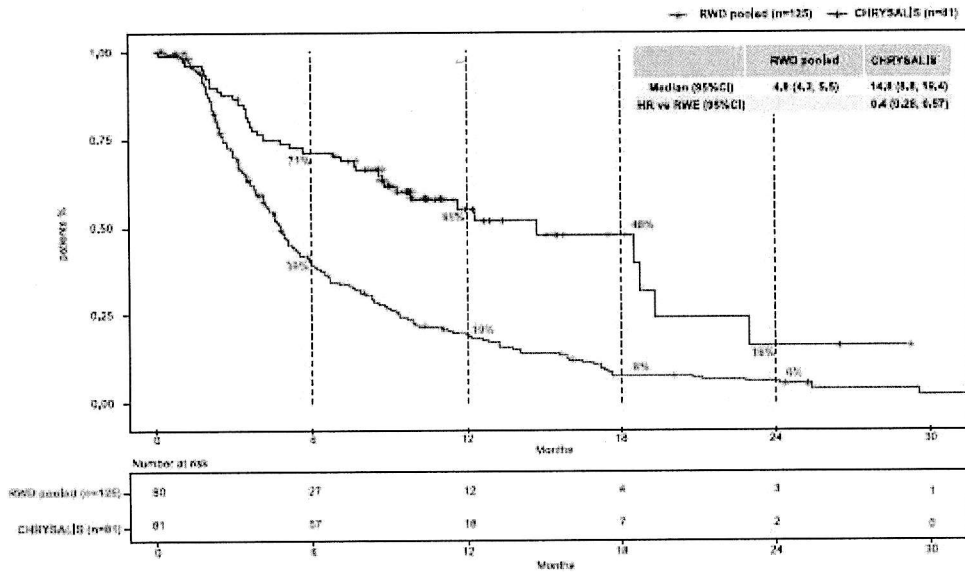


Kuva 2: Painotuksen jälkeiset Kaplan-Meier kuvaajat Chrysalis-tutkimuksesta versus historialliset kontrollit. (A) Progression-free survival (PFS), (B) Time to next treatment (TTNT), and (C) Overall survival (OS). EGFR eksoni20 insertio-positiivisilla potilailla, joiden tauti oli edennyt platina-pohjaisen hoidon aikana tai jälkeen. Amivantamabi paransi selvästi PFS-, TTNT- ja OS-tuloksia verrattuna historialliseen kontrolliin. Eloönjäämisaika piteni 10 kuukaudella. (Minchom A et al. Lung Cancer 168:74–82, 2022)

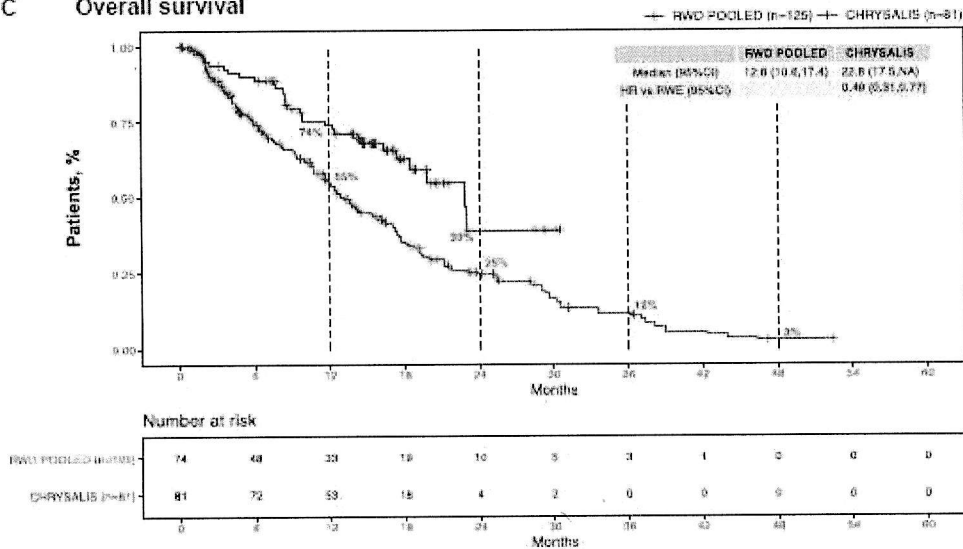
A Progression-free survival



B Time to next treatment



C Overall survival



Chrysalis-tutkimuksen vasteluvut ovat erinomaiset 2. linjassa saavutetuiksi. Protokollan mukaan tutkijan arviot olivat ensisijaisia, mutta esim. FDA käytti riippumattoman ryhmän vastearvioita ja EMA toteaa, että niitä tulisi käyttää vertaillen tuloksia muihin hoitoihin. Minchomin artikkelissa käytettiin juuri riippumattoman arviointiryhmän tuloksia. Tulokset ovat yhteneväisiä, mutta arviointiryhmän mukaan ORR oli 43 % ja täydellisiä vasteita 2.6 % sekä vasteen kesto 10.8 kk, kun tutkijan arvioissa vastaavat luvut olivat 36.8 %, 0 % ja 12.5 kk. Samoin PFS mediaani oli arviointiryhmällä 6.7 kk, kun se oli tutkijoiden arvioimana 6.9 kk.

Käytännön kliinikolle EGFR eksoni 20 -keuhkosyövät ovat haasteellisia, koska niihin ei ole ollut tehoavaa syöpälääkitystä platinadupletin jälkeen. Aikaisemmat EGFR-inhibiittorit eivät tehoa ja kemoterapialla saadaan vaatimattomat vasteet, jotka ovat lyhytkestoisia. Minchomin artikkelin 2.9 kk (2.6-4.2) historiallisen kontrollin PFS sopii hyvin suomalaiseen käytännön onkologien käsitykseen kemoterapian tehosta tässä potilasjoukossa. Samassa artikkelissa todentunut amivantamabin hyöty 10 kk eloonjäämisajassa verrattuna historialliseen kontrolliin on erinomainen 2. linjan keuhkosyövän hoitotulokseksi. Amivantamabi on rationaalisesti kehitetty kohdentuva syöpälääke. Minchomin tutkimuksen perusteella sen teho on vähintään kaksinkertainen vastemäärässä ja tuottaa pitkiä vasteita verrattuna historiallisesti käytettyihin hoitoihin näillä potilailla.

Kommentit Palkon suosituksen erityisiin kohtiin:

”Ehdollinen hyväksyminen, koska tehosta ei ole riittävää näyttöä”

Lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta tekevät arviot lääkevirastot, Euroopassa EMA. Sen mukaan amivantamabin teho on hyvä ja riittää lääkkeen myyntilupa Euroopassa. Näin ollen EU:ssa on jo pystytty arvioimaan teho tarkastelemalla rekisteröintiin toimitettuja asiakirjoja kokonaisuutena. Tehoon liittyvät prekliiniset kokeet ja tiedot kaikista ihmisille annetusta hakemuksen alaisesta lääkkeestä. Amivantamabin suhteen rekisteröinti asiakirjat koostuivat yli 400 ihmisen tiedoista. Uusille lääkkeille, jotka tarjoavat merkittävän kliinisen hyödyn ja tuovat merkittävän parannuksen käytettävissä olevaan hoitoon, annetaan myyntilupa, joka täydentyy tutkimustiedon karttuessa. Lääkeviranomaiset ovat siis jo arvioineet, että amivantamabista on riittävästi näyttöä tehon ja turvallisuuden suhteen, ja että se tulee saattaa Euroopassakin potilaiden saataville. Myyntilupaa ei olisi annettu, jos tähän ei olisi ollut riittävää näyttöä. Palkon suositus ei siis noudata Euroopan lääkeviraston, EMA:n kantaa.

Maailman johtavat lääkeviranomaiset (FDA ja EMA) katsoivat amivantamabin voivan tuottaa kliinisesti merkittäviä hyötyjä potilaille, joilla on rajallisesti hoitovaihtoehtoja. Lääkeviranomaisten hyväksyminen perustui yhden tutkimushaaran tuloksiin, joissa amivantamabia ei verrattu muuhun hoitoon. Jatkossa lääkeviranomaiset edellyttivät vaiheen 3 tutkimusta 1. linjassa amivantamabin ja solusalpaajien yhdistelmässä, jolloin amivantamabin tehosta 2. linjassa ei saada tietoa. Lääkeviranomaiset pitävät 2. ja myöhemmän linjan amivantamabin tehutuloksia riittävinä.

”Tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista ottaa kantaa onko hoitovaikutuksen suuruus kliinisesti merkittävä”

Palkon suosituksessa käsitellään vain hoitovasteiden määrää ja todetaan niitä olevan kolmasosalla ja nähtävästi sitä pidetään riittämättömänä. EMA on käsitellyssään tarkastellut tilannetta, jossa

olemassa olevat syöpälääkkeet eivät anna tyydyttävää hoitotulosta erityisryhmän potilailla. Arviossa on kiinnitetty huomiota hoidon hyötyyn, johon oleellisesti kuuluu hoitoresponssien määrän lisäksi niiden kesto. Tämän lisäksi taudin stabiloituminen ja progression lykkääntyminen on osa kliinistä hyötyä. Euroopan ylin lääkeviranomainen EMA on jo siis ottanut kannan, että amivantamabi on juuri hoitovaikutuksiltaan riittävä myyntilupa Euroopassa, joten hoitovaikutus on virallisesti arvioitu olevan riittävä.

”Ei-pienisoluisen eksoni20-ins-positiivisen keuhkosyövän ennuste sairauden edenneessä vaiheessa on huono eikä siihen ole Suomessa amivantamabin lisäksi muita kohdennettuja myyntiluvallisia hoitoja platinapohjaisen hoidon jälkeen.”

Näiden potilaiden ennuste käytettäessä EGFR-inhibiittoreita, kemoterapiaa tai immunoterapiaa on huono ja muita EMAn hyväksymiä kohdennettuja syöpälääkkeitä ei ole tässä hoitolinjassa. Amivantamabi tuo merkittävän parannuksen potilaiden hoitotuloksiin ja hoidon rajaaminen pois tavallisen suomalaisen ulottumattomiin herättää eettisiä pohdintoja. Sairaalat pystyvät myös neuvottelemaan tukkuhintaa pienemmän sopimushinnan lääkkeelle.

”Amivantamabin käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.”

Uusi syöpälääke voidaan ottaa käyttöön ilman erityisjärjestelyjä, silloin kustannukset muodostuvat lääkkeen hinnasta ja mahdollisista hoitoa vaativista sivuvaikutuksista. Sairaalat pystyvät myös neuvottelemaan tukkuhintaa pienemmän sopimushinnan lääkkeelle.

Terveydenhuoltolain ja asetuksen mukaan:

Neuvoston on kuultava asiantuntijoita sekä hankittava lausuntoja ja selvityksiä.

Tässä Palkon suosituksessa on nähtävissä, että suositusta olisi hyödyttänyt keuhkosyövän asiantuntijoiden kuuleminen, mitä ei nyt ole tehty. Näin suositus joutuu toteamaan: ”Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista ottaa kantaa siihen onko hoitovaikutuksen suuruus kliinisesti merkittävä. Hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa.”

Potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla

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

Palkon suositus ei anna kestävä näkymää amivantamabi-syöpälääkkeen lääketieteelliseen arviointiin vaan toteaa, että tutkimusnäyttö ei ole riittävää, vaikka maailman johtavat lääkeviranomaiset FDA ja EMA ovat todenneet näytön olevan riittävän ja hyväksyneet ko. syöpälääkkeen turvallisena ja tehokkaana markkinoille.

Ennakoiden taudin nopea progressio ilman amivantamabi-hoitoa herää kysymys: johtaako tämä suositus tarpeeseen arvioida yksittäisen, terveyttä vakavasti uhkaavaa syöpää sairastavan potilaan kohdalla hoitoa, jota Palko ei suosita?

Kommentti amivantamabin kliinisestä arvosta:

EGFR-positiiviset keuhkosyövät ovat yleisempiä tupakoimattomilla ja nuoremmilla potilailla. EGFR-mutaatioiden identifikaatio (v. 2005) ja potilaiden hoitaminen EGFR TKI-lääkkeillä on ollut yksi merkittävimmistä edistysaskeleista levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa viimeisen 15 vuoden aikana huomioiden potilaiden elossaolon pidentyminen useammalla vuodella ja lääkkeiden hyvä siedettävyys verrattuna muihin tarjolla oleviin hoitovaihtoehtoihin (solunsalpaajat). Jo ensimmäisinä vuosina havaittiin, että potilaat, joiden kasvaimissa on todettavissa EGFR ex20ins-mutaatio eivät hyödy EGFR TKI-lääkkeistä. Prekliiniset mallit osoittivat, että EGFR ex20ins-mutaatio on samalla tavoin transformoiva kuin muut EGFR-mutaatiot, mutta käytössä olevat TKI-lääkkeet eivät pysty estämään EGFR ex20ins-mutaation signalointia. Tästä johtuen potilaiden standardihoitoa ovat olleet solunsalpaajat.

Amivantamabi on ensimmäinen markkinoille tullut täsmälääkeaine, jolla on merkittävää tehoa EGFR ex20ins-mutaation omaavilla potilailla. Lääkkeen teho on hieman vähäisempi kuin EGFR TKI-lääkkeillä muissa EGFR-mutaatioissa, mutta retrospektiivisten aineistojen perusteella (Minchom Lung Cancer 2022) lääke lisää merkittävästi progressiovapaata- ja elossaoloaikkaa verrattuna perinteisesti hoidettuihin (solunsalpaajat) potilaisiin. Amivantamabin siedettävyys on myös hyvä ja verrannollinen muihin EGFR TKI-lääkkeisiin.

Amivantamabin kliininen arvo on merkittävä. Lääke parantaisi EGFR ex20ins-mutaation omaavien potilaiden hoitoa lisäten elossaoloa. Amivantamabi on ainoa markkinoilla oleva täsmälääke potilasryhmän hoitoon, eikä vastaavia lääkkeitä ole todennäköisesti tulossa markkinoille lähiaikoina.

7.9.2022

Keuhkosyövän hoidosta vastaavien klinikoiden puolesta,



Antti Jekunen

Erityisasiantuntija Sinikka Sihvo
Palveluvalikoimaneuvosto
sinikka.sihvo@gov.fi

Helsinki 12.9.2022

Lisäselvitys uudelleenarviointipyyntöön Reblozyl-lääkevalmisteesta

Palveluvalikoimaneuvoston aikaisempi suositus:
”Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusiiirroista riippuvaisen anemian hoidossa”, 24.3.2021
(STM051:00/2020, VN/25697/2020)

Lisäselvityspyyntö VN/21359/2022, 16.8.2022

Palveluvalikoimaneuvosto esitti 16.8.2022 lisäselvityspyynnön liittyen Reblozyl-lääkevalmisteen uudelleenarviointipyyntöön. Toimitamme ohessa lyhennetyn version 11.7.2022 jättämäämme dokumenttiin. Dokumentissa on keskitytty MEDALIST-tutkimuksen päätulosmuuttujien viimeisimpiin tuloksiin.

Tässä vaiheessa emme voi toimittaa päivitettyä kustannusvaikuttavuusmallia mutta mallin päivitys on suunnitteilla.

Toivomme, että Palveluvalikoimaneuvosto harkitsee aiheen uudelleen käsittelyä päivitettyjen tutkimustulosten perusteella. Kaikki dokumentissa mainitut viitteet toimitetaan tarvittaessa. Haluamme edelleen korostaa että yrityksellä on mahdollisuus neuvotella alemmista luottamuksellisista hinnoista suomalaisten sairaaloiden kanssa, mukaanlukien mahdolliset hallitun käyttöönoton sopimukset.

Toivomme että esitetyt lisätiedot johtaisivat mahdollisuuteen sisällyttää luspatersepti kansalliseen palveluvalikoimaan hintaneuvottelun ja/tai hallitun käyttöönottosopimuksen solmimisen jälkeen.

Yhteistyöterveisin

Taru Leikola-Pelho
Market Access johtaja

14.10.2022

PÄIVITYS: työsuunnitelma 2022-23 lisääntymisröyden jaosto

Palko asetti kokouksessaan 15.12.2021 lisääntymisröyden jaoston (LITE-jaosto) 30.6.2023 päättyvän toimikauden loppuun. Jaoston tehtävänä on valmistella Palkon hyväksyttäväksi hedelmöityshoitoja ja muita lisääntymisröyden menetelmiä koskeva suosituskokonaisuus.

Palko hyväksyi ensimmäisen työsuunnitelman 4.2.2022. Tämä on suunnitelman päivityshehdotus Palkon kokoukseen 27.10.2022.

Suositukskokonaisuus on laaja ja siihen sisältyy eri tyyppisiä yksittäisiä aiheita. Siksi työ on syytä tehdä vaiheittain alkaen yleisistä periaatteista ja näkökohdista siirtyen sen jälkeen yksittäisiin suosituksiin, joissa on myös perusteltua aloittaa tavanomaisimmista tilanteista ja edetä harvinaisempiin tilanteisiin. Suositusten kokonaismäärä ja valmistelujärjestys täsmentyy työn edetessä. Palkon ja jaoston toimikausi päättyy 30.6.2023, mutta uusi kokoonpano voi tehdä päätöksen työn jatkamisesta, mikäli se on edelleen kesken.

LITE-jaosto on kokoontunut vuoden 2022 aikana yhdeksän kertaa.

Kokouskäsittelyiden aikana ns. yleisen osan jäsenrykseen on muotoutunut seuraava:

Yleinen osa

- Lainsäädäntö ja kansainväliset sopimukset
 - sisältää jaoston analyysin
- Nykytilan kuvaus
 - jaoston kliinikot laativat
 - sisältää resurssien käytön kuvauksen
- Eettinen arviointi
 - kattava arviointi kaikkien menetelmien osalta
- Sosiaaliset kysymykset
 - laajuus vielä avoin
 - yksilö- ja/tai yhteiskunnan taso?
- Kotimaiset tilastotiedot
- Muiden maiden linjaukset ja tilastotiedot
 - Ruotsi, Norja, Tanska, Englanti, Kanada, Alankomaat
- Solujen luovuttajan asema
 - käsitellään joko erikseen tai osana aiempia kohtia

Menetelmäkohtaiset suositukset

- Hedelmöityshoidot

- sairaudesta johtuvat syyt (aikataulu 2023)
- muut tilanteet (aikataulu riippuu mm. siitä, uudistetaanko hedelmöityshoitolaki seuraavalla hallituskaudella)
 - naisparit
 - itselliset naiset
 - miesparit ja itselliset miehet (riippuu lainsäädäntömuutoksista)
- Muut menetelmät
 - hedelmällisyyden säilyttäminen
 - kohdun siirto
 - azoospermian hoito
 - sterilisaation purku
 - alkiodiagnostiikka

Jaosto ei ole nähnyt varsinaisen kirjallisuuskatsauksen tekemistä yleisistä kysymyksistä tarpeelliseksi, vaan tiedonhaussa voidaan hyödyntää jaoston asiantuntemusta ja kevyempiä menetelmiä, kuten kirjastojen tiedonhakupalveluita.

Yleisen osan voidaan arvioida valmistuvan alkuvuoden 2023 aikana. Palkon suosituksiin ei ole aiemmin liittynyt tällaista kattavaa, erillistä yleisosiota ja siksi pitää tarvittaessa päättää tarkemmista toimintatavoista. Puheenjohtajien jaosto valmistelelee tarvittaessa esitykset näiltä osin.

Hedelmöityshoitoja koskevan osion valmistelu aloitetaan ennen yleisen osuuden valmistumista, jotta työhön ei tule taukoja. Työhön tarvittaneen vähintään puoli vuotta eli se voisi valmistua talvella tai keväällä 2023. Sen jälkeen voidaan siirtyä muita menetelmiä koskeviin suosituksiin. Todennäköisesti osa niistä siirtyy 1.7.2023 alkavalle uudelle toimikaudelle.