



13.3.2019

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 19/ 2019
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika keskiviikko 13.3.2019 klo 12.00 – 16.00
Paikka Kh. Jukola, Meritullinkatu 1, OKM/Hki
Osallistujat - Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, STM

Jäsenet

x Kirsi Varhila, kokouksen pj., STM
x Pekka Rissanen, varapj, THL
- Ilona Autti-Rämö
x Juha Koivisto, THL (k. 1-17)
- Risto Heikkinen, Valvira
x Päivi Koivuranta, Kuntaliitto
x Vesa Kiviniemi, Fimea (etänä)
x Taina Remes-Lyly, Apollonia
x Miia Turpeinen, PPSHP (etänä)
x Pekka Mäntyselkä, Itä-Suomen yo.
x Kari-Matti Hiltunen, TAYS
- Katri Vehviläinen-Julkunen, Itä-Suomen yo.
- Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yo.
x Sirkku Pikkujämsä, POP-maakunta
x Jarmo Koski, Essote

Pysyvä sihteeristö

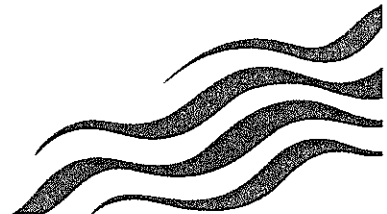
x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija
x Sini Tuovinen, tekninen sihteeri

Asiantuntijat

x Marjukka Mäkelä
- Lauri Pelkonen
x Jorma Komulainen (etänä)
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara
- Timo Keistinen

Varajäsenet

- Liisa Siika-aho, STM
- Marja Blom, Helsingin yo.
x Tanja Laukkala, Kela
- Pia Maria Jonsson, THL
- Tarja Holli, Valvira
- Tuula Kock, Kuntaliitto
- Mika Kastarinen, PSSHP
x Olli-Pekka Lappalainen, Oulun yo.
- Petri Bono, Terveystalo
- Sari Mäkinen, PSHP
- Ilkka Kantola, VSSHP
- Minna Kaila, Helsingin yo.
- Samuli Saarni, Fraxinus Consulting
- Leena Turpeinen, Helsingin kaupunki
x Matias Lahti, Jämsän kaupunki, (etänä).
(k. 1-10)



1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja

Puheenjohtaja Kirsi Varhila avasi kokouksen klo 12.00.

Todettiin osallistujat ja todettiin, että kokous on päätösvaltainen.

Todettiin sote- ja maakuntauudistuksen tilanne.

Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja (liite 1).

Lääkejaosto

2. Nusinseenin käytön jatkamiskriteerit, *Iloona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

Lääkejaosto keskusteli 18.2 kokouksessaan kriteerien laadinnassa huomioitava asioista, joita työstettiin klinisten asiantuntijoiden kanssa 5.3. pidetyssä kokouksessa. Todettiin, että suosituksen tulee perustua vaikuttavuusnäyttöön.

Päätös: Palautettiin jaostolle jatkovalmistelua varten käydyin keskustelun pohjalta.

Vesa Kiviniemi poistui esteellisyyden vuoksi kohtien 3-6 käsittelyn ajaksi.

3. Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (liitteet 3a-e), *Reima Palonen*

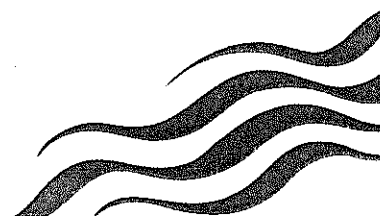
Esiteltiin asia.

Palko hyväksyi alustavat suositukset neuvoston kokouksessa 18.12.2018, jonka jälkeen ne olivat kommentoitavana Otakantaa-palvelussa. Sen jälkeen lääkejaosto on käsitellyt asiaa kokouksissaan 21.1.2019 ja 18.2.2019.

Tärkeimmät kommenttikierroksen jälkeen tehdyt muutokset ovat pembrolitsumabia koskevan suosituksen jakaminen kahteen eri suositukseen eli ensilinjan ja toisen tai myöhemmän linjan hoitoon, uusien tutkimustulosten päivittäminen muistioihin, lääkkeiden listahintojen päivitys ja toisen linjan hoidossa ehdotoman enimmäishoitoajan korvaaminen hoitovasteen mukaan määräytyvällä hoidon kestolla. Mikäli tauti etenee hoidon aikana, se on perusteltua lopettaa.

Neuvosto totesi erityisesti, että näiden suositusten hyväksymistä ei voida pitää laajempaan linjaratkaisuna lääkkeen hinnan ja vaikuttavuuden hyväksyttävästä suhteesta. Nämä lääkkeet ovat jo markkinoilla ja käytössä ja niillä on vakiintunut hintataso.

Päätös: Hyväksyttiin todetuin muutoksin suositukset, joiden mukaan atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi kuuluvat palveluvalikoimaan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa suosituksissa todetuin ehdoin.



4. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. (liitteet 4a ja 4b),
Reima Palonen

Esiteltiin asia.

Suositus- ja muistiolounnos olivat alustavassa käsittelyssä Palkon kokouksessa 5.2.2019 ja sen jälkeen ne olivat kommentoitavana Otakantaa-palvelussa. Lääkeyrityksen kommenttien lisäksi ei tullut muita kommentteja. Koska kommentit eivät anna aihetta kuin pieniin teknisiin täsmennyksiin, käsittely lääkejaostossa ei ole tarpeen, vaan suositus ja muistio tuotiin suoraan Palkon hyväksyttäväksi.

Korostetaan velvoitetta kerätä systemaattisesti tietoja hoidosta ja sen tuloksista. Lisätään eettiseen osioon maininta, että potilaan tulee ennen hoitoa ymmärtää tulosten epävarmuus ja riskit. Lisäksi lisättiin maininta hoidon keskittämisestä.

Päätös: Hyväksyttiin suositus, jonka mukaan tisagenlekleuseeli (Kymriah) kuuluu palveluvalikoimaan B-solinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa suosituksessa todetuin ehdoin.

5. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) ja aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) B-solulymfooman hoidossa (liitteet 5a-d), *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

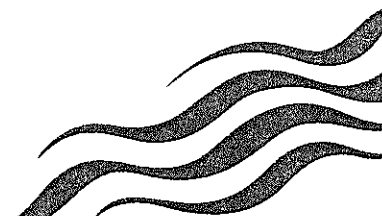
Fimea on julkaissut joulukuussa kaksi arviointiraporttia ja näiden pohjalta on laadittu perustelumuistiot sekä suositukset. Neuvostoa pyydettiin kiinnittämään huomiota molempiin valmisteisiin liittyvän tiedon epävarmuuteen ja hoitoon liittyviin riskeihin.

Tisagenlekleuseeli-hoidon suosituslauseesta on pyritty tekemään kansantajuisempi. Koska kyseessä ei ole perinteinen lääke, on suosituksessa avattu hoidon taustoja, jotta se olisi ymmärrettävämpi. Eettisyydestä ja taloudellisuudesta kertovaan kohtaan ehdotettiin lisättäväksi maininta siitä, että potilaan on tiedostettava hoidon riskit. Suosituksen ehtona on merkittävä hinnan alennus.

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoa koskevat samat kommentit kuin tisagenlekleuseeli hoitoa. Aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoa tukkuhinta ei ole tiedossa ja päädyttiin pyytämään myyntiluvan haltijalta hintatieto, myös suositukseen päätettiin lisätä kohta hinnan sopimisesta.

Päätettiin, että koska kyseessä ei ole varsinaiset lääkeaineet, yhdenmukaistetaan suositukset niin, että puhutaan hoidoista eikä lääkkeistä.

Päätös: Hyväksyttiin molemmat luonnokset julkaistavaksi Otakantaa-palvelussa. Suosituksia käsitellään seuraavan kerran neuvoston kokouksessa toukuussa 2019.



6. Durvalumabi keuhkosityövän hoidossa (liite 6), *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

Fimea on julkaissut tammikuussa arviointiraportin.

Suositus durvalumabista ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen on laadittu uuden suositusrakenteen mukaisesti.

Keskusteltiin uuden rakenteen toimivuudesta ja suosituksen sisällöstä, rakenne todettiin hyväksi. Uusi suositusmuoto vauhdittaa prosessia ja parantaa luettavuutta. Uuden muodon ansiosta varsinainen suositus”lause” olisi jatkossa pidempi ja ymmärrettävämpi. Suositukseen sisältyisi aina looginen perustelu siitä, miten lopputulemaan on päädytty. Suositus on tiiviimpi ja eri osatekijöiden keskinäinen punninta tulee paremmin esille.

Päätettiin, että suosituslause siirretään alkuun kuten aiemmassa mallissa. Keskeiset luvut, kuten kustannukset, seuranta-ajat, kontrolli- ja hoitoryhmien hoitovaikutusten vertailut pyritään esittämään yhdenmukaisesti. Ehdotettiin myös taulukkomuotoa. Tärkeää, että keskeisin informaatio tulee suosituksessa selkeästi ilmaistua.

Uutta muotoa testataan jatkossa myös muiden jaostojen suosituksissa.

Päätös: Hyväksyttiin suositus julkaistavaksi Otakantaa-palvelussa.

Seksuaaliterveyden jaosto

7. Sukupuoli-identiteetin variaatiot, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin yhteenveto potilasjärjestöjen ja potilaiden tapaamisesta, joka pidettiin 26.2.2019.

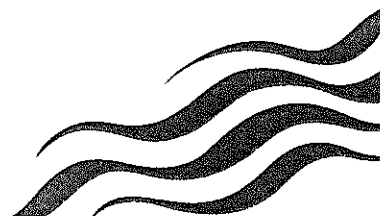
Jaoston seuraava kokous pidetään 14.3. ja kokouksessa on tarkoitus käsitellä tapaamisen tuloksia.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

8. Jaoston täydentäminen asiantuntijalla, *Ilona Autti-Rämö*

Esitettiin, että neuvosto nimittäisi neuvotteleva virkamies Riitta Burrellin STM:stä Palkon asiantuntijaksi 30.6.2020 päättyvän toimikauden loppuun ja osallistumaan seksuaaliterveyden jaoston työskentelyyn.

Päätös: Hyväksyttiin nimitys.



Mielenterveys ja päihdepalvelujen jaosto

9. Intensiivisen hoidon ja kuntoutuksen menetelmät riippuvuuksien hoidossa, *Sari Koskinen*

Esiteltiin tilannekatsaus. Jaosto kokoontuu seuraavan kerran 21.3. ja käsittelee työn alla olevaa systemaattista kirjallisuuskatsausta. Jaosto ei ole kokoontunut Palkon edellisen kokouksen jälkeen.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Elintapa ja omahoito –jaosto

10. Kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventio, *Sari Koskinen*

Neuvoston jäsenet Pekka Rissanen, Juha Koivisto, Tanja Laukkala ja Olli-Pekka Lappalainen sekä asiantuntijat Marjukka Mäkelä, Jorma Komulainen ja Antti Malmivaara poistuivat esteellisyyden vuoksi asian käsittelyn ajaksi. Todettiin, että neuvosto ei ollut päätösvaltainen, joten tässä asiakohdassa ei tehty sitovia päätöksiä, vaan ohjattiin jaoston jatkovalmistelua keskustelun pohjalta.

Esiteltiin asia.

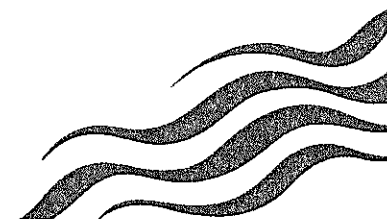
Palko käsittelee aihetta kokouksessaan 5.2., jolloin sovittiin, että jaosto tarkentaa vielä lähestymiskulmaa elintapaohjauksen ja omahoidon tuen suositukseen ja se tuodaan uudestaan hyväksyttäväksi.

Esiteltiin keskusteltavaksi ja hyväksyttäväksi:

- tarkennettu lähestymiskulma elintapaohjauksen ja omahoidon tuen suositukseen (liite 10a)
- tehtäväkuvaus systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarjouspyyntöä varten
- suositusvalmistelussa tarkasteltavat riskikäyttäytymisen muodot.

Päätös:

- a) Hyväksyttiin tarkentunut lähestymiskulma elintapaohjauksen ja omahoidon tuen suositukseen todetuin muutoksin.
- b) Hyväksyttiin tehtäväkuvaus systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarjouspyyntöä varten huomioiden se, että Picon osalta tarkennetaan kyseessä olevan sekundaariprevention menetelmät.
- c) Keskusteltiin siitä, että alkoholin ja päihteiden käytön sekundaariprevention menetelmistä on sovittu aiemmin, että ne käsitellään suositustyön mahdollisessa II-vaiheessa, koska aiheen laajuuden vuoksi työtä piti vaiheistaa. Hyväksyttiin, että riskikäyttäytymisen muodot, joita suositustyössä tarkastellaan ovat: epäterveellinen ravitsemus, vähäinen liikunta, huono suuhygienia, tupakointi ja huono unihygienia.



Seulonta-jaosto: SCID

11. SCID-seulonta, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

Seulontajaoston 1. kokous oli 11.3., jolloin kuultiin Seulontaohjelman järjestäjän (SASKE/TYKS) kuvaus SCID taudin seulontapilotista sekä suunniteltiin potilastapaamisen tarkoituksenmukaisinta kohderyhmää että kansallisen seulontaohjelman toteutumisen ennakointiin liittyvää kyselyä synnytys- ja lastensairaaloille lastentautien ylilääkäreille.

Päätettiin lähettää Palkon nimissä tiedote synnytyssairaaloihin siitä, että arviointi on vasta alkanut ja odotettu valmistusaika on syksyllä 2019.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto

12. Välilevyn pullistuman hoito ja kuntoutus, *Reima Palonen*

Esiteltiin asia.

Tules-jaosto piti yhteiskokouksen kirjallisuuskatsauksen tekijöiden kanssa 1.3.2019. Kokouksessa sovittiin katsaukseen mukaan otettavista artikkeleista ja raportointitaulukoiden sisällöstä.

Katsauksen ulkopuolelle rajattiin kemonukleolyysi, välilevyproteesit ja vastaavat menetelmät, joita Suomessa ei ainakaan tällä hetkellä juuri käytetä. Tarvittaessa keskustellaan Käypähoito-toimituksen kanssa niiden päivittämisestä seuraavaan alaselkäkivun suositukseen.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

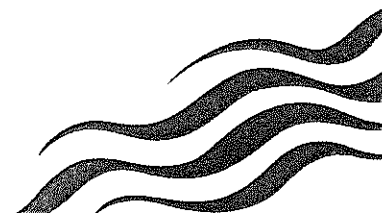
13. Seuraavan suosituksen aihe, *Reima Palonen*

Esiteltiin asia.

Palko on aiemmin päättänyt, että selkää koskevassa suosituskokonaisuudessa laaditaan ainakin kolme suositusta, jotka korvaavat nykyiset yhtenäisen hoidon perusteet. Jaosto ehdotti, että seuraavaksi aiheeksi otetaan selkäydinkanavan ahtauma (spinaalistenooosi), joka on arvioitu lääketieteellisesti helpommaksi aiheeksi kuin instabiliteetti (epävakaasi).

Jaosto pyrkii aloittamaan uuden kirjallisuuskatsauksen hankinnan seuraavassa kokouksessaan 4.4.2019 ja tavoite on, että katsaus olisi käytettävissä, kun välilevysuositus on valmis.

Päätös: Hyväksyttiin seuraavan tuki- ja liikuntaelinten sairauksien alan suosituksen aiheeksi selkäydinkanavan ahtauma.



Puheenjohtajien jaosto

14. Palkon käsikirja, *Reima Palonen*

Esiteltiin asia.

Puheenjohtajien jaosto kokoontui 12.3.2019 ja käsitteli erityisesti Palkon käsikirjan työstämistä ja sisältöä.

Neuvoston keskusteltavaksi tuotiin tässä vaiheessa erityisesti kaksi kysymystä:

- Millainen on merkittävä terveysongelma, jota on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin?
- Mitä tulisi huomioida arvioitaessa onko terveysongelma vähäinen/vähäistä suurempi?

Todettiin, että perustuslaista tulevat vaatimukset tulee huomioida sisällössä. Huomioitava kuitenkin, että se säätelee viime kädessä yksilön oikeutta, kun taas palveluvalikoimalla ohjataan terveystalouden järjestämistä.

Terminologiaa on myös avattava eli mitä terveysongelmalla tarkoitetaan esim. ennaltaehkäisevissä palveluissa, joissa tarkoitus on estää terveysongelman ilmaantuminen.

Päätös: Jaosto jatkaa käsikirjan työstämistä keskustelun pohjalta.

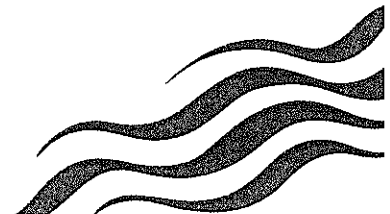
15. Kesäseminaari, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

Puheenjohtajien jaosto on alustavasti pohtinut kesäseminaarin kohderyhmää ja suunnitellut sisältöä.

Keskusteltiin seminaarin kohderyhmästä ja sisällöstä. Sovittiin, että kutsutaan seuraavat tahot: Eduskunnan sosiaali ja terveysvaliokunta, SOTE-muutosjohtajat, johtajaylilääkärit, kansanterveystyön johtajien verkosto, Valviran ja AVIen ylilääkärit, Palkon jäsenet ja asiantuntijat sekä STM:n avainhenkilöt.

Päätös: Hyväksyttiin kesäseminaarin kohderyhmä ja sisältö.



Muut asiat

16. Toimintasuunnitelma, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

Edellisessä kokouksessa sovittiin, että toimintasuunnitelmaa koskevat kommentit tulee antaa viikon sisällä. Todettiin, että suunnitelmaan ei ole tullut kommentteja eikä muutoksia ole näin ollen tehty.

Päätös: Hyväksyttiin toimintasuunnitelma.

17. Palkon rooli, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia.

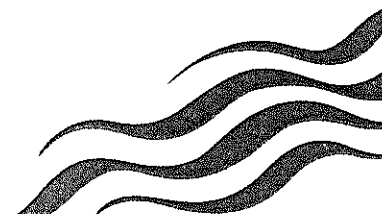
Palkon jaostojen toimintamahdollisuudet on suurelta osin varattu toimikauden loppuun, mahdollisuudet uusien aiheiden valmisteluun ilman lisäresursseja ovat rajalliset.

Keskusteltiin kansallisesti yhtenäisistä arviointiperusteista. Erilaisia suosituksien antajia on useita ja muun muassa päällekkäisyydet sekä eri painotukset suosituksissa voivat olla ongelmallisia.

Keskusteltiin Palkon roolista ja siitä, että Palkon roolia tulisi selkiyttää kansallisesti yhtenäisten arviointiperiaatteiden määrittämisessä. Pohdittavaksi tulee, että miten saadaan samat kriteerit kaikille suosituksia antaville tahoille ja miten eri tahot tulisivat sitoutumaan yhtenäisiin arviointiperiaatteisiin. Useista suosituksista todettiin myös usein puuttuvan kansalaisnäkökulma. Tärkeää on myös edetä niin, että huomioon on otettu Palkon seuraava mahdollinen toimikausi vuodesta 2020 eteenpäin.

Päätettiin aloittaa valmistelemaan STMn koolle kutsumaa pyöreän pöydän keskustelua, johon kutsutaan eri tahoja, jotka määrittävät julkisesti rahoitettujen terveysten palveluiden sisältöä.

Päätös: Ohjeistettiin jatkotyöskentelyä.



18. Uniapnea potilaiden unen aikainen ylipainehoito, (liitteet 18a ja 18b), *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin aihe-ehdotus. FinCCHTAn kautta on tullut esitys arvioida Uniapnea potilaiden unen aikainen ylipaine hoito. Uniapneaa koskeva Käypä Hoito -suositus on vuodelta 2017.

Keskusteltiin Palkon ja Käypä Hoito -suositusten keskinäisestä roolista. Käypä hoidon edustaja varmisti, että Käypä Hoito ottaa suosituksensa tarkistettavaksi ja katsoo, onko siinä heidän osalta tarvetta tarkennukseen. Palko päätti näin ollen, että se ei ota aihetta tässä vaiheessa käsittelyyn. Palko lähettää asiasta valmisteleman esityksen ja virallisen kirjeen asiasta Käypä Hoidolle.

Päätös: Palko ei ota aihe-ehdotusta käsiteltäväkseen.

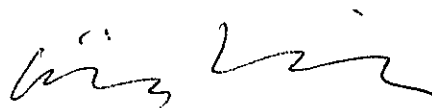
19. Muut asiat

- Kirjoitelmaosio nimellä ”Palkon puheenvuorot” on avattu palveluvalikoima.fi –sivustolle. Osiossa on tarkoitus julkaista jäsenien kolumnityyppisiä kirjoituksia ajankohtaista aiheista.
- Palkon kevään kokousaikataulu:
 - ti 9.4. klo 12.00-16.00
 - ti 14.5. klo 9.00-13.00
 - ke 12.6. kesäseminaari klo 8.30-11.00 ja neuvoston kokous klo 12.00-16.00
- Todettiin, että Palkon syksyn kokousaikataulu pyritään vahvistamaan lähiaikoina.

20. Kokouksen päätös


Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.59

Varapuheenjohtaja

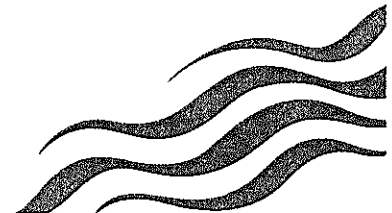


Kirsi Varhila

Pääsihteeri

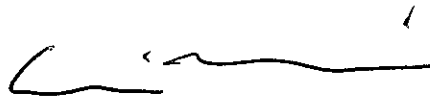


Ilona Autti-Rämö



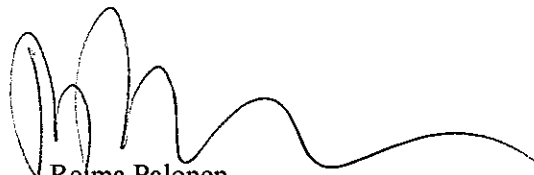
Erityisasiantuntija

Sari Koskinen



Erityisasiantuntija

Reima Palonen



LIITTEET

- Liite 1. Palkon kokouksen 5.2.2019 pöytäkirja
- Liite 3a. Suositus atetsolitsumabi keuhkosityövän hoidossa
- Liite 3b. Suositus nivolumabi keuhkosityövän hoidossa
- Liite 3c. Suositus pembrolitsumabi keuhkosityövän hoidossa (toinen linja)
- Liite 3d. Suositus pembrolitsumabi keuhkosityövän hoidossa (ensi linja)
- Liite 3e. Perustelumuietio keuhkosityöpälääkkeet
- Liite 4a. Suositus tisagenlekleuseeli
- Liite 4b. Perustelumuietio tisagenlekleuseeli
- Liite 5a. Tisagenleukseeli DLBCL hoidossa
- Liite 5b. Perustelumuietio tisagenleukseeli DLBCL hoidossa
- Liite 5c. Aksikabtageenisiloleuseeli DLBCL ja PMBCL hoidossa
- Liite 5d. Perustelumuietio aksikabtageenisiloleuseeli DLBCL ja PMBCL hoidossa
- Liite 6. Durvalumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa
- Liite 10a. Lähestymiskulma elintapaohjauksen ja omahoidon tuen suositukseen
- Liite 12. Ehdota aihetta: uniapnea
- Liite 16. Palkon toimintasuunnitelma 2019
- Liite 18. Uniapneapotilaiden CPAP hoito, sisältää linkin KH suositukseen

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö





15.2.2019

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 18/ 2019
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika tiistai 5.2.2019 klo 12.00 – 16.00
Paikka Kh. Meritullisali, Meritullinkatu 8, STM/Hki
Osallistujat - Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, STM

Jäsenet

- Kirsi Varhila, varapj, STM
x Pekka Rissanen, varapj, THL
- Ilona Autti-Rämö
x Juha Koivisto, THL,
k. 1-16, poistui klo 15.40
x Risto Heikkinen, Valvira
x Päivi Koivuranta, Kuntaliitto
x Vesa Kiviniemi, Fimea (etänä)
- Taina Remes-Lyly, Apollonia

x Miia Turpeinen, PPSHP (etänä)
- Pekka Mäntyselkä, Itä-Suomen yo.
x Kari-Matti Hiltunen, TAYS (etänä)
- Katri Vehviläinen-Julkunen,
Itä-Suomen yo.
- Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yo.

x Sirkku Pikkujämsä, POP-maakunta,
k. 1-12, poistui klo 15.30
x Jarmo Koski, Essote

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija
- Sini Tuovinen, tekninen sihteeri

Asiantuntijat

x Marjukka Mäkelä
- Lauri Pelkonen
- Jorma Komulainen
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara

Varajäsenet

- Liisa Siika-aho, STM
- Marja Blom, Helsingin yo.
x Tanja Laukkala, Kela
- Pia Maria Jonsson, THL

x Tarja Holi, Valvira
- Tuula Kock, Kuntaliitto
- Mika Kastarinen, PSSHP
- Olli-Pekka Lappalainen, Oulun
yo.
- Petri Bono, HUS
x Sari Mäkinen, PSHP (etänä)
- Ilkka Kantola, VSSHP
x Minna Kaila, Helsingin yo.

x Samuli Saarni, Fraxinus
Consulting
- Leena Turpeinen, Helsingin
kaupunki
- Matias Lahti, Jämsän kaupunki

x Noora Manni, tekninen sihteeri



1 Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja

Puheenjohtaja avasi kokouksen klo 12.00.

Todettiin osallistujat ja todettiin, että kokous on päätösvaltainen.

Todettiin kansliapäällikön esitys uudeksi toimintamalliksi, jonka mukaan -neuvosto osallistetaan suositusvalmistelun linjauksiin nykyistä enemmän.

Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja (liite 1a) sekä sähköpostikokouksen pöytäkirja (liite 1b).

Lääkejaosto

Vesa Kiviniemi poistui esteellisyyden vuoksi kohtien 2,3 ja 5 käsittelyn ajaksi.

2 Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liittämissä hoidossa (liitteet 2a-b), *Reima Palonen*,

Esiteltiin asia.

Fimea on julkaissut lokakuussa 2018 arviointiraportin Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liittämissä hoidossa ja tiivistelmän arvioinnista.

Asia oli Palkon käsittelyssä 18.12.2018, jolloin hyväksyttiin sen lähettäminen kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun. Määräajan kuluessa saatiin myyntiluvan haltijan vastauksen lisäksi yksi kommentti. Lääkejaosto teki niiden perusteella luonnoksiin muutoksia.

Hyväksyttiin perustelumuistioon lisättäväksi tieto, kuinka paljon yhden syövän uusiutumisen estäminen 4 vuoden seurannassa maksaisi.

Päätös: Hyväksyttiin lopullinen suositus ja perustelumuistio.

3 Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa, *Reima Palonen*

Esiteltiin asia.

Fimea on julkaissut marraskuussa 2018 arviointiraportin Tisagenlekleuseeli (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa ja tiivistelmän siitä.

Lääkejaosto on valmistellut suositus- ja muistioluonnokset (liite 3a-b).

Keskusteltiin erityisinä kysymyksinä

- kantasolusiirrosta kieltäytymisen merkityksestä



- lääkkeen hinnanalennuksen vaikutusta laatupainotetun elinvuoden hintaan kuvaavan kuvion ottamisesta jatkossa muistioihin. Päätettiin poistaa kuvio tästä muistiosta, mutta sihteeristö jatkaa asian selvittämistä osana muistion rakenteen ja sisällön uudistusta.

Keskusteltiin myös siitä, käytetäänkö lääkkeitä suosituksissa geneeristä nimeä vai kaupanimeä. Kannatettiin geneerisen nimen käyttöä.

Päätös: Hyväksyttiin suositus- ja muistioluonnokset julkaistavaksi kommentoitavaksi Otakantaa-palvelussa edellä todetulla muutoksella.

4 Nusinseenin käytön jatkamiskriteerit, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin asia ja kysymykset jatkotyöskentelyä varten.

Keskusteltiin kliinisen asiantuntijaryhmän kokemuksista ja ehdotuksista. Todettiin, että tutkimusnäyttöä hoidon jatkamiskriteereistä ei vielä ole ja käytännöt vaihtelevat eri maiden välillä.

Päätös: Ohjeistettiin lääkejaoston jatkovalmistelua. Päätettiin, että tehdään jatkohoitokriteerit korkeintaan kolmeksi vuodeksi. Aloitetaan koko suosituksen päivitys 2021.

5 Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, *Reima Palonen*

Esiteltiin asia.

Fimea on julkaissut arviointiraportit 2016-17.

Asia oli Palkon käsittelyssä 18.12.2018, jolloin hyväksyttiin sen lähettäminen kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun. Määräajan kuluessa saatiin myyntiluvan haltijoiden vastausten lisäksi kolme kommenttia. Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan ja hyväksyi suositusten lähettämisen neuvoston hyväksyttäväksi. Asian valmistelun yhteydessä sihteeristö päätyi kuitenkin siihen, että suositukset ja muistio tarvitsevat jatkovalmistelua.

Päätös: Merkittiin valmistelun tilanne tiedoksi.



6 Lääkejaoston kokoonpanon täydentäminen, *Ilona Autti-Rämö*

Esitettiin, että neuvosto nimittäisi syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri Sirkku Jyrkkiön lääkejaoston jäseneksi 30.6.2020 päättyvän toimikauden loppuun.

Päätös: Hyväksyttiin nimitys.

Seksuaaliterveyden jaosto

7 Sukupuoli-identiteetin variaatiot *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin tilannekatsaus työn etenemisestä.

Samuli Saarni esitteli keskeisiä eettis-juridisia haasteita, joista keskusteltiin laajasti.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua. Sovittiin, että jaosto nostaa keskeisiä kysymyksiä neuvostossa keskusteltavaksi suosituksen työstämisen aikana.

Mielenterveys ja päihdepalvelujen jaosto

8 Intensiivisen hoidon ja kuntoutuksen menetelmät riippuvuuksien hoidossa, *Sari Koskinen*

Esiteltiin tilannekatsaus. Jaosto on ohjeistanut viimeisimmässä kokouksessaan riippuvuuksien hoidon systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tekijää ja keskustellut perustelumistion tulevasta sisällöstä ja työnjaosta sen eteenpäin viemiseksi.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Elintapa ja omahoito -jaosto

9 Kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventio

Esiteltiin keskusteltavaksi:

- tarkennettu jäsenyys elintapaohjauksen ja omahoidon tuen suositukseen, *Ilona Autti-Rämö*
- suositusvalmistelussa tarkasteltavat riskikäyttäytymisen muodot, *Sari Koskinen*



Päätös:

- a) Sovittiin, että jaosto tarkentaa vielä lähestymiskulmaa elintapaohjauksen ja omahoidon tuen suositukseen ja se tuodaan uudestaan hyväksyttäväksi.
- b) Todettiin, että suositukseen sisällytettävistä riskikäyttäytymisen muodoista ei voida päättää ennen kuin lähestymiskulma on hyväksytty.

Seulonta-jaosto: SCID10 SCID-seulonta, *Ilona Autti-Rämö*

Kerrottiin jaoston työskentelyn aloittamisen valmistelusta.

Esitettiin seulontaohjelman yleiset periaatteet. Seulonnassa tutkitaan sovittu ryhmä oireettomia henkilöitä, joista pyritään tunnistamaan sairastumisriskissä/taudin varhaisvaiheessa olevat. Seulontaohjelma edellyttää, että diagnosoimista varmistava jatkotutkimus järjestetään viipeettä ja jatkotutkimuksella on mahdollista tunnistaa varmuudella sairaat. Seulontaohjelman tavoitteena on ennusteen parantaminen, joten ennustetta parantavan hoidon on oltava olemassa ja tarjottavissa. Seulontaan liittyy aina myös haittavaikutuksia. Psykkinen stressi ja mahdolliset haitat syntyvät seuraavista tekijöistä: kutsu seulontaan, oikea positiivinen seulontatulokset, väärä positiivinen seulontatulokset, väärä negatiivinen seulontatulokset ja diagnostiseen tutkimukseen liittyvät haitat. Seulottavat taudit ovat erilaisia ja niiden merkitys ihmiselle on erilainen.

Esitettiin hyväksyttäväksi kansallisesti sovittujen seulontaohjelman kriteerien käyttö SCID-seulonnassa. (liite 10)

Päätös: Hyväksyttiin seulontaohjelman kriteerien käyttö.

Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto11 Välilevyn pullistuman hoito ja kuntoutus, *Reima Palonen*

Marjukka Mäkelä poistui esteellisenä kohdan 11 käsittelyn ajaksi.

Kirjallisuuskatsauksen hankinnasta päättäminen on vienyt suunniteltua kauemmin, mutta nyt työ on käynnistymässä. Pyritään kuitenkin saamaan suositusluonnos kommentoitavaksi ennen kesää, jolloin hyväksyntä olisi kesän jälkeen.

Päätös: Merkittiin tiedoksi suositusvalmistelun tilanne.

Puheenjohtajien jaosto12 Perustelumistion rakenne erityyppisissä suosituksissa, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin puheenjohtajien jaostossa hyväksytty rakenne. Kaikki suositukseen liittyvä taustatieto (Fimean raportti, kirjallisuuskatsaukset, potilastapaaminen,



taudin kuvaus, rekisteritiedot jne.) siirretään liitetiedostoiksi, joihin itse suosituksessa viitataan. Suosituksessa kuvataan lyhyesti interventio ja sen kohde-ryhmä, tutkimustiedon lähteet ja niihin liittyvä epävarmuus. Tämän jälkeen esitetään Palkon punnittu arviointi perustuen terveydenhuoltolain mukaisiin perusteisiin, joissa huomioidaan sairauden vakavuus, hoidon vaikuttavuus ja turvallisuus sekä eettiset ja taloudelliset näkökulmat. Selkeytetään lisänäytön tarvetta ja suosituksen toimeenpanon sekä vaikutusten seurannan edellytyksiä. Suositus tehdään yleiskielellä, samoin tiivistelmä, joka jatkossa toimisi myös tiedotteena. Uutta rakennetta tullaan kokeilemaan lääkesuosituksissa.

Päätös: Hyväksyttiin uusi rakenne kokeilukäyttöön.

13 Potilastapaamisten tarkoitus, *Sari Koskinen*

Puheenjohtajien jaosto käsitteli kokouksessaan 4.2.2019 potilastapaamisten järjestämistä.

Päätös: Siirrettiin seuraavaan kokoukseen.

14 Arviointikriteerit, *Reima Palonen*

Päätös: Siirrettiin seuraavaan kokoukseen.

Muut asiat

15 Palkon vuoden 2018 toimintakertomus, *Ilona Autti-Rämö*

Keskusteltiin vuoden 2018 toimintakertomuksesta (liite 15.).

Päätös: Hyväksyttiin vuoden 2018 toimintakertomus.

16 Palkon vuoden 2019 toimintasuunnitelma, *Ilona Autti-Rämö*

Keskusteltiin Palkon vuoden 2019 toimintasuunnitelmasta.

Päätös: Sovittiin, että kaikki lukevat toimintasuunnitelman ja lähettävät halutessaan kommentteja Ilonalle viikon sisällä. Sovittiin, että vuoden 2019 toimintasuunnitelma hyväksytään Palkon seuraavassa kokouksessa. Todettiin, että Palkon suositusten noudattamisen ja vaikutusten selvittäminen olisi tarpeen tällä toimikaudella.



17 Uusi säteilylaki ja Palko, *Reima Palonen*

Uuden säteilylain 111§:ssä on Palkolle annettu uusi tehtävä. Sihteeristö kertoi asian valmistelun etenemisestä (liite 17). Asian valmistelua jatketaan STM:n ja muiden asiaan liittyvien tahojen kanssa.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

18 Muut asiat, *Ilona Autti-Rämö*

- Valmisteilla olevien suositusten aikataulutus (liite 18.)
- Palkon kevään kokousaikataulu:
 - ke 13.3. klo 12-16
 - ti 9.4. klo 12-16
 - ti 14.5. klo 9-13
 - ke 12.6. kesäseminaari klo 9-12 ja neuvoston kokous klo 12-16
- Sivutoimiset sihteerit vuonna 2019 ovat Katariina Klintrup (lääkejaosto) ja Marjukka Mäkelä (Seulonta:SCID jaosto)
- Toimittajatapaaminen siirretään myöhempään ajankohtaan

19 Kokouksen päätös

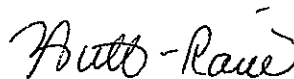
Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 16.00.

Varapuheenjohtaja



Pekka Rissanen

Pääsihteeri



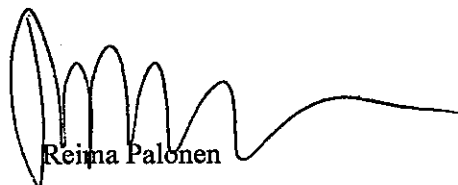
Ilona Autti-Rämö

Erityisasiantuntija



Sari Koskinen

Erityisasiantuntija



Reima Palonen



LIITTEET

- Liite 1a. Palkon kokouksen 18.12.2018 pöytäkirja
- Liite 1b. Palkon sähköpostikokouksen 9.-14.1.2019 pöytäkirja
- Liite 2a. Suositus Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa
- Liite 2b. Perustelumuistio Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa
- Liite 10. SLL:n artikkeli: Lisääkö seulonta terveyttä?
- Liite 15. Palkon vuoden 2018 toimintakertomus
- Liite 17. Uusi säteilylaki ja Palko
- Liite 18. Valmisteilla olevien suositusten aikataulus

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö





13.3.2019

Atetsolitsumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palkon suositus		Atetsolitsumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa, joiden kasvain on PD-L1 positiivinen (TPS \geq 1%) ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita. Potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai lääkitystä, eikä heitä ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti ja syövän edetessä lopettaa hoito. Suosituksen ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta.
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Suurin osa keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia ja todetaan vasta etäpesäkkeisessä vaiheessa, jolloin hoidon tavoite on yleensä sairauden etenemisen hidastaminen ja elinajan pidentäminen. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ikävakiointu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 60 tämän suosituksen mukaiseen hoitoon soveltuvaa keuhkosityöpää sairastavaa potilasta.
	Hoitovaihtoehdot	Ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa käytetään yleisesti solunsalpaajia, kuten dosetakselia. Hoitovaihtoehtoja ovat myös T-soluvälitteiseen immuunivasteeseen vaikuttavat PD-1-estäjät nivolumabi ja pembrolitsumabi.
	Vaikuttavuus	Ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (ja myöhemmän) linjan hoidossa atetsolitsumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan mediaania muutamalla kuukaudella dosetakseliin verrattuna. Atetsolitsumabi-hoidosta pidempiaikaisesti hyötynneiden joukossa on korostuneesti potilaita, joiden kasvainten PD-L1 ilmentymisen tason oli todettu olevan korkea.
	Turvallisuus	Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni atetsolitsumabi-ryhmän potilailla vähemmän kuin dosetakselia saaneilla potilailla. Myös hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli harvinaisempaa atetsolitsumabi-ryhmän potilailla. Osalla potilaista PD-1/PD-L1-estäjien käyttöön on todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmän toimintaan liittyviä haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Vuoden kestoisien atetsolitsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat arviolta 119 000 euroa. Mikäli 60 potilasta saisi 12 kuukautta kestävä hoidon, kokonaiskustannukset olisivat noin 7,1 miljoonaa euroa vuosittain. Käytännössä budjettivaikutus on pienempi riippuen siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken. Todennäköisesti suurella osalla potilaista hoidon kesto jää alle vuoteen.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen hyödyn todennäköisyys kasvaa yhdessä kasvaimen PD-L1 ilmentymän kanssa. Hoitojen optimaalista annostelutiheyttä tai kestoja ei tunneta. Terveystaloudenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta on perusteltua kohdentaa PD-1/PD-L1-estäjien käyttö hoidoista riittävällä varmuudella hyötymiin potilaisiin. Hoidoissa voidaan käyttää hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.
Lisänäytön kerääminen		Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja tuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiininomaisesti.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit		C34 Keuhkosityöpä
Taustatiedot ja lähteet		Palkon perustelumaisuisto, Fimean arviointiraportti



13.3.2019

Nivolumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palkon suositus	Nivolumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa, joiden kasvain on PD-L1 positiivinen (TPS \geq 1%) ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita. Potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai lääkitystä, eikä heitä ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti ja syövän edetessä lopettaa hoito. Suosituksen ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Suurin osa keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia ja todetaan vasta etäpesäkkeisessä vaiheessa, jolloin hoitojen tavoite on yleensä sairauden etenemisen hidastaminen ja elinajan pidentäminen. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ikävakiointu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 60 tämän suosituksen mukaiseen hoitoon soveltuvaa keuhkosyöpää sairastavaa potilasta.
	Hoitovaihtoehdot	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa käytetään yleisesti solunsalpaajahoidoja, kuten dosetakselia. Hoitovaihtoehtoja ovat myös T-soluvälitteiseen immuunivasteeseen vaikuttava PD-1-estäjä pembrolitsumabi sekä PD-L1-estäjä atezolitsumabi.
	Vaikuttavuus	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (ja myöhemmän) linjan hoidossa nivolumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan mediaania noin kolmella kuukaudella dosetakseliin verrattuna. Ei-levyepiteeliperäisen keuhkosyövän hoidossa nivolumabin vaikutukset elossaoloaikaan olivat suotuisat vain, kun kasvainten PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %.
	Turvallisuus	Vakavia haittavaikutuksia ilmeni nivolumabia saaneilla potilailla huomattavasti vähemmän kuin dosetakselia saaneilla potilailla. Vakavista haittavaikutuksista erityisesti neutropeniat olivat harvinaisempia nivolumabi-ryhmässä kuin dosetakseli-ryhmässä. Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa nivolumabi-ryhmässä. Osalla potilaista PD-1/PD-L1-estäjien käyttöön on todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmän toimintaan liittyviä haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Vuoden kestoisen nivolumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat 121 000 euroa. Mikäli 60 potilasta saisi 12 kk kestävä hoidon, kokonaiskustannukset olisivat hieman yli 7 miljoonaa euroa vuosittain. Käytännössä budjettivaikutus on pienempi riippuen siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken. Todennäköisesti merkittäväällä osalla potilaista hoidon kesto jää alle vuoteen.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen hyödyn todennäköisyys kasvaa yhdessä PD-L1 ilmentymän kanssa. Hoitojen optimaalista annostelutiheyttä tai kestoja ei tunneta. Terveystalouden kannalta on perusteltua kohdentaa PD-1/PD-L1-estäjien käyttö hoidoista riittävällä varmuudella hyötyviin potilaisiin. Hoidoissa tulee käyttää hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.
Lisänäytön kerääminen	Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja tuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiininomaisesti.	
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C34 Keuhkosyöpä	
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumisto, Fimean arviointiraportti	



13.3.2019

Pembrolitsumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palkon suositus	Pembrolitsumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia, joiden kasvaimen TPS on ≥ 50 % ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK- positiivisia mutaatioita. Potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai lääkityksiä, eikä heitä ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti ja syövän edessä lopettaa hoito. Hyötyä saavilla potilailla hoidon kesto voi olla enintään 2 vuotta. Suosituksen ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Suurin osa keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia ja todetaan vasta etäpesäkkeissä vaiheessa, jolloin hoitojen tavoite on yleensä sairauden etenemisen hidastaminen ja elinajan pidentäminen. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ikävakiointu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Fimean arvion mukaan ensilinjan pembrolitsumabi-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa vuosittain noin 130.
	Hoitovaihtoehdot	Pembrolitsumabi-hoitoon soveltuvien potilaiden vaihtoehtoinen hoito on platinayhdisteen (sisplatiini tai karboplatiini) ja toisen solunsalpaajan (vinorelbini, gemsitabiini, taksaanit, pemetreksedi) yhdistelmä. Hoito toteutetaan 3-4 viikon kestoisina jaksoina, joita annetaan yleensä neljä.
	Vaikuttavuus	Tutkimustulosten mukaan pembrolitsumabia ensilinjassa saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika reilun kahden vuoden keskimääräisessä seurannassa oli 30 kuukautta, kun se platinapohjaista hoitoa saaneilla jäi 14,2 kuukauteen. Lisäksi pembrolitsumabia saaneilla elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on todettu pidemmäksi, objektiivinen hoitovaste paremmaksi ja yleinen terveydentila ja elämänlaatu paremmaksi.
	Turvallisuus	Pembrolitsumabia saaneilla potilailla haittavaikutuksia esiintyi vähemmän kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla. Myös vakavia haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttämistä ilmeni heillä vähemmän. Sen sijaan immunologisia haittavaikutuksia esiintyi pembrolitsumabi-ryhmän potilailla huomattavasti enemmän. Haittavaikutuksia voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Vuoden kestoisen pembrolitsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat arviolta 162 000 euroa. Mikäli 130 potilasta saisi 12 kk kestoisen hoidon, kokonaiskustannukset olisivat noin 21 miljoonaa euroa vuosittain. Käytännössä budjettivaikutus on pienempi ja riippuu siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken. Todennäköisesti merkittävällä osalla potilaista hoidon kesto jää alle vuoteen.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen hyödyn todennäköisyys kasvaa yhdessä kasvaimen PD-L1 ilmentymän kanssa. Hoitojen optimaalista annostelutiheyttä tai kestoja ei tunneta. Lääketieteellisen näytön ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien voimavarojen kannalta on perusteltua kohdentaa PD-1/PD-L1-estäjien käyttö hoidoista riittävällä varmuudella hyötyviin potilaisiin.
	Lisänäytön kerääminen	Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, ominaispiirteistä, kestosta ja tulokista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiininomaisesti.



13.3.2019

Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C34 Keuhkosyöpä
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumuistio, Fimean arviointiraportti



13.3.2019

Pembrolitsumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palkon suositus	Pembrolitsumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia (TPS \geq 1 %) ja joiden kasvaimissa ei ole EGFR- ja ALK-positiivisia mutaatioita. Potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai lääkityksiä, eikä heitä ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti ja syövän edetessä lopettaa hoito. Suosituksen ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Suurin osa keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia ja todetaan vasta etäpesäkkeisessä vaiheessa, jolloin hoitojen tavoite on yleensä sairauden etenemisen hidastaminen ja elinajan pidentäminen. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ikävakioitu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 60 tämän suosituksen mukaiseen hoitoon soveltuvaa keuhkosyöpää sairastavaa potilasta.
	Hoitovaihtoehdot	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (ja myöhemmän) linjan hoidossa käytetään yleisesti solunsalpaajahoidoja, kuten dosetakselia. Hoitovaihtoehtoja ovat myös T-soluvälitteiseen immuunivasteeseen vaikuttavat PD-1-estäjä nivolumabi sekä PD-L1-estäjä atezolitsumabi.
	Vaikuttavuus	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (ja myöhemmän) linjan hoidossa pembrolitsumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan mediaania noin kahdella kuukaudella dosetakseliin verrattuna. Vaikutuksessa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ei todettu merkitsevää eroa hoitojen välillä.
	Turvallisuus	Pembrolitsumabiin liittyy vähemmän vakavia haittavaikutuksia kuin dosetakselihoitoon. Myös hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa pembrolitsumabia saaneilla. Osalla potilaista PD-1/PD-L1-estäjien käyttöön on todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmän toimintaan liittyviä haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Vuoden kestoisien pembrolitsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat arviolta 162 000 euroa. Arvioidun noin 60 potilaan hoitaminen aiheuttaisi vuosittain lähes 10 miljoonan euron kustannukset. Käytännössä budjettivaikutus on pienempi riippuen siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken. Todennäköisesti merkittävällä osalla potilaista hoidon kesto jää alle vuoteen.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen hyödyn todennäköisyys kasvaa yhdessä kasvaimen PD-L1 ilmentymän kanssa. Hoitojen optimaalista annostelutiheyttä tai kestoja ei tunneta. Terveystalouden kannalta on perusteltua kohdentaa PD-1/PD-L1-estäjien käyttö hoidoista riittävällä varmuudella hyötyviin potilaisiin. Toisen (tai myöhemmän) linjan hoidoissa tulee käyttää hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.
Lisänäytön kerääminen	Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, ominaispiirteistä, hoidon kestosta ja tuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiinimaisesti.	
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C34 Keuhkosyöpä	
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumuuisto, Fimean arviointiraportti	



PALVELUVALIKOIMA

Tjänstebudet | Choices in health care

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

ATETSOLITSUMABI, NIVOLUMABI JA PEMBROLITSUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA



Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Sisälllys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio	1
3.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	2
3.1.	Fimean arviointiraportit	2
3.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset	3
3.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset	4
4.	Intervention sisällöstä.....	6
5.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	7
6.	Intervention vaikuttavuus	7
7.	Intervention turvallisuus	13
8.	Intervention kustannukset.....	14
9.	Eettinen tarkastelu	16
10.	Poikkeaminen palveluvalikoimasta	17
11.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	18
12.	Johtopäätökset	18
13.	Palkon suositus	21
Liite 1.	Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet.....	23
Liite 2.	Lähteet	25



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Tämä perustelumuihistio käsittelee atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia monoterapiana ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisen tai toisen linjan hoidossa. Näistä lääkehoidoista, kyseisissä käyttöaiheissa, ei ole annettu aiempaa Terveystuon palveluvalikomaneuvoston suositusta.

Palkon suositus perustuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen, jotka on julkaistu vuosina 2016–2017. Lisäksi on osin huomioitu tutkimustietoa, joka on julkaistu Fimean arviointiraporttien valmistumisen jälkeen.

Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Terveystuon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveystuon palveluvalikoimaan (Terveystuonlaki 1202/2013).

2. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

Terveystuonongelma

Tämä suositus koskee ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia. Ei-pienisoluiset kasvaimet jaetaan edelleen histologisiin alaryhmiin sen mukaan, onko kyseessä levyepiteeliperäinen kasvain (levyepiteelisyöpä) vai ei-levyepiteeliperäinen kasvain (useimmiten adenokarsinoma).

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 keuhkojen tai henkitorven syöpätapauksia (ICD-10-diagnosikoodit C33–C34) todettiin 2 626 henkilöllä, ja näihin sairauksiin liittyviä kuolemia oli 2 235. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

Interventio

Atetsolitsumabilla, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoitoon. Käyttöaiheiden rajauksissa on jonkin verran eroja, jotka on kuvattu alla. Pembrolitsumabi on toistaiseksi näistä kolmesta PD-1/PD-L1-estäjästä ainoa, jolla on käyttöaihe myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon.



STM038:00/2017

- Atetsolitsumabi on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos kasvaimessa on EGFR-geenin aktivoiva mutaatio tai ALK-positiivinen mutaatio, potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettua hoitoa ennen atetsolitsumabi-hoidon antamista.
- Nivolumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisille.
- Pembrolitsumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia, joiden kasvaimen TPS (tumour proportion score) on ≥ 1 % ja jotka ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoidoa. Pembrolitsumabi-hoidon aloittamisen edellytyksenä on myös, että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet täsmähoitoa.
- Pembrolitsumabi monoterapiana on tarkoitettu metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia, joiden kasvaimen TPS on ≥ 50 % ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.

Suositus ei koske pembrolitsumabin, pemetreksedin ja platinasolunsalpaajan yhdistelmähoitoa keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

3. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

3.1. Fimean arviointiraportit

Palkon suositus pohjautuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen:

Ensilinjan hoito (monoterapia)

- Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa (Härkönen ym. 2017a)

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

- Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa (Härkönen ym. 2017b)
- Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016a)



STM038:00/2017

- Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (Härkönen ym. 2016b)

3.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Ensilinjan hoito

Suomalainen keuhkosyövän käypä hoito -suositus on päivitetty maaliskuussa 2017. Suosituksen mukaan hyväkuntoisen (ECOG/WHO 0–1) potilaan ensilinjan hoito on platinayhdisteen ja toisen solunsalpaajan yhdistelmä. Pemetreksediä voidaan käyttää ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon. Iäkkäille potilaille sekä potilaille joiden suorituskyky on alentunut (ECOG/WHO 2) suositellaan ensisijaisesti yksittäistä solunsalpaajaa. Lisäksi Käypä hoito -suosituksessa esitetään useita erilaisia hoitovaihtoehtoja, joiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus. Näitä hoitovaihtoehtoja ei ole referoitu tarkemmin Fimean arviointiraportissa.

Käypä hoito -suosituksessa todetaan pembrolitsumabin pidentäneen kokonaiselossaoloaika (OS) sekä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) platinayhdistelmähoitoon verrattuna, kun PD-L1-ilmentymisen taso kasvaimessa on vähintään 50 % (TPS \geq 50 %). Käypä hoito -suositus ei ota suoraan kantaa siihen, pitäisikö pembrolitsumabia käyttää hoitovaihtoehtona ensilinjan hoidossa vai ei. Suosituksessa todetaan, että ”menossa olevat tutkimukset selkiyttävät PD-1 lääkkeiden asemaa ensilinjan hoidossa.”

Suomen keuhkosyöpäryhmän lokakuussa 2018 päivittämän kannanoton mukaan pembrolitsumabi monoterapiana on ensijainen hoito niille Stage IV tai residivoinutta ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joiden yleistila on hyvä (ECOG 0-1), immunoterapia ei ole vasta-aiheista ja tuumorin PD-L1 \geq 50 %. Solunsalpaajahoidoa suositellaan ensisijaisena ensilinjan hoitomuotona niille ECOG 0-1 yleistilan potilaille, joiden tuumorin PD-L1 < 50 tai ei ole tiedossa. Heikkomman yleistilan potilaille (ECOG 2) ensisijaiseksi hoitomuodoksi suositellaan yksittäistä solunsalpaajaa.

Toisen linjan hoito

Käypä hoito-suosituksessa esitetään useita erilaisia hoitovaihtoehtoja ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoitoon. Monet näistä vaihtoehtoista ovat sellaisia, että niiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus.

Käypä hoito -suosituksen valmistuessa (21.3.2017) atetsolitsumabilla ei ollut vielä käyttöaihetta ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoitoon. Nivolumabin ja pembrolitsumabin käytöstä todetaan: ”PD-1-



STM038:00/2017

lääkkeet nivolumabi ja pembrolitsumabi pidentävät potilaiden elossaoloaika sekä vähentävät hoidon haittoja verrattuna dosetakseliin. Vain osa potilaista hyötyy PD-1-lääkkeistä ja nämä lisäävät hoidon kustannuksia, joten potilasvalintaa suositellaan käytettäväksi. Hoidosta hyötyvien osuus on suurempi, mikäli kasvain ilmentää PD-L1-tekijää, joka on myös pembrolitsumabin käytön kriteeri, potilaalla on merkittävä tupakointihistoria ja kasvaimessa ei ole todettavissa EGFR- tai ALK-geenimuutosta. Immunologisten hoitojen vasta-aiheet on otettava huomioon potilasvalinnassa.”

Suomen keuhkosityöpäryhmä linjaa ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidosta, että mikäli potilas on saanut ensilinjassa immunoterapiaa sisältäviä hoitoa, niin ainoa hoitomuoto toisessa linjassa on solunsalpaaja. Mikäli potilas sen sijaan on saanut ensilinjan hoitona platinayhdistelmää ja hänen yleistilansa arvioidaan hyväksi (ECOG 0-1), tulee immunoterapiaa hoitona harkita ja vaihtoehtoisina lääkkeinä mainitaan atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi ja myös yksittäiset solunsalpaajat. Suosituksen mukaisesti hyödyn todennäköisyys immunoterapioille kasvaa yhdessä PD-L1 ilmentymän kanssa ja ainakin korkean ilmentymän potilaille ($\geq 50\%$) tulisi immunoterapiaa harkita ensisijaisena hoitomuotona. Immunoterapian yleistä käyttöä PD-L1 negatiivissa tapauksissa ei suositella.

3.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Fimean arviointiraporteissa on referoitu soveltuvien osien Eurooppalaisen onkologijärjestön (ESMO) hoitosuositusta (Novello ym. 2016) ja Amerikkalaisen onkologijärjestön (ASCO) hoitosuositusta (Hanna ym. 2017).

Muiden maiden HTA-arviointeja ja korvattavuuspäätöksiä oli Fimean arviointiraporttien julkaisuaikana saatavilla vain rajallisesti. Tässä referoidaan lyhyesti ensilinjan pembrolitsumabi-monoterapiaan liittyviä suosituksia, 23.8.2017 tilanteen mukaisesti (Härkönen ym. 2017a) sekä kyseisten maiden sen jälkeen ilmestuneitä arviointeja ja suosituksia. Toisen linjan PD-1/PD-L1-hoitoon liittyvien suositusten osalta esitetään linkit alkuperäisiin lähteisiin (tilanne 5.-6.7.2018).

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Ruotsi (TLV/NT-rådet): pembrolitsumabia voidaan käyttää ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa, käyttöaiheen mukaisin rajauksin. Käytön edellytyksenä on luottamuksellisesti sovittu hinnan alennus; myös hoidon keston rajaaminen 24 kuukauteen parantaa hoidon kustannus-vaikuttavuutta.



STM038:00/2017

Norja (NoMA/ Beslutningsforum for nye metoder): Luottamuksellisella sopimushinnalla pembrolitsumabi täyttää priorisointikriteerit (sairauden vakavuus, kliinisesti relevantti hyöty, kustannus-vaikuttavuus), ja sen käyttöä ensilinjan hoidossa voidaan suositella.

Saksa (IQWiG): Pembrolitsumabi voi tuoda lisähyötyä (hint of considerable added benefit) erityisesti kokonaiselossaoloaikaan, kun vertailuhoitona on platinapohjainen kemoterapia. Pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat yleisempiä kuin vertailuryhmän potilailla, mutta pembrolitsumabihoitoon liittyi vähemmän vakavia haittavaikutuksia. Arvioinnissa ei käsitelty hoidon kustannuksia.

Englanti ja Wales (NICE): Pembrolitsumabia suositellaan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisille potilaille. Hoidon edellytyksenä on, että hoidon kesto rajataan enintään 24 kuukauteen. Lisäksi edellytetään hallitun käyttöönoton (managed access agreement) sopimusehtojen noudattamista, ja että hoito rahoitetaan syöpärahasen (Cancer Drugs Fund) kautta. Arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta, koska KEYNOTE-024-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat tulokset ovat vielä keskeneräiset. NICE:n suositus päivitetään, kun KEYNOTE-024-tutkimuksen lopulliset tulokset ovat käytettävissä.

Skotlanti (SMC): Pembrolitsumabia suositellaan PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisesti. Käytön edellytyksenä on hoidon keston rajoittaminen enintään kahteen vuoteen. Lisäksi edellytetään hinnanalennusta (Patient Access Scheme, PAS), joka parantaa pembrolitsumabi-hoidon kustannus-vaikuttavuutta.

Kanada (CADTH): Pembrolitsumabia suositellaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon käyttöaiheen mukaisesti. Lisäksi levinneisyysasteen IIIB tautia sairastaville potilaille hoidon kriteerinä on, etteivät he sovellu mahdollisesti parantavaan samanaikaiseen (concurrent) kemosädehoitoon. Kaikilta potilailta edellytetään hyvää suorituskykyä. Hoidon enimmäiskesto on kaksi vuotta (35 sykliä). Hoidon korvattavuuden edellytyksenä on, että pembrolitsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan hinnan alennuksen avulla hyväksyttävälle tasolle.

Valmisteyhteenvedon kiinteästä annosteluohjeesta (200 mg) poiketen Kanadassa suositellaan potilaan painoon perustuvaa annostelua, 2 mg/kg. Kuitenkin niin, että kerta-annos olisi korkeintaan 200 mg.



STM038:00/2017

Toisen linjan hoito

Taulukko 1. Linkkejä muiden maiden arviointiraportteihin ja suosituksiin, jotka koskevat atetsolitsumabin, nivolumabin tai pembrolitsumabin käyttöä ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa. Linkit on koottu 5.-6.7.2018.

	Atetsolitsumabi	Nivolumabi	Pembrolitsumabi
Ruotsi	Yhteinen suositus kaikista kolmesta valmisteesta (20.2.2018): http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Keytruda-Opdivo-Tecentrig-NSCLC-andra-linjen-180220.pdf		
Norja	https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-indikasjon-i	https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-vii	https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-i
Tanska	?	?	Arviointi meneillään http://www.medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/ansoegninger-under-behandling/pembrolizumab-keytruda-1
Englanti ja Wales	https://www.nice.org.uk/guidance/ta520	Levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.nice.org.uk/guidance/ta483 Ei-levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.nice.org.uk/guidance/ta484	https://www.nice.org.uk/guidance/ta428
Skotlanti	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentrig-for-nsclc-fullsubmission-133618/	Levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-114416/ Ei-levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-for-non-squamous-nsclc-fullsubmission-118016/	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-120417/
Kanada	https://www.cadth.ca/tecentrig-non-small-cell-lung-cancer-details	https://www.cadth.ca/opdivo-non-small-cell-lung-cancer-details	https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details

4. Intervention sisällöstä

Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat monoklonaalisia PD-1- tai PD-L1 estäjiä, joiden vaikutus perustuu syöpäsoluihin kohdistuvan immuunivasteen voimistamiseen. Kun immuunivaste vahvistuu, elimistön oma puolustusmekanismi voi tuhota syöpäsoluja. Näitä immunologisia hoitoja on tutkimuksissa yleensä jatkettu niin kauan kuin niistä arvioitiin saatavan kliinistä hyötyä tai kunnes potilaille ilmaantui kohtuuttomia haittavaikutuksia.

Atetsolitsumabi on PD-L1¹estäjä. Se on kehitetty tunnistamaan monien syöpäsolujen pinnalta löytyvä proteiini PD-L1 ja kiinnittymään siihen. Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1²estäjiä. Ne sitoutuvat tiettyjen immuunijärjestelmän solujen, T-solujen, PD-1-reseptoreihin.

Fimean arviointiraportin tutkimuksessa atetsolitsumabin kerta-annos oli 1200 mg, ja annostelu laskimonsisäisesti kolmen viikon välein.

¹ PD-L1 = Programmed death-ligand 1

² PD-1 = programmed death-1 protein



STM038:00/2017

Nivolumabin hoitoannos arvioiduissa töissä oli 3 mg/kg laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona 2 viikon välein. Pembrolitsumabin ensilinjan hoidon työssä käytettiin 200 mg kertaannosta. Toisen linjan työssä annos määriteltiin potilaan painon mukaan (2 mg/kg). Pembrolitsumabi annosteltiin laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein.

Fimean arviointiraportit perustuvat taulukossa 2 esitettyihin tutkimuksiin: ensilinjan hoidossa pembrolitsumabia on verrattu platinapohjaiseen kemoterapiaan. Toisen (tai myöhemmän linjan) hoidossa atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia on verrattu dosetakseliin. Lisäksi Fimean arvioinneissa on mahdollisuuksien mukaan pyritty tekemään epäsuoraa vertailua atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välillä. Kattavin vertailu toisen linjan hoidon osalta löytyy Fimean atetsolitsumabi-arvioinnista (Härkönen ym. 2017, alaluku 3.5).

5. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Ensilinjan hoito

Fimean arvion mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 130 sellaista ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, jotka vastaavat pembrolitsumabi-monoterapian käyttöaihetta ensilinjan hoidossa (PD-L1-positiivinen (TPS \geq 50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiivinen syöpä). Potilasmääräarvioon liittyy useita epävarmuustekijöitä, joita on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2017a).

Toisen linjan hoito

Fimean arvion mukaan vuosittain noin 120 potilasta voisi soveltua saamaan PD-1- tai PD-L1-estäjää ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitona (Härkönen ym. 2017b). Potilasmäärä olisi arviolta puolta pienempi (noin 60), mikäli hoito rajataan vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS \geq 1 %). Pembrolitsumabin käyttöaiheeseen (toisen linjan hoidossa) sisältyy tällainen rajausta kasvaimen PD-L1-pitoisuudesta, mutta atetsolitsumabin ja nivolumabin käyttöaiheissa ei ole vastaavaa rajausta.

6. Intervention vaikuttavuus

Fimean arviointiraporteissa arvioitu näyttö atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksista edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa perustuu pääasiassa taulukossa 2 lueteltuihin tutkimuksiin. Lisäksi on huomioitu uudempia tutkimuksia. KEYNOTE-010-tutkimus on faasin II/III tutkimus ja muut ovat faasin



STM038:00/2017

III tutkimuksia. Tutkimusten tärkeimmät tulokset on koottu taulukoihin 3-6.

Taulukko 2. Fimean arviointien yhteydessä tunnistetut keskeisimmät tutkimukset.

Tutkimus (julkaisu)	Vertailtavat hoitovaihtoehdot (tutkimushaarat)	Kasvaimen tai populaation rajaus / erityispiirteet	Ensisijainen tulosmuuttaja
ENSIMMÄISEN LINJAN HOITO			
KEYNOTE-024 (Reck ym. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolitsumabi Platinapohjainen kemoterapia 	PD-L1-ilmentyminen $\geq 50\%$ Ei EGFR- tai ALK-positiivisia kasvaimia	PFS
TOISEN TAI MYÖHEMMÄN LINJAN HOITO			
OAK (Rittmeyer ym. 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Atetsofitsumabi Dosetakseli 	Ei rajouksia kasvaimen levyepiteelihistologian tai PD-L1-ilmentymisen suhteen	OS
CheckMate 017 (Brahmer ym. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumabi Dosetakseli 	Levyepiteeliperäinen kasvain	OS
CheckMate 057 (Borghaei ym. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumabi Dosetakseli 	Ei-levyepiteeliperäinen kasvain	OS
KEYNOTE-010 (Herbst ym. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolitsumabi 2 mg/kg Pembrolitsumabi 10 mg/kg* Dosetakseli 	PD-L1-ilmentyminen $\geq 1\%$	OS, PFS

OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

*Tämä annostelu ei vastaa pembrolitsumabin käyttöaihetta. Siksi Fimean arviointi perustui vain dosetakselin ja pembrolitsumabi 2mg/kg –ryhmän väliseen vertailuun

Ensilinjan hoito

Pembrolitsumabilla yksittäisenä lääkeaineena on todettu platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen (TPS $\geq 50\%$) keuhkosityövän ensilinjan hoidossa suotuisia vaikutuksia muun muassa seuraavissa muuttujissa: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), 12 kuukauden elossaolo-osuus ja objektiivinen hoitovaste. Lisäksi yleistä terveydentilaa/elämänlaatua kuvaavien EORTC-QLQ-C30-pisteiden muutos oli pembrolitsumabilla suotuisa kemoterapiaan verrattuna. Elämänlaadussa ryhmien välillä havaitun eron (7,8 pistettä) kliininen merkitys ei kuitenkaan ole tiedossa. (Härkönen ym. 2017a)



STM038:00/2017

Taulukko 3. PEMROLITSUMABI-monoterapia ensilinjan hoitona:

KEYNOTE-024-tutkimuksen toisen välianalyysin (9.5.2016) keskeiset tulokset.

	Pembrolitsumabi (n = 154)	Kemoterapia (n = 151)	HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani, kk	N/A	N/A	HR 0,60 (0,41–0,89)
6 kk elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	80,2 (72,9–85,7)	72,4 (64,5–78,9)	-
12 kk elossaolo-osuus, %	69,9	54,2	-
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	10,3 (6,7–N/A)	6,0 (4,2–6,2)	HR 0,50 (0,37–0,68)
6 kk PFS-osuus, % (95 %:n LV)	62,1 (53,8–69,4)	50,3 (41,9–58,2)	-
12 kk PFS-osuus, %	47	15	-
ORR, % (95 %:n LV)	44,8 (36,8–53,0)	27,8 (20,8–35,7)	RR 1,61 (1,18–2,20)
Hoitovasteen keston mediaani, kk	N/A	6,3	-
Hoitovasteen kesto			
≥ 2 kk, n (%)	68 (100,0)	42 (100,0)	-
≥ 4 kk, n (%)	59 (93,6)	33 (89,3)	-
≥ 6 kk, n (%)	43 (88,0)	16 (59,4)	-
≥ 9 kk, n (%)	15 (81,9)	4 (36,2)	-

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; PFS-osuus: niiden potilaiden osuus, jotka ovat elossa ja joiden tauti ei ole edennyt; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); LV: luottamusväli; N/A: tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on kemoterapian vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on kemoterapian vaikutusta suotuisampi). RR on laskettu Fimean toimesta.

Fimean arvioinnin jälkeen KEYNOTE-024 tutkimuksesta on julkaistu päivitetty tulokset reilun kahden vuoden keskimääräisen seurannan jälkeen (Reck ym. 2019). Tulosten mukaan ensilinjassa pembrolitsumabia saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika oli 30 kuukautta ja platinapohjaista hoitoa saaneilla keskimääräinen elossaoloaika jäi 14,2 kuukauteen. Ero on tilastollisesti merkitsevä (HR 0.63; 95 % CI 0.47-0.86). Tulosten tulkintaan vaikuttavat merkittävä crossover-ilmio ja myöhemmät hoitolinjat. Pembrolitsumabi-hoidon enimmäiskesto oli tässä tutkimuksessa rajattu kahteen vuoteen (35 sykliä).

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Atetsolitsumabi

Atetsolitsumabilla on todettu dosetakseliin verrattuna suotuisia vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ja hoitovasteen keston. Myös turvallisuusprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Objektiivisen hoitovasteen saavuttamisessa ja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei kuitenkaan ollut eroa atetsolitsumabin ja dosetakselin välillä. Tulokset ovat samansuuntaisia sekä faasin III OAK-tutkimuksessa että faasin II POPLAR-tutkimuksessa. Tulosten tulkintaa hankaloittaa jossain



STM038:00/2017

määrin se, että OAK-tutkimuksessa lähes puolet potilaista (48 % atetsolitsumabi- ja 45 % dosetakseli-ryhmästä) on saanut jatkohoitona vähintään yhtä lääkehoitoa.

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaavat siihen, että atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on dosetakselia suotuisampi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin havaittavissa trendiä siitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi näkyy myös nivolumabilla (Härkönen ym. 2016b).

Taulukko 4. ATETSOLITSUMABI toisen linjan hoitona:

OAK-tutkimuksen ensimmäisen välianalyysin (7.7.2016) keskeiset tulokset.

	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)	HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani, ITT-populaatio kk (95 %:n LV)	13,8 (11,8–15,7)	9,6 (8,6–11,2)	HR 0,73 (0,62–0,87)
OS-mediaani, PD-L1-positiiviset kasvainmet (TC1/2/3 tai IC1/2/3), kk (95 %:n LV)	n = 241 15,7 (12,6–18,0)	n = 222 10,3 (8,8–12,0)	HR 0,74 (0,58–0,93)
12 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	218 (55 %)	151 (41 %)	RR 1,44 (1,23–1,69)
18 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	157 (40 %)	98 (27 %)	RR 1,60 (1,29–1,98)
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	2,8 (2,6–3,0)	4,0 (3,3–4,2)	HR 0,95 (0,82–1,10)
Objektiivinen hoitovaste, n (%)	58 (14 %)	57 (13 %)	RR 1,02 (0,72–1,43)
Hoitovasteen kesto**, mediaani, kk (95 %:n LV)	16,3 (10,0–NE)	6,2 (4,9–7,6)	HR 0,34 (0,21–0,55)

*Elossaolo-osuudet perustuvat Kaplan-Meierin estimaatteihin (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi).

**Hoitovasteen kesto mitattiin niiltä potilailta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (atetsolitsumabi-ryhmässä 58 ja dosetakseli-ryhmässä 57 potilasta). Hoitovasteen kestolla tarkoitettiin aikaa hoitovasteen saavuttamisesta kuolemaan tai taudin etenemiseen.

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; LV: luottamusväli; NE: tieto ei ole käytettävissä tai tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi). RR:t on laskettu Fimean toimesta.

Fimean arviointiraportin jälkeen julkaistujen OAK-tutkimuksen päivitettyjen tulosten mukaan suurempi osa atetsolitsumabi-hoitoa saaneista potilaista oli elossa kahden vuoden kuluttua tutkimukseen osallistumisesta (28 % vs. 18 %, von Pawel ym. 2019). Näillä atetsolitsumabi-hoidosta pitkäaikaisesti hyötynneillä potilailla oli korostuneesti korkean PD-L1 ekspression kasvaimia, mutta joukossa oli myös potilaita, joiden kasvaimet luokiteltiin PD-L1 negatiivisiksi. POPLAR-tutkimuksessa atetsolitsumabihaarassa saavutettu elinajan paraneminen oli yhdistettävissä PD-L1-ilmentymään ja elinajan etua ei saavutettu potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 ilmentymisen taso oli negatiivinen (Fehrenbacher ym. 2016).



STM038:00/2017

Nivolumabi

Nivolumabilla on osoitettu dosetakseliin verrattuna kokonaiselossaoloaika pidentävä vaikutus sekä levyepiteeliperäisen (CheckMate 017) että ei-levyepiteeliperäisen (CheckMate 057) ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Molemmista näissä tutkimuksissa nivolumabin haittaprofiili arvioitiin suotuisaksi dosetakseliin verrattuna. Sen sijaan nivolumabin vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) osoittautui vaatimattomaksi ja CheckMate 057 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli nivolumabiryhmän potilailla jopa lyhyempi kuin dosetakseliryhmässä.

CheckMate 057- tutkimuksen alaryhmäanalyysien mukaan nivolumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan osoittautui suotuisaksi kaikilla tutkimuksessa etukäteen määritellyillä PD-L1-ilmennyksen intensiteetin eri tasoilla ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$). Kokonaiselossaoloajassa ei sen sijaan havaittu merkitsevää eroa hoitohaarojen välillä kasvaimiltaan PD-L1 negatiivisilla potilailla. Tältä osin tulokset eroavat CheckMate 017- tutkimuksen tuloksista, joiden mukaan nivolumabia saaneiden potilaiden elossaolo ei ollut riippuvainen kasvainten PD-L1 ilmentymisestä.

Taulukko 5. NIVOLUMABI toisen linjan hoitona:

Yhteenveto CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten keskeisistä tuloksista. Näissä tutkimuksissa nivolumabin annosteluna 3 mg/kg kahden viikon välein.

	Levyepiteeliperäinen NSCLC		Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC	
	CheckMate 017 -tutkimus ¹ (2. linja)		CheckMate 057 -tutkimus ² (2. tai 3. linja)	
	Nivolumabi (n = 135)	Dosetakselli (n = 137)	Nivolumabi (n = 292)	Dosetakselli (n = 290)
OS-mediaani (kk)	9,2	6,0	12,2	9,4
HR (95 %:n LV)	0,59 (0,44–0,79)		0,72 (0,60–0,88)	
PFS-mediaani (kk)	3,5	2,8	2,3	4,2
HR (95 %:n LV)	0,62 (0,47–0,81)		0,92 (0,77–1,11)	
12 kk elossaolo-osuus	42 %	24 %	51 %	39 %
RR (95 %:n LV)	0,57 (0,40–0,82)		0,76 (0,64–0,92)	
24 kk elossaolo-osuus	23 %	8 %	29 %	16 %
RR (95 %:n LV)	0,37 (0,19–0,72)		0,56 (0,40–0,78)	
ORR	20 %	9 %	19 %	12 %
RR (95 %:n LV)	0,45 (0,24–0,85)		0,63 (0,43–0,93)	
Hoitovasteen keston mediaani (kk)	N/A	8,4	17,2	5,6



STM038:00/2017

Vakavat haittavaikutukset ³	6,9 %	55,0 %	10,5 %	53,7 %
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi	3,1 %	10,1 %	4,9 %	14,9 %

¹tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (interim analysis), ja 24 kuukauden elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

²Muut tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (18.3.2015), mutta OS-tulokset lisäseurannan jälkeen (2.7.2015) ja 24 kk:n elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

³Hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset, haitta-aste 3-4 (1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus).

NSCLC: ei-pienisolulinen keuhkosityöpä; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; OS: kokonaiselossaoloaika; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; RR: riskisuhde; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); kk: kuukautta; N/A: tieto ei saatavilla, koska mediaania ei ole saavutettu

Pembrolitsumabi

Pembrolitsumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania 1,9 kuukaudella dosetakseliin verrattuna. Vaikutuksessa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ei ollut eroa dosetakseliin verrattuna. PFS ei kuitenkaan ole optimaalinen tulosmuuttuja arvioitaessa immunologisten hoitojen tehoa, joissa hoitovaste ja hoidon todellinen hyöty saattavat näkyä vasta 1–2 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta lisääntyneenä elossaolevien potilaiden osuutena.

Elosaoloaikaa koskevia tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että KEYNOTE-010 -tutkimuksessa 41 % potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi jatkohoitona muuta systeemistä syöpähoitoa. Myös tässä tutkimuksessa pembrolitsumabin enimmäiskesto oli rajattu kahteen vuoteen (35 sykliä). Tutkimuksen päivitetty tulokset on julkaistu ESMO-kongressissa vuonna 2018.

Taulukko 6. PEMBROLITSUMABI toisen linjan hoitona:

KEYNOTE-010 -tutkimuksen keskeiset tulokset pembrolitsumabin käyttöaiheen mukaisella annostelulla (2 mg/kg), taudin histologian mukaisissa alaryhmissä. Tulokset on raportoitu potilasjoukosta, jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %.

		Pembrolitsumabi 2 mg/kg	Dosetakseli	HR tai RR (95 %-n LV)
Levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen ³ NSCLC, yhdistetyt tulokset (n = 678)	OS-mediaani (kk)	10,4	8,5	0,71 ¹ (0,58–0,88)
	PFS-mediaani (kk)	3,9	4,0	0,88 ¹ (0,74–1,05)
	12 kk:n elossaolo-osuus	43 %	35 %	1,25 ² (1,03–1,51)
	ORR	18 %	9 %	1,93 ² (1,30–2,88)
Levyepiteeliperäinen NSCLC (n = 142)	OS	-	-	0,88 ¹ (0,55–1,39)
Ei-levyepiteeliperäinen ³ NSCLC (n = 481)	OS	-	-	0,67 ¹ (0,52–0,87)

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); NSCLC: ei-pienisolulinen keuhkosityöpä; LV: luottamusväli; - tieto ei saatavilla.

¹Hasardisuhde (HR): HR < 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

²Riskisuhde (RR): RR > 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.



STM038:00/2017

³Ei-levyepiteeliperäisellä syövällä tarkoitetaan tässä yhteydessä adenokarsinoomaa.

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa

Fimean tekemässä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positivisen (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Eroja ei myöskään todettu vahvasti PD-L1-positiivisten (TPS \geq 50 %, TC3 tai IC3) kasvainten osalta atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa, kun vertailtavia muuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitovasteen saavuttaminen. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin merkittäviä rajoitteita, joita kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2017b).

7. Intervention turvallisuus

Atetsolitsumabi: Haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä OAK-tutkimuksen molemmissa ryhmissä (atetsolitsumabi-ryhmässä 94 % ja dosetakseli-ryhmässä 96 %). Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (64 % vs. 86 %) sekä hoitoon liittyviä vakavia haittavaikutuksia (10 % vs. 18 %) ilmeni kuitenkin vähemmän atetsolitsumabi-ryhmän potilailla kuin dosetakselia saaneilla potilailla. Myös hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli harvinaisempaa atetsolitsumabi-ryhmän potilailla (8 % vs. 19 %).

Nivolumabi: Haittavaikutusten ilmenemisessä ei ollut merkittäviä eroja CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten välillä. Molemmissa tutkimuksissa vakavia haitta-asteen 3–4 haittavaikutuksia ilmeni huomattavasti vähemmän nivolumabia saaneilla potilailla (7–10 %) kuin dosetakselia saaneilla potilailla (54–55 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli yleisempää dosetakseli-ryhmässä (10–15 %) kuin nivolumabi-ryhmässä (3–5 %). Vakavista haittavaikutuksista erityisesti neutropenia ja kuumeinen neutropenia olivat harvinaisempia nivolumabi-ryhmässä kuin dosetakseli-ryhmässä.

CheckMate 057-tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäistä NSCLC:aa sairastavista ja nivolumabia saaneista potilaista kuoli ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana useampi kuin dosetakselia saaneista (20 % vs. 15 %). Varhaiseen kuolemaan liittyvät tekijät olivat huonompi ennuste ja/tai aggressiivisempi sairaus yhdistettynä kasvaimen matalaan (esim. < 50 %) PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen (Valmisteyhteenveto).



STM038:00/2017

Pembrolitsumabi (toisen linjan hoito): KEYNOTE-010 - tutkimuksessa pembrolitsumabi-hoitoon (2 mg/kg) liittyi vähemmän vakavia (asteen 3–5) haittavaikutuksia kuin dosetakseli-hoitoon (13 % vs. 35 %). Myös hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa pembrolitsumabi-ryhmässä (4 %) kuin dosetakseli-ryhmässä (10 %).

Pembrolitsumabi (ensilinjan monoterapiana): KEYNOTE-024- tutkimuksessa pembrolitsumabi-ryhmän potilailla esiintyi hoitoon liittyviä haittavaikutuksia vähemmän (73 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (90 %). Myös vakavia, haitta-asteen 3–5, hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni vähemmän pembrolitsumabi-ryhmässä kuin kemoterapiaryhmässä (27 % vs. 53 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli hieman yleisempää kemoterapiaryhmän potilailla (7 % vs. 11 %). Immunologisia haittavaikutuksia esiintyi huomattavasti enemmän pembrolitsumabi-ryhmän potilailla (29 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (5 %).

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilien yhteenveto toisen linjan hoidon osalta

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilit on kuvattu tarkemmin esim. valmisteyhteenvedoissa. Kaikkien kolmen lääkkeen turvallisuusprofiilit ovat suotuisat dosetakseliin verrattuna, mutta tilastollista vertailua valmisteiden turvallisuusprofiilien välillä (toisen hoitolinjan osalta) ei ole mahdollista tehdä. Vertailtavien valmisteiden välillä ei kuitenkaan näyttäisi olevan suuria eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa.

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy erityisesti immuniteettiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmentyä hoidon aikana tai kuukausien kuluttua hoidon päättymisen jälkeen. Osa haittavaikutuksista on vakavia. Tällaisten haittavaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon tulee kiinnittää erityistä huomiota.

8. Intervention kustannukset

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Pembrolitsumabi on toistaiseksi ainoa PD-1/PD-L1-estäjä, jolla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon. Pembrolitsumabia annostellaan nykyään kiinteällä annostuksella 3 viikon välein, jolloin yhden lääkeannoksen kustannukset ovat 8 710 euroa (Taulukko 7.). Yhden annostelukerran kustannusten arvioitiin olevan 307 euroa. Samaa annostelukustannusta on käytetty myös Fimean aiemmissa arvioinneissa (Härkönen ym. 2016b, 2016c), ja se vastaa



STM038:00/2017

indeksikorjattua syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta.

Vuoden kestoisen pembrolitsumabihoiton lääke- ja annostelukustannukset ovat arviolta 162 000 euroa (Taulukko 7.). Fimean kustannusanalyysi perustui oletukseen, että Suomessa noin 130 potilasta saa vuosittain ensilinjan hoitoa metastasoineeseen ei-pienisoluiseseen PD-L1-positiiviseen (TPS \geq 50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiiviseen keuhkosityöpään. Mikäli kaikki nämä potilaat saisivat ensilinjan hoitona vuoden kestoisesti pembrolitsumabia olisivat vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset noin 21 miljoonaa euroa.

Käytännössä kustannukset muodostuvat sen perusteella, miten potilaat jakautuvat eri ensilinjan hoitovaihtoehtojen kesken, mikä on hoitojen todellinen kesto ja mikä osuus potilaista saa vielä myöhemmin toisen linjan hoitoja. Yllä esitetty 21 miljoonan euron kustannus on siis teoreettinen yläraja, ja todellisuudessa kustannukset ovat todennäköisesti merkittävästi pienemmät. Osalla potilaista hoidon kesto jää lyhyemmäksi taudin etenemisen tai haittavaikutusten vuoksi.

Taulukko 7. Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumanin lääke- ja annostelukustannukset, jos hoito kestää yhden vuoden. Lääkkeiden hinnat ovat valmisteiden verottomia tukkumyyntihintoja.

Lääkeaine	Annostelu	Lääkkeen hinta/sykli (€)	Annostelu	Syklejä/vuosi	Hinta/vuosi (€); Lääke + annostelu
Atetsolitsumabi	1200 mg 3 vk välein	6 306	307	18	119 029
Nivolumabi	240 mg 2 vk välein	4 332	307	26	120 625
Pembrolitsumabi	200 mg 3 vk välein	8710	307	18	162 306

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitoon ja annosteluun liittyviä kustannustietoja on koottu taulukkoon 7. Atetsolitsumabin annostus on kiinteä 1 200 mg 3 viikon välein ja yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 6 306 euroa. Nykyään myös nivolumabia annostellaan kiinteästi 240 mg kahden viikon välein. Yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 4 332 euroa. Taulukossa on myös lääkekohtainen arvio vuoden kestoisten hoitojen lääkevalmisteiden ja annostelun kustannuksista.

Jos hoitoa saisi Suomessa vuosittain Fimean arvion mukaiset 120 potilasta, ja hoito heillä kaikilla kestäisi 12 kuukautta, PD-1- tai PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset tässä käyttöaiheessa



STM038:00/2017

olisivat yhteensä noin 14,3 – 19,5 miljoonaa euroa lääkevalmisteesta riippuen.

Mikäli PD-1- ja PD-L1-estäjien käyttö rajataan myös muiden kuin pembrolitsumabin osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS \geq 1 %, TC³1/2/3 tai IC⁴1/2/3), hoitoon soveltuvia potilaita olisi Fimean arvion mukaan vuosittain noin 60. Tällöin PD-1- ja PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat valmisteesta riippuen noin 7,1 – 9,7 miljoonaa euroa, mikäli hoito kestäisi kaikilla potilailla 12 kuukautta.

Yllä esitetyt kustannusarviot vuoden kestoisista hoidoista ovat teoreettisia ylärajoja, ja todelliset kustannukset näillä potilasmäärillä (120 tai 60 vuosittain) ovat todennäköisesti pienemmät. Merkittävällä osalla potilaista hoidon kesto jää vuotta lyhyemmäksi. Lisäksi on syytä huomioida, että tässä laskelmassa ei esitetä lainkaan budjettivaikutusta eli PD-1/PD-L1-estäjien lisäkustannusta muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Budjettivaikutuslaskelmia on esitetty Fimean arviointiraporteissa.

Fimean arvioinneissa ei tehty kustannusvaikuttavuusanalyysjä. Ensilinjan pembrolitsumabihoidon osalta Fimean raportissa (Härkönen ym. 2017a, Liite 2) on referoitu muissa maissa tehtyjä kustannusvaikuttavuuslaskelmia. Toisen linjan osalta ks. tämän muistion kohta 3.3.

9. Eettinen tarkastelu

Eettisessä tarkastelussa on hyödynnetty mm. potilastapaamisessa 9.10.2018 käytyä keskustelua.

Oikeudenmukaisuus

Yleensä yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on, että yhtäläisessä tarpeessa olevilla on yhtäläinen mahdollisuus käyttää palveluita ja saada perustellusti hoitoja. Tästä seuraa, että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

PD-1/PD-L1-estäjät ovat hinnaltaan hyvin kalliita lääkkeitä, joilla on jo useita käyttöaiheita eri syöpäsairauksissa. Suomessa vuosittain todettavien, pidemmälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden määrä on kohtalaisen suuri ja arvioitavista

³ IC = kasvaimen infiltroiva immuunisolu (tumour-infiltrating immune cell)

⁴ TC = ksavainsolu (tumour cell)



STM038:00/2017

immunologisista lääkehoidoista yhteiskunnalle aiheutuvat kustannukset ovat merkittävät.

Eettisesti on perusteltua rajata näiden lääkkeiden käyttöä niille potilaille, jotka käytettävissä olevan tieteellisen näytön mukaan riittävällä varmuudella hyötyvät annetuista hoidoista.

Potilastapaamisessa tuli esiin, että potilaan näkökulmasta lääkkeen vaikuttavuus ja haittojen vähäisyys on verorahoilla rahoitettavan lääkkeen hintaa tärkeämpi tekijä. Toisaalta on oikeudenmukaista suunnata yhteisten varojen käyttöä vaikuttaviin ja turvallisiin lääkkeisiin ja hoitoihin. Potilas ei halua kyseenalaistaa lääkärin valintaa, vaan haluaa luottaa lääkärin asiantuntemukseen lääkkeen turvallisuudesta sekä siitä, että uutta lääkettä ei anneta turhaan. Tällöin potilaan näkökulmasta nähtiin, että lääkärin tulee huolehtia oikeudenmukaisuuden toteutumisesta terveydenhuollon varojen kohdentamisessa päättäessään uuden lääkkeen aloittamisesta. Pidettiin tärkeänä, että hyödynnetään etukäteen lääkkeen tehoa ja vaikutuksia arvioivia menetelmiä.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Potilaan näkökulmasta erityisen hankalaa on epätietoisuus siitä, miten hänen hoitonsa etenee. Uusilta keuhkosityöpälääkkeiltä potilaat toivovat vaikuttavuutta tilanteissa, joissa muut lääkkeet on todettu potilaalla toimimattomiksi, sekä vanhoja lääkkeitä vähemmän haittavaikutuksia. Potilaan näkökulmasta on tärkeää, että PD-L1 – lääkkeiden turvallisuutta ja vaikuttavuutta on tutkittu riittävästi ennen käyttöönottoa. Potilaan näkökulmasta toivotaan, ettei lääkitystä lopeteta liian aikaisin, vaan jatketaan niin kauan, kuin on toivoa ja lääke auttaa oireisiin, eikä aiheuta pahoja haittavaikutuksia. Toimintakyvyn säilyminen on olennainen hoidon tavoite.

10. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveystieteiden lain 7 a §:n 3 momentin mukaan 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.

Vaikka päätös palveluvalikoimasta poikkeamisesta tehdään kunkin potilaan kohdalla yksilöllisen arvion perusteella, on etenkin uuden menetelmän kohdalla huomioitava, että yksittäisellä lääkärillä ei



STM038:00/2017

käytännössä voi olla käytettävissään muunlaista tutkimustietoa kuin myyntilupaviranomaisilla ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivilla tahoilla. Tästä seuraa, että kynnyks poiketa palveluvalikoimasta muodostuu väistämättä korkeaksi ja että päätökset tulee perustella huolellisesti ja perustaa lääketieteelliseen tietoon.

11. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Fimean arviointiraporteissa kuvataan meneillään olevia tutkimuksia atetsolitsumabista, nivolumabista ja pembrolitsumabista keuhkosityövän hoidossa. Kliinisten tutkimusten ohella on tärkeää kerätä lisätietoa näiden lääkkeiden käytöstä ja kustannuksista tosielämässä.

12. Johtopäätökset

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

Terveysongelman merkittävyys

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

Palko katsoo, että ei-pienisolainen keuhkosityöpä on vakava ja pääsääntöisesti huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

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

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

Ensilinjan hoito

Palkon näkemyksen mukaan pembrolitsumabi-hoidon vaikutukset ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa ovat suotuisat



STM038:00/2017

platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna, mutta kustannukset erittäin korkeat. Hoidon vaikuttavuutta ei myöskään ole kyseenalaistettu kartoitetuissa muiden maiden suosituksissa, mutta elossaoloaikaan liittyvien tulosten keskeneräisyyttä on pidetty merkittävänä hoitopäätöksiin vaikuttavana epävarmuustekijänä.

Tutkimustulosten mukaan pembrolitsumabia ensilinjassa saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika reilun kahden vuoden keskimääräisessä seurannassa oli 30 kuukautta, kun se platinapohjaista hoitoa saaneilla jäi 14,2 kuukauteen. Lisäksi pembrolitsumabia saaneilla elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on todettu pidemmäksi, objektiivinen hoitovaste paremmaksi ja yleinen terveydentila ja elämänlaatu paremmaksi. Haittavaikutuksia oli immonologiaa vaikuttavampia lukuunottamatta pembrolitsumabia saaneilla vähemmän. Tutkimukseen hyväksytyjen potilaiden yleistilan tuli olla hyvä (ECOG 0-1). Potilaiden kasvainten PD-L1-ilmentymän tuli olla vähintään 50 % ja EGFR- tai ALK-muutoksia ei hyväksytty.

Palko katsoo, että pembrolitsumabin käyttö ensilinjan hoitona ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on kohdassa 12 todettujen rajoitukset huomioiden lääketieteellisesti perusteltua.

Toisen tai myöhemmän linjan hoito

Atetsolitsumabilla, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla tehtyjen toisen ja myöhemmän linjan tutkimusten tulokset ovat vaatimattomampia. Keskimääräinen elinajan pidentyminen oli näissä tutkimuksissa vain muutamia kuukausia dosetakseli-hoitoon verrattuna.

Fimean tekemän PD-1/PD-L1-estäjien epäsuoran vertailun mukaan toisen tai myöhemmän linjan hoidoissa ei arvioitujen lääkeaineiden välillä todettu eroja vaikutuksissa kokonaisesossaoloaikaan potilailla, joilla oli PD-L1-positiivinen kasvain.

PD-L1-ilmentymisen suhteen tutkimustulosten tulkinta ei ole yksiselitteistä. Kokonaisuudessaan PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen hyödyn todennäköisyys kasvaa yhdessä PD-L1 ilmentymän kanssa. Useimmissa tutkimuksissa mahdollisuus hyötyä näistä hoidoista on vähäinen tai ei poikkea tavanomaisesta sytostaattihoidosta, jos kasvainnäytteissä ei ole laisinkaan PD-L1 värjäytyvyyttä.

Keskimääräisen muutaman kuukauden elinajan edun kliininen merkittävyys arvioitaessa tulee huomioida tutkimuksiin mukaan otettujen potilaiden hyvä yleistila ja hoitotulosten paremmuus kasvaimen PD-L1-ilmentymisen suhteen positiivisilla potilailla. Lisäksi näistä ja



STM038:00/2017

muista tutkimuksista koostetun tiedon perusteella immunologiset hoidot eivät ole solunsalpaajia parempi hoitomuoto EGFR-mutaatiopositiivista keuhkosityöpää sairastaville ja immunologisia hoitoja ei suositella käytettäväksi näillä potilailla (Lee ym. 2017, Hanna ym. 2017).

Nyt arvioiduissa PD-1/PD-L1-estäjien tehoa ja turvallisuutta käsittelevissä tutkimuksissa potilaita pääsääntöisesti hoidettiin taudin etenemiseen saakka tai siihen asti, että ilmeni hoidon keskeytymiseen johtaneita oireita tai haittoja. KEYNOTE-024 ja KEYNOTE-010 tutkimuksissa oli lisäksi määritelty, että hoitojen kesto pembrolitsumabilla sai olla enintään kaksi vuotta (35 hoitosykliä). Hoitojen mediaanikesto KEYNOTE-024-tutkimuksessa oli 7,9 kuukautta (Reck ym. 2019) ja KEYNOTE-010-tutkimuksessa 3,5 kuukautta (Herbst ym. 2018). Suurimmalla osalla potilaista tauti eteni tai hoito keskeytyi muista syistä alle vuodessa. Vain pieni osa potilaista jatkoi hoitoa kahden vuoden enimmäiskeston saakka.

Yhteenvetona Palko katsoo, että atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin käyttö toisen linjan hoitona ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on kohdassa 12 todetut rajoitukset huomioiden lääketieteellisesti perusteltua.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

PD-1/PD-L1-estäjähoitojen optimaalista kestoja ei tunneta, eikä valmisteyhteenvedon ohjeissa ole määritelty hoitojen ajallisen keston enimmäispituuksia. Monissa kansainvälisissä suosituksissa (Ruotsi, Englanti, Skotlanti, Kanada) hoitojen enimmäiskesto on rajattu kahteen vuoteen. Enimmäiskeston lisäksi pembrolitsumabin ensilinjan hoidon edellytyksenä julkisessa terveydenhuollossa on monissa maissa lääkkeen hinnanalennus, jotta hoitoa voidaan pitää kustannusvaikuttavana.

Toisen linjan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa, eikä epäsuoran vertailun perusteella ole viitteitä siitä, että



STM038:00/2017

näiden lääkkeiden välillä olisi eroja vaikutuksissa elossaoloaikaan. Näin ollen hoidon valinta voi käytännössä perustua edullisimmin saatavilla olevaan vaihtoehtoon, huomioiden mahdolliset hinnanalennukset.

Palko katsoo, että terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta ja lääketieteelliseen näyttöön pohjautuen on perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käyttö potilasryhmiin, joilla niiden vaikuttavuudesta on riittävä näyttö ja lisäksi käyttää mahdollisuuksien mukaan hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.

13. Palkon suositus

Ensilinjan hoito

Pembrolitsumabin käyttö monoterapiana metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa on perusteltua rajata potilasryhmään, jossa hoidon vaikuttavuudesta on riittävä varmuus.

Muistiossa todetun perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että pembrolitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa kun

- Potilaan yleistila on hyvä (ECOG 0-1)
- Kasvaimesta on todettu voimakas PD-L1-positiivisuus (TPS \geq 50 %)
- Kasvain on EGFR- ja ALK-negatiivinen
- Potilaalla ei ole todettu vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai käytössä säännöllistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti hoidon aikana. Hoidon jatkamisessa edellytetään myös hyvän yleistilan säilymistä. Syövän edetessä hoito on perusteltua lopettaa. Hyötyä saavilla potilailla hoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään kaksi vuotta.

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Palko linjaa arvioidun tutkimustiedon perusteella, että atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi kuuluvat kansalliseen palveluvalikoimaan vaihtoehtoisina hoitomahdollisuuksina edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa kun

- Potilasta ei ole aiemmin hoidettu PD-1/PD-L1-estäjillä
- Potilaan yleistila on hyvä (ECOG 0-1)



STM038:00/2017

- Potilaan kasvain on PD-L1-positiivinen (TPS \geq 1 %)
- Potilaan kasvain on EGFR- ja ALK-negatiivinen
- Potilaalla ei ole todettu vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai käytössä säännöllistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti hoidon aikana. Hoidon jatkamisessa edellytetään myös hyvän yleistilan säilymistä. Syövän edetessä hoito on perusteltua lopettaa.

Palkon näkemyksen mukaan hoito voidaan toteuttaa sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden kustannuksiltaan edullisin.



STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- toimialuejohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (5.2.2019 alkaen)

Jaoston sihteerinä valmistelun aikana ovat toimineet pääsihteeri Ilona Autti-Rämö, erityisasiantuntija Reima Palonen ja sivutoiminen sihteeri Katariina Klintrup. Jaoston tehtävänä on valmistella erityisesti sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

- 2016-17 Fimean arvioinnit julkaistu
- kevät 2018 Päätökset suositusten valmistelun aloittamisesta
- 9.10.2018 Potilastapaaminen
- Joulukuu 2018 Suositusluonnosten hyväksyminen Palkon lääkejaostossa
- 18.12.2018 Suositusluonnosten hyväksyminen Palkon kokouksessa
- 31.12.2018-17.1.2019 Kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla
- 21.1.2019 ja 18.2.2019 Lääkejaoston käsitteli suositusluonnoksia
- 13.3.2019 Suositusten lopullinen hyväksyntä
- Huhtikuu 2019 Suositusten julkaisu

Suositusten kommentointi

Suositusluonnokset ovat olleet kommentoitavana Otakantaa-palvelussa 31.12.2018-17.1.2019. Palvelun kautta annettiin kolme kommenttia, joista kaksi itsenä potilaaksi, asiakkaaksi tai omaiseksi ilmoittavalta taholta ja yksi potilaita tai asiakkaita edustavalta järjestöltä.



STM038:00/2017

Kommentit keskittyivät seuraaviin seikkoihin:

- EGFR- ja ALK-positiivisia ei ole perusteltua sulkea kategorisesti hoitojen ulkopuolelle
- Yhtäjaksoisen hoidon rajaaminen yhteen vuoteen ei ole perusteltua
- Aiempi hoito PD-1/PD-L1 -estäjillä ei saa vaikuttaa hoidon saamiseen
- Kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa olisi arvioitava myös epäsuorat vaikutukset.

Palko toteaa, että kommentit liittyvät osin mahdollisuuksiin poiketa palveluvalikoimasta yksittäisen potilaan kohdalla. Tältä osin Palko viittaa kohdassa 10 todettuun. Hoidon yhtäjaksoista kestoa koskeva ehto on muutettu tutkimusasetelman mukaiseen kahteen vuoteen ensilinjan hoidon osalta ja poistettu toisen linjan osalta. Lääkkeiden käyttöä koskevat rajoitukset liittyvät osin myyntiluvassa oleviin käyttöaiheen rajauksiin, osin tutkimustietoon. Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytettävien tietojen piiriä rajaa se, että välillisistä vaikutuksista ei välttämättä ole tietoa saatavissa.

Muistioon on lisätty tietoja Fimean arviointiraporttien julkaisemisen jälkeen ilmestyneistä tutkimustuloksista.



STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmayer A, POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Apr 30;387(10030):1837-46. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

Hanna N, Johnson D, Temin S ym. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 14. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6065.

Herbst RS, Beas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027): 1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. 36 s. ISBN 978-952-5624-63-2.
http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+6_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65 [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016a)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. 16 s. ISBN 978-952-5624-70-0.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+13+2016+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa/14ef03db-b15c-4fe5-9e3e-c0c93c86e052> [siteerattu 6.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016b)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen eipienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017. 39 s. ISBN 978-952-5624-78-6.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+6+2017+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+ensilinjan+hoidossa.pdf/c87bcb17-afcd-bad5-8e87-f23b107c0020> [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2017a)

Härkönen U, Heiskanen J, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2017. 38 s. ISBN 978-952-5624-79-3.



STM038:00/2017

<http://www.fimea.fi/documents/160140/5743446/Atetsolitsumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+toisen+linjan+hoidossa/99797ef6-d8c8-6dc6-410f-bc18e7bc7f2a> [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2017b)

Käypä hoito -suositus, keuhkosityöpä. Päivitetty 21.3.2017.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi06050> [siteerattu 5.5.2017]

Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, Yang JC-H. Checkpoint Inhibitor in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb; 12(2): 403-407. doi.org/10. 1016/j.jtho.2016.10.007.

Novello S, Barlesi F, Califano R ym. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27 (Supplement 5): v1–v27

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50 % or Greater. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 8;JCO11800149. doi: 10. 1200/JCO. 18.00149.

von Pawel J, Bordoni R, Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo M, Han JY, Hida T, Moro-Sibilot D, Conkling P, Gandara DR, Rittmeyer A, Gandhi M, Yu W, Matheny C, Patel H, Sandler A, Ballinger M, Kowanetz M, Park K. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer* 2019 Jan;107:123-132. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.020.



13.3.2019

Tisagenlekleuseeli (Kymriah®) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palkon suositus	Tisagenlekleuseeli kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan lapsipotilaiden ja korkeintaan 25 vuoden ikäisten nuorten aikuispotilaiden B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa, kun sairaus ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti), kun se on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai kun se on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen. Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat valmisteelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta. Hoidot tulee keskittää hoidon vaativuuden ja kohderyhmän pienen koon vuoksi. Tietoa hoidon vaikutuksista tulisi kerätä systemaattisesti ja yhdenmukaisesti. Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2023.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Lapsilla ja nuorilla aikuisilla ALL:n ennuste on hyvä. Nykyisillä hoidoilla potilaista noin 85 – 90 % paranee pysyvästi. Uusiutuneessa taudissa ennuste on huonompi ja hoitovaihtoehtoja vähemmän. Ennuste on erityisen huono, jos tauti on hoitoresistentti tai on uusiutunut kantasolusiirron tai vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen. Tisagenlekleuseeli-hoitoa soveltuvia potilaita on Suomessa vuosittain korkeintaan 4 – 8.
	Hoitovaihtoehdot	Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto tisagenlekleuseeli-hoitoon soveltuville potilaille on allogeeninen kantasolusiirto. Merkittävälle osalle potilaista kantasolusiirto ei kuitenkaan ole mahdollista. Aiemmin tehdyissä tutkimuksissa, joissa hoitoresistentin tai uusiutuneen ALL:n hoidossa on käytetty erilaisia hoitovaihtoehtoja, potilaista puolet on menehtynyt 3–11 kuukauden kuluessa tutkimukseen mukaan tulosta tai hoidon aloituksesta.
	Vaikuttavuus	Tisagenlekleuseeli-hoidon tulokset ovat tutkimusnäytön perusteella parempia kuin mitä on raportoitu muilla hoitoresistentin tai uusiutuneen ALL:n hoitovaihtoehdoilla. Julkaistujen tietojen mukaan noin neljä viidesosaa potilaista sai täydellisen tai osittaisen hoitovästeen. Kliinisen näyttöön liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia, kuten yksihaarainen tutkimusasetelma ilman vertailuryhmää ja lyhyt seuranta-aika. Sen takia tisagenlekleuseeli-hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ja hoidettujen potilaiden ennusteesta ei ole näyttöä.
	Turvallisuus	Tisagenlekleuseeli-hoidosta seuraa vakavia haittoja useimmille potilaille. Osa haitoista on hengenvaarallisia ja hoidon vaikutukset voivat myös johtaa pysyvästi haittaan.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Kymriah-valmisteen tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 130 000 € muita kustannuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Mikäli 4 - 8 potilasta saa hoidon, vuosittaiset kustannukset ovat 1,8 – 3,6 miljoonaa euroa. Vaihtoehtoinen hoito huomioiden tisagenlekleuseeli-hoidon lisäkustannukset (budjettivaikutus) ovat noin 1,0 – 2,1 miljoonaa euroa.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	Tisagenlekleuseeli-hoito on erittäin kallista. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoitopäätös edellyttää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät epävarmuustekijät ja riskit. Hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua alennetulla hinnalla esimerkiksi hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa. Eettiset näkökohdat puoltavat hoidon sisällyttämistä palveluvalikoimaan.
Lisänäytön kerääminen	Hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvitaan tietoja muuan muassa hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä, hoidon toteutumisesta sekä hoidon lopputuloksista lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä (esimerkiksi kuolleisuus, pysyvä haitta, hoidon jälkeen tehdyt kantasolusiirrot	



	ja lisähoidon tarve). Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2023, kun EMAn myyntilupapäätöksessä edellyttämät seurantatiedot ovat käytettävissä.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C91.0 Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL)
Taustatiedot ja lähteet	Palkon taustamuistio, Fimean arviointiraportti

WUOLIMOS



PALVELUVALIKOIMA

Tjänstebudet | Choices in health care

Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

TISAGENLEKLEUSEELI

(Kymriah[®])

B-SOLULINJAN AKUUTIN

LYMFOBLASTISEN LEUKEMIAN HOIDOSSA



Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Sisällys

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



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013). Tämä suositus ja perustelumistio käsittelevät tisagenlekleuseelia (kauppanimi Kymriah[®]) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian (B-solulinjan ALL) hoidossa. Tisagenlekleuseeli-hoidosta, kyseisissä käyttöaiheissa, ei ole annettu aiempaa Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin, joka on julkaistu 30.11.2018. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma

Tisagenlekleuseeli-lääkkeen myyntiluvan mukainen käyttöaihe on B-solulinjan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) sellaisilla lapsipotilaita ja korkeintaan 25 vuoden ikäisillä nuorilla aikuispotilailla, joiden sairaus

- ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti), tai
- on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin, tai
- on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.

Interventio

Tisagenlekleuseeli-hoito.

3. Terveysongelman vakavuus

Akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) on nopeasti etenevä veritauti. Siinä valkosoluihin kuuluvien imusolujen esiasteet (lymfoblastit) muuttuvat luuytimessä pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi, jotka kasvavat ja lisääntyvät hallitsemattomasti.

Lapsilla ja nuorilla aikuisilla ALL:n ennuste on hyvä. Nykyisillä hoidoilla potilaista noin 85–90 % odotetaan paranevan pysyvästi.



STM038:00/2017

Uusiutuneessa taudissa ennuste on heikompi ja hoitovaihtoehtoja on vähemmän. Erityisesti sellaisten potilaiden ennuste on huono, joiden tauti on hoitoresistentti tai se on uusiutunut kantasolusiirron tai vähintään kahden aikaisemman hoitojakson jälkeen.

Tutkimuksissa, joissa lasten tai nuorten aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoidossa on käytetty erilaisia hoitovaihtoehtoja, potilaista puolet on menehtynyt 3–11 kuukauden kuluessa (OS mediaani) tutkimukseen mukaan tulosta tai hoidon aloituksesta.

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms

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

4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomessa ei ole hoitosuositusta sellaisen B-solulinjan ALL:n hoitoon, joka ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti), on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.

4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

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

Taulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista.

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 20.11:2018
Englanti & Wales (NICE)	Suosittelaa hoitovaihtoehdoksi alle 25-vuotiaiden potilaiden hoitoresistentin tai uusiutuneen B-solulinjan ALL:n hoitoon osana Cancer Drug Fund (CDF) -järjestelyä ja hallitun käyttöön oton sopimusta. NICE voi suositella lääkkeen käyttöä osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa tilanteissa, joissa hoidolla arvioidaan olevan uskottavaa potentiaalia rutiinomaiseen käyttöön. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin tai kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana kliinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollossa.
Kanada (CADTH)	Käyttöön ottoa suositellaan, mutta suositukseen sisältyy ehtoja mm. hinnasta
Ruotsi (Janusinfo)	Arviointi käynnissä
Norja (Nye metoder)	Voidaan käyttää myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa. Suositus sisältää ehtoja, jotka liittyvät mm. valmisteen hintaan ja hoidon vaikutusten seurantaan
Tanska (Mediclnrådet)	Voidaan käyttää standardihoitona myyntiluvan mukaisissa käyttöaiheissa.



STM038:00/2017

Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi on valmistunut 19.10.2018 Lopputuloks: HTA arviointia suositellaan
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Ranska (HAS)	Ei tietoa
Saksa (IQWiG)	Julkaisu maaliskuussa 2019
Skotlantti (SMC)	Voidaan käyttää myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa

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

5. Intervention sisällöstä

Lääkkeen vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. CD19-antigeeniä on sekä normaalien B-solujen että varhaisesta B-solulinjasta peräisin olevien syöpäsolujen pinnalla.

Tisagenlekleuseelia, sen vaikutusmekanismia ja valmistusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.1, s. 11–12) ja valmisteyhteenvedossa.

6. Vaihtoehdot interventiolle

Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto potilaille, jotka soveltuisivat tisagenlekleuseeli-hoitoon, on allogeeninen kantasolusiirto riittävän edeltävän sytostaattihoidon jälkeen. Allogeenisessä kantasolusiirrossa siirre kerätään terveeltä, kudostyyppiltään sopivalta luovuttajalta. Mikäli tauti on uusiutunut ensimmäisen kantasolusiirron jälkeen, pyritään lapsipotilaille tekemään toinen siirto, mutta toista luovuttajaa ja siirrettä voi kuitenkin olla vaikea löytää. Lisäksi siirron edellytyksenä on, että tautitaakka on saatu painettua hyvin alhaiseksi (jäännöstauti alle 0,01 %), ja tämä on usein vaikeaa. Fimean käyttämien kliinisten asiantuntijoiden mukaan nuorille aikuisille ei yleensä tehdä toista kantasolusiirtoa, koska sen tulokset on todettu huonoksi.

Ennen kantasolusiirtoa potilaille annetaan siltahoito, jonka tavoite on saada potilas syvään remissioon (ns. jäännöstauti alle 0,01 %). Siltahoito räätälöidään potilaskohtaisesti ja se voidaan toteuttaa esimerkiksi klofarabiini-yhdistelmähoitolla (klofarabiini + syklofosfamidi + etoposidi) tai korkea-annoksisella sytarabiini- tai metotreksaattihoidolla. Hoidon valintaan vaikuttavat esimerkiksi potilaan saamat aiemmat hoidot, niillä saavutettu vaste ja haittavaikutukset.



STM038:00/2017

B-solulinjan ALL:n hoitoa lapsilla ja nuorilla aikuisilla on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.2, s. 13–14).

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan tisagenlekleuseeli-hoitoon soveltuisi Suomessa 4–8 potilasta vuodessa. Myyntiluvan haltija on katsonut, että potilaita olisi ainakin aluksi vähemmän, koska voi kestää joitain vuosia ennen kuin kaikki hoitoon soveltuvat potilaat tulevat rutiinisti sen piiriin.

8. Intervention vaikuttavuus

Näyttö tisagenlekleuseeli-lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta B-solulinjan ALL:n hoidossa perustuu yhteen faasin II päätutkimukseen (ELIANA) ja kahteen muuhun tutkimukseen (ENSIGN ja B2101J). Tutkimuksia ja niiden tuloksia on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 15–26).

ELIANA-tutkimukseen otettiin mukaan 92 lasta ja nuorta (3-27 -vuotta), joista 75 sai tisagenlekleuseeli-infuusion. Infuusion saaneista potilaista (3-23 -vuotta) 60 % saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellisen remission ilman veriarvojen korjaantumista (CRi) kolmen kuukauden kuluessa infuusiosta. Kokonaisremissio-osuus (ORR) tutkimuksessa oli 81 %. ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia.

ELIANA-tutkimuksessa tisagenlekleuseeli-infuusion saaneiden potilaiden (n = 75) elossaoloajan mediaani oli 19,1 kuukautta. Potilaista 90 % oli elossa 6 kuukauden ja 76 % 12 kuukauden kuluttua infuusiosta. ENSIGN- ja B2101J-tutkimuksissa on mukana osin erilaisia potilaita kuin ELIANA-tutkimuksessa. Se voi vaikuttaa merkittävästi potilaiden elossaoloennusteeseen. Sen vuoksi tuloksia ei voi suoraan rinnastaa toisiinsa. ENSIGN-tutkimuksen potilaista 63 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua infuusiosta. Vastaavasti B2101J-tutkimuksessa 86 % potilaista oli elossa 12 kuukauden kuluttua.

Kliinisen näytön keskeiset rajoitukset ovat yksihaarainen tutkimusasetelma ilman vertailuryhmää ja lyhyt seuranta-aika. Tutkimusnäyttöä ei ole alle 3-vuotiaista potilaista. Toistaiseksi ei myöskään ole tiedossa kuinka suurella osalla potilaista tauti uusiutuu pidemmän seuranta-ajan kuluessa tai tarvitaan vielä kantasolusiirto. Lisäksi on epäselvää, kuinka suuri osuus potilaista on elossa esimerkiksi kolmen tai viiden vuoden kuluttua hoidosta ja millainen ennuste heillä tämän jälkeen on.



STM038:00/2017

9. Intervention turvallisuus

Hoidon vaikutusmekanismista johtuvaa sytokiinioireyhtymää raportoitiin ELIANA-tutkimuksessa 77 %:lla ja 47 %:lla tämä reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava. Neurologisia haittoja ilmaantui 40 %:lla potilaista (13 %:lla vaikea tai henkeä uhkaava) kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta.

Myyntiluvan myöntämisen perusteena olleiden tutkimusten mukaan 14,2 % tutkimuksiin mukaan otetuista potilaista kuoli ennen kuin infuusio ehdittiin antaa heille. Kuolemat johtuivat pääosin taudin etenemisestä tai infektiosta. Suurin osa lääkkeen antamisen jälkeisistä kuolemista johtui taudin etenemisestä tai verenkiertoon liittyvistä tekijöistä.

Tisagenlekleuseeli-hoidon turvallisuutta on käsitelty yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.5, s. 23–24).

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Tisagenlekleuseeli-lääkkeen tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 130 000 € muita kustannuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Kustannukset syntyvät valkosolujen poistamisesta verestä (leukaferesista), infuusiota edeltävästä imusoluja poistavasta hoidosta, sairaalahoidosta, haittavaikutusten hoidosta sekä osalle potilaista vielä mahdollisesti tehtävästä kantasolusiirrosta.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean arvion mukaan yksi tisagenlekleuseeli-hoidolla saavutettu laatupainotettu elinvuosi (QALY) maksaa 45 200 € klofarabiini-yhdistelmähoitoon (jonka jälkeen 40 % potilaista saa kantasolusiirron) verrattuna. Kustannusvaikuttavuusarvioon liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen ensisijaisesti kliinisen näytön rajoituksista. Epävarmuudesta johtuen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten hyödynnettävyys on rajallinen.

Fimean arvio tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuudesta perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin. Fimea on muuttanut mallissa joitain parametrejä ja oletuksia vastaamaan asiantuntijoiden ja Fimean arviointiryhmän näkemyksiä. Fimean arviointiraportissa on kuvattu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmiä ja tuloksia (luku 4.1 ja 4.2, s. 27–37). Samoin on kuvattu Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin (luku 4.3, s. 37–



STM038:00/2017

38) sekä Fimean arvio tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (luku 4.4, s. 39–42).

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

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

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa voitaisiin saada.

Tisagenlekleuseelihoidolla saavutetut hoitotulokset B-solulinjan ALL hoidossa koskevat potilasryhmää, jonka ennuste on huono ja jolle on vain vähän hoitovaihtoehtoja. Tässä käyttöaiheessa hoito on suunnattu lapsille ja nuorille aikuisille. Hoidon tulosten kliinistä vaikuttavuutta ja hoidollisen arvon määrittämistä rajoittavat nyt arvioitujen tutkimusten seuranta-aikojen lyhyt kesto ja se, että hoitoa ei ole verrattu muihin hoitovaihtoehtoihin tutkimusasetelmassa.

Tisagenlekleuseelihoidon kustannukset ovat huomattavan korkeat. Lisäksi hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy merkittäviä epävarmuustekijöitä. Suurin osa potilaskohtaisista kustannuksista aiheutuu lääkkeestä, jonka hintaan vaikuttavat mahdollinen alennus tai hallitun käyttöönoton (riskinjako) sopimus. Fimean arvion mukaan hoitoon soveltuvia potilaita olisi vuosittain 4-8.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Hoitoihin liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, joiden riski on korostunut etenkin hoitoa seuraavien viikkojen aikana. Nämä haittavaikutukset vaativat infuusion jälkeisenä varotoimena tiivistä seurantaa ja pysymistä hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä useiden viikkojen ajan. Jopa lähes viidenneksellä



STM038:00/2017

potilaista solujen käsittely ei onnistu teknisesti tai sairaus ehtii edetä solujen valmistuksen aikana siten, että hoitoa ei ole enää mahdollista antaa tai se ei ehdi auttamaan potilasta.

Hoidon aiheuttamia pidempiaikaisia haittavaikutuksia tai esimerkiksi vaikutuksia potilaiden immunologiseen järjestelmään ei vielä tunneta. Nyt arvioituihin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli esimerkiksi maksan, munuaisten, keuhkojen tai sydämen vajaatoimintaa. Tutkimuksiin ei myöskään otettu alle 3-vuotiaita potilaita. Lisäksi valmisteyhteenvedon mukaan hoidosta on vain rajallisesti kokemusta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet CD19-antigeeniin kohdistuvaa hoitoa, kuten blinatumumabia.

Ainoa mahdollisesti parantava hoitovaihtoehto tisagenlekleuseelihoidolle tässä käyttöaiheessa on allogeeninen kantasolusiirto. Myös tähän hoitomuotoon liittyy vakavia haittoja, eivätkä kaikki potilaat ole siihen soveltuvia.

13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

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

14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvittaisiin tietoa muuan muassa

- hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä
- hoidon toteutumisesta
- hoidon lopputuloksista lyhyellä ja pidemmällä aikavälillä (esimerkiksi kuolleisuus, hoidon aiheuttamat pysyvät haitat, tisagenlekleuseeli-hoidon jälkeen tehdyt kantasolusiirrot ja B-soluoplasian jälkeisen immunoglobuliinihoidon tarve ja kesto).

Myös Euroopan lääkevirasto (EMA) on asettanut Tisagenlekleuseeli-lääkkeen myyntiluvan haltijalle veloitteen tehdä ja raportoida kansainväliseen rekisteridataan perustuvia teho- ja turvallisuustutkimuksia myyntiluvan myöntämisen jälkeen. EMA (2018) on dokumentoinut tarkempia tietoja CAR-T -hoidoista kerättävistä ydintietotarpeista (core data elements).



STM038:00/2017

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

15. Johtopäätökset

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

Terveysongelman merkittävyys

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

Hoidoille resistentti ja uusiutunut B-soluien ALL on vakava ja huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

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

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

ELIANA-tutkimuksessa 60 % infuusion saaneista potilaista saavutti täydellisen remission (CR) ja 21 % täydellisen remission ilman veriarvojen korjaantumista (CRi). Hoidon saaneiden potilaiden elossaoloajan mediaani oli 19,1 kuukautta. Potilaista 76 % oli elossa 12 kuukauden kuluttua infuusiosta. Myös kahdessa muussa arvioidussa tutkimuksessa suurin osa potilaista sai vastetta hoidolle ja kutakuinkin vastaava määrä potilaista oli elossa vuoden kohdalla hoidosta. On kuitenkin huomioitava, että jopa lähes viidennes potilaista menehtyy CAR-T -solujen valmistamisen aikana.

Varsin lupaavista hoitotuloksista huolimatta tutkimusnäyttö tisagenlekleuseeli-hoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta on vielä rajallista. Hoitomuotoon tiedetään liittyvän vakavia ja hengenvaarallisia



STM038:00/2017

haittavaikutuksia. Hoidot tulee keskittää hoidon vaativuuden ja kohderyhmän pienen koon vuoksi. Saadut tulokset tässä käyttöaiheessa ovat kuitenkin merkittäviä huomioiden potilasryhmän huono ennuste ilman tätä hoitoa ja muiden hoitovaihtoehtojen rajallisuus.

Palko katsoo edellä todetuilla perusteilla, että B-solulinjan ALL:n hoidossa tisagenlekleuseelihoito on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentissa tarkoitetulla tavalla lääketieteellisesti perusteltua hoitoa.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

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

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

Tisagenlekleuseelihoito on erittäin kallista. Hoidon klinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoitopäätös edellyttää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät epävarmuustekijät ja riskit. Hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua alennetulla hinnalla esimerkiksi hallitun käyttönoton sopimuksen puitteissa. Eettiset näkökohdat puoltavat tisagenlekleuseelihoitoon sisällyttämistä palveluvalikoimaan nyt arvioidussa käyttöaiheessa.

16. Palkon suositus

Palko katsoo, että tisagenlekleuseeli kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan virallisen käyttöaiheensa mukaisesti lapsipotilaiden ja korkeintaan 25 vuoden ikäisten nuorten aikuispotilaiden B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa, kun sairaus on

- ei ole reagoinut aiempaan hoitoon (hoitoresistentti) tai
- on uusiutunut kaksi kertaa tai useammin tai
- on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen.



STM038:00/2017

Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat valmisteelle hinnan, joka on alempi kuin tukkuhinta.



STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut erityisasiantuntija Reima Palonen.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Marraskuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

21.1.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset

5.2.2019 Palkon kokous hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa

14.2.-6.3.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa

13.3.2019 Lopullinen hyväksyminen Palkon kokouksessa



STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

AEMPS [siteerattu 14.1.2019],

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

AIFA [siteerattu 14.1.2019]. <http://www.aifa.gov.it/content/archivio-comunicati>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Tisagenlecleucel (Kymriah) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma [siteerattu 14.1.2019].

<https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma>

European Medicines Agency (EMA). Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf

IQWiG [siteerattu 11.2.2019]. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsökonomie/g18-11-tisagenlecleucel-akute-lymphatische-b-zell-leukaemie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-sgb-v-10617.html>

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/>

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/>

Janusinfo. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 14.1.2019].

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Beslut-om-nationell-samverkan/Lakemedel-som-omfattas-av-nationell-samverkan/>

Medicinrådet. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 11.2.2019].

<https://medicinraadet.dk/media/10699/medicinraadets-anbefaling-af-tisagenlecleucel-til-all-vers-10.pdf>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged 3 to 25 years [ID1167] [siteerattu: 7.11.2018].

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10270>

NCPE [siteerattu 14.1.2019]. <http://www.ncpe.ie/category/drugs/t/page/2/>

Nye Metoder. Tisagenlecleucel (Kymriah) [siteerattu 14.1.2019].

<https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah>

HAS [siteerattu 14.1.2019.2018]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&opSearch=&lang=en

[&portal=c_2566858&FACET_TYPE=opinions%2Fgenerated.AVISMedicament](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858&FACET_TYPE=opinions%2Fgenerated.AVISMedicament)

Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Rannanheimo P, Heiskanen J, Kiviniemi V. Tisagenlecleucel (Kymriah) B-solulinjan akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 15/2018. 65 s. ISBN 978-952-5624-95-3. <https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tisagenlecleucel/f26b43d3-8b2e-8ef8-db35-299896fe7700>



STM038:00/2017

SMC [siteerattu 11.2.2019]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-fullsubmission-smc2129/>



luonnos 13.3.2019

Tisagenlekleuseeli (Kymriah®) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.x.20xx

Palkon suositus	Tisagenlekleuseeli kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL ja jotka ovat saaneet aiemmin sairautensa hoidoksi systeemistä syövän lääkehoitoa kahdessa tai useammassa linjassa. Tisagenlekleuseeli-hoito on CAR-T soluhoito, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on muokattu tunnistamaan ja tuhoamaan pahanlaatuisia lymfoomasoluja. Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja lostaja sopivat valmisteelle hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta. Hoidot tulee keskittää hoidon vaativuuden ja kohderyhmän pienen koon vuoksi. Tietoa hoidon vaikutuksista tulisi kerätä systemaattisesti ja yhdenmukaisesti. Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2023.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	DLBCL kuuluu nopeakasvuisiin non-Hodgkinin lymfoomiin. Pienellä osalla sairastuneista tauti uusiutuu toistuvasti tai hoidoilla ei saavuteta vastetta. Näiden uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavien potilaiden ennuste on huono. Nykyisillä syöpälääkehoidoilla näistä potilaista vain noin 20 % on elossa 2 vuoden kuluttua. Fimean arvion mukaan tällaisia mahdollisesti tisagenlekleuseeli-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa vuosittain noin 40.
	Hoitovaihtoehdot	Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavien potilaiden hoitamiseksi ei ole olemassa tutkimusnäyttöön perustuvaa hyvän hoitokäytännön mukaista lääkehoitoa. Taudin uusiutuessa toista kertaa suositellaan allogeenista kantasolusiirtoa niille, joilla se on mahdollinen. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen klinisiin lääketutkimuksiin. Arvioinnin kohteena oleva tisagenlekleuseeli-hoito on tarkoitettu tähän tilanteeseen. Suomessa näiden potilaiden hoidossa käytetään pääasiassa ICE-, GDP- ja DHAP-solusalpaajyhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi.
	Vaikuttavuus	Tutkimusnäytön perusteella tisagenlekleuseeli-hoidon tulokset ovat parempia kuin muilla uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCL:n hoitovaihtoehdoilla. Tutkimuksen mukaan noin puolet tisagenlekleuseeli-infuusion saaneista potilaista sai osittaisen tai täydellisen vasteen hoidolle. Kokonaiselossaoloajan mediaani tisagenlekleuseeli-hoidon saaneilla oli 11,7 kuukautta, kun se tavanomaisilla syövän lääkehoidoilla oli tällä potilasryhmällä noin 6 kuukautta. Infuusioidon saaneista vuoden kohdalla elossa oli 49 % ja tavanomaisia hoitoa saaneista noin 28 %. Tutkimusnäyttöön liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia, kuten tutkimuksen yksihaaraisuus ilman vertailuryhmää ja seurannan lyhyt aika. Lisäksi suurin osa potilaista sai tavanomaisia syöpälääkehoitoja siltahoitona ennen tisagenlekleuseeli-infusiota, mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa.
	Turvallisuus	Tisagenlekleuseeli-hoidosta seuraa akuutisti vakavia haittoja useimmille potilaille. Tutkimusten seuranta-ajat ovat toistaiseksi melko lyhyitä, eikä hoidon mahdollisia pitkäaikaishaittoja tai vaikutuksia immunologiseen järjestelmään vielä tunneta.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Kymriah-valmisteen tukkumyyntihinta on 320 000 €. Valmisteen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 12 000 € muita kustannuksia. Mikäli 40 potilasta saisi vuosittain tisagenlekleuseeli-hoitoa, lisäkustannukset tavanomaiseen hoitoon verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa. Kustannuksissa ei ole huomioitu muita haittavaikutuksia kuin vaikutusmekanismiin liittyvä sytokiinioireyhtymän hoito.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	Taudin huono ennuste ja muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna parempi hoitovaste puoltavat tisagenlekleuseeli-hoidon sisällyttämistä palveluvalikoimaan. Hoitopäätös edellyttää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät epävarmuustekijät ja riskit. Tisagenlekleuseeli-hoito on erittäin kallista ja hoidollisiin ja taloudellisiin vaikutuksiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua alennetulla hinnalla esim. hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.



luonnos 13.3.2019

Lisänäytön kerääminen	Tiedot potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja lopputuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista tulee kerätä ja raportoida rutiininomaisesti. Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2023, kun EMAn myyntilupa-päätöksessä edellyttämät seurantatiedot ovat käytettävissä.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C83.31 Diffuusi suurten B-solujen lymfooma (DLBCL)
Taustatiedot ja lähteet	Palkon taustamuistio, Fimean arvointiraportti

LUONNOS



Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

TISAGENLEKLEUSEELI (KYMRIAH[®]) UUSIUTUNEEN TAI HOITORESISTENTIN DIFFUUSIN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN (DLBCL) HOIDOSSA

1) European Society for Medical Oncology



versio 18.3.2019

Sisällys

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

1) European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013). Tämä suositus ja perustelumuistio käsittelevät tisagenlekleuseeliä (Kymriah[®]) uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa. Tisagenlekleuseeli-hoidosta ei ole annettu aiempaa Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston suositusta tässä käyttöaiheessa. Kymriah on rekisteröity tavaramerkki.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraporttiin, joka on julkaistu joulukuussa 2018. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

Terveysongelma

Tämä suositus koskee aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka ovat saaneet sairautensa hoidoksi aiemmin kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa.

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

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

Interventio

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

1) European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

3. Terveysongelman vakavuus

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

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

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms

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

4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

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

4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Eurooppalainen syöpälääkärien järjestö ESMO¹ on julkaissut suosituksen DLBCL:n hoidosta 2015 (Tilly ym. 2015). Tämän suosituksen mukaan taudin uusiutuessa toista kertaa hoitovaihtoehtoja ovat osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen, tai hyvin pienelle osalle potilaista voidaan harkita allogeenista kantasolusiirtoa.

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

Taulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista. [RP1]

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 16.3.2019
Englanti & Wales (NICE)	Suositus julkaistu: 13.3.2019. Suosituksen mukaan tisagenleukseeli-hoitoa voi toteuttaa hallitun käyttöönnotto sopimuksen edellytyksin Cancer Drug Fundin varoista. Edellyttää mm. systemaattista tiedon keruuta. Tilanne arvioidaan uudestaan viimeistään 2023 kun Juliet tutkimuksen tiedonkeruu päättyy https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10269
Kanada (CADTH)	Suositus julkaistu 15.1.2019. Tisagenleukseeli-hoitoa voi käyttää myyntiluvan mukaisessa kohderyhmässä edellyttäen, että hinnanalennus on merkittävä ja tietoa vaikutuksista kerätään systemaattisesti. https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma
Ruotsi (Janusinfo)	Arviointi käynnissä https://janusinfo.se/nationellordnatinforande/produktinfo/kymriahtisagenlecleucel.4.7c82b0fc1638b8db71b1bdf.html
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah-indikasjon-ii
Tanska (Medicinerådet)	Ei tietoa Alla olevassa ei ole mitään, ei löydy Meidnirådetin sivuilta https://medicineradet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvaldelse/tisagenlecleucel-kymriah-b-celle-lymfom
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi on valmistunut 18.10.2018 ja sen perusteella HTA arviointi käynnistynyt http://www.ncpe.ie/drugs/tisagenlecleucel-kymriah-for-dlbc/
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Ranska (HAS)	Myönteinen suositus, ehdollisena mm. lisätietojen keräämiselle ja keskittämiseksi. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891692/en/kymriah-ldgcb
Saksa (IQWiG ja G-BA)	Arviointi 13.12.2019. Luotettavaa arviota ei mahdollista tehdä? https://www.iqwig.de/
Skotlantti (SMC)	Arviointi valmistunut 13.3.2019. Ei suositella koska luotettavaa terveystaloudellista selvitystä ei ole mahdollista tehdä https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-full-submission-smc2141/

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

5. Intervention sisällöstä

Kymriah-valmisteen vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja kerätään ja lähetetään muualla sijaitsevaan keskukseseen geneettisesti muokattavaksi siten, että ne tunnistavat CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja pystyvät tuhoamaan niitä. Muokkauksen jälkeen T-solut siirretään takaisin potilaalle. Suurin osa B-soluista ilmentää CD19-antigeenia.

1) European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

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

6. Vaihtoehdot interventiolle

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n lääkehoidossa käytetään Suomessa pääasiassa ICE¹-, GDP²- ja DHAP³-yhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi. Pieni osa potilaista voi saada myös allogeenisen kantasolusiirron, mutta siirtoon soveltuvia potilaita on hyvin vähän. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin.

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

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuisivat saamaan CAR-T-hoitoa tämän suosituksen kohteena olevassa käyttöaiheessa.

8. Intervention vaikuttavuus

Näyttö tisagenlekleuseeli-lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta DLBCL:n hoidossa perustuu ensisijaisesti yhteen faasin 2 yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (C2201, JULIET).

JULIET-tutkimuksen päivitettyyn analyysiin mennessä tutkimukseen oli rekrytoitu 165 potilasta (ITT-analyysi). Heistä 111 sai tisagenlekleuseeli-infuusion (FAS-analyysi). Päivitettyyn tehoanalyysikohorttiin sisältyi 93 potilasta, jotka olivat saaneet infuusion ja joita oli seurattu vähintään kolme kuukautta infuusion jälkeen. Yksityiskohtaisemmin JULIET-tutkimusta ja sen tuloksia on kuvattu Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 16–24).

JULIET-tutkimuksessa potilaille oli sallittua antaa tarvittaessa siltahoitoa stabiloimaan tautia tutkimukseen ottamisen ja

¹ ICE = ifosfamidi + karboplatiini + etoposide

² GDP = sisplatiini + gemsitabiini + deksametasoni

³ DHAP = sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni.

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

tisagenlekleuseeli-infuusion välisenä aikana. Siltahoitoa sai noin 90 % infuusion saaneista potilaista. Yleisimmin käytetyt siltahoidot olivat samoja, usein rituksimabia sisältäviä yhdistelmiä, joita käytetään kolmannessa hoitolinjassa.

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

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

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

Vertailu standardihoitoon

SCHOLAR-1 on retrospektiivinen tutkimus, jossa yhdistettiin potilastason tietoja hoitoa antavien keskusten tutkimusaineistoista ja kliinisistä tutkimuksista. SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysissä 26 % (95 % LV: 21–31%) potilaista sai hoitovasteen (ORR). Vastaavasti JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 165) hoitovasteen sai 34 % (95 % LV: 27–42%). Täydellisen hoitovasteen (CR) SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysissä sai 7 % (95% LV: 3–15%). Vastaavasti JULIET-tutkimuksessa täydellisen hoitovasteen sai ITT-populaatiossa (n = 165) noin 24 % potilaista. Tisagenlekleuseeli-hoidolla on saavutettu selvästi enemmän täydellisiä hoitovasteita (CR) kuin SCHOLAR-1-

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

tutkimuksessa. Kokonaisvasteosuudet (ORR) puolestaan ovat melko lähellä toisiaan vertailtaessa JULIET-tutkimuksen ITT-populaatiota ja SCHOLAR-1-tutkimuksen pääanalyysia.

SCHOLAR-1-tutkimusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.4.1, s. 22 ja liitteet 3 ja 4.

Vertailu aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoon

ZUMA-1-tutkimus oli faasien 1–2 sokkouttamaton, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon (Yescarta) vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. ZUMA-1-tutkimuksessa ei sallittu siltahoitoja. ZUMA-1-tutkimuksessa aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon ORR infuusion saaneilla potilailla oli 72 % ja täydellisiä vasteita oli 51 %. JULIET-tutkimuksessa tisagenlekleuseeli-hoidon ORR oli infuusion saaneilla potilailla 52 % ja täydellisiä vasteita oli 40 %. Erot tutkimusprotokollissa ja -populaatioissa vaikeuttavat kuitenkin vertailua, ja koska satunnaistettu tutkimusnäyttö puuttuu kummastakin hoidosta, ei johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta tisagenleukseelin ja aksikabtageenisiloleuseelin välillä voi tehdä.

9. Intervention turvallisuus

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa henkeä uhkaavia (aste 3–4) haittavaikutuksia. CAR-T- hoitoihin liittyviä erityisseurantaa vaativia haittavaikutuksia ovat mm. sytokiinioireyhtymä ja neurologiset haitat.

Sytokiinioireyhtymä liittyy hoidon vaikutusmekanismiin ja se raportoitiin JULIET-tutkimuksessa 58 %:lla, 22 %:lla reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3–4). Neurologisia haittoja ilmaantui 21 %:lla potilaista (12 %:lla vaikea tai henkeä uhkaava) kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta.

Tisagenlekleuseeli-hoidon turvallisuutta on käsitelty yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.5, s. 23 - 25).

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Tisagenlekleuseeli-valmisteen tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 12 000 € muita kustannuksia. Nämä kustannukset liittyvät esihoitoon, hoidon antamiseen ja seurantaan sekä sytokiinioireyhtymän hoitoon.

1) European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

Hoitovaihtoehtoista aksikabtagenisiloleuseeli-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Fimea on arvioinut Suomessa yleisimmin käytettävien solusalpaajayhdistelmien keskimääräisten kustannusten olevan noin 15 000 €.

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 40 potilasta, jotka voisivat soveltua saamaan CAR-T-hoitoa (tisagenlekleuseelia tai aksikabtagenisiloleuseelia) arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi CAR-T-hoitoa, vuosittaiset lisäkustannukset yleisimmin käytettyihin solunsalpaajayhdistelmiin verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa.

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

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusanalyysiä ja siksi Fimean arviointiraportissa ei arvioida tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE arvio, että tisagenlekleuseeli-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) standardihoitoon verrattuna on todennäköisesti yli 54 000⁴ £/QALY.

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

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

Terveydenhuoltoon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulee käyttää siten, että niillä saadaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Jos voimavarat käytetään

⁴ Noin 63 000 euroa (4.3.2019 kurssilla)

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytössä voitaisiin muissa tilanteissa saada.

Tisagenlekleuseeli-hoidolla DLBCL:n hoidossa saavutetut tulokset koskevat huonoennusteista potilasryhmää, jolle on rajallisesti muita hoitovaihtoehtoja. Hoidon tulosten kliinistä vaikuttavuutta ja hoidollisen arvon määrittämistä rajoittavat arvioitavan tutkimuksen yksihaaraisuus ja lyhyt seuranta-aika.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

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

13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta

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

14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvitaan seuraavia tietoja:

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

1) European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

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

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

15. Johtopäätökset

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

Terveysongelman merkittävyys

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

Uusiutunut ja hoitoresistentti DLBCL on vakava ja huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

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

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

Tisagenlekleuseeli-hoidolla saavutetaan selvästi aiempia hoitovaihtoehtoja enemmän täydellisiä hoitovasteita, joista osa saattaa johtaa pysyvään paranemiseen. JULIET-tutkimuksen tulosten tulkintaa vaikeuttaa tisagenlekleuseeli-hoidon ja siltahoidon vaikutusten sekoittuminen ja se, että suunniteltu hoitoinfuusio jäi toteutumatta merkittävällä osalla tutkimuspotilaista. Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyy

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

sen vaikutusmekanismin vuoksi merkittäviä sivuvaikutuksia sekä myös neurologisia haittoja. Elämänlaatuun vaikuttava pitkänajan haittaprofiili on vielä tuntematon.

Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavien potilaiden ennuste on huono. Palko arvioi, että tisagenlekleuseeli-hoito on lääketieteellisesti perusteltua tämän suosituksen kohderyhmän mukaisessa indikaatiossa Palkon suosituslauseessa mainituin rajauksin.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

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

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

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

Tisagenlekleuseeli-hoito on erittäin kallista. Hoidon klinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta. Hoidon käyttöönotto voisi olla perusteltua esimerkiksi ns. hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa.

16. Palkon suosituslause

Palko arvioi, että tisagenlekleuseeli-lääke kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa aikuisilla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisolulinen B-solulymfooma (DLBCL), ja jotka ovat aiemmin saaneet kahden tai useamman linjan systeemistä hoitoa. Hoidon klinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyvän epävarmuuden vuoksi suosituksen

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta. Lisäksi Palko toteaa, että kyseinen hoito tulee keskittää vähempään kuin viiteen yliopistolliseen sairaalaan. Tietoa hoidon vaikutuksista tulisi kerätä systemaattisesti ja yhdenmukaisesti.

Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään 2023 kun EMAn edellyttämät seurantatiedot ovat käytettävissä.

Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri 18.2.2019 alkaen

¹⁾ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö (1.12.2018 alkaen)

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Joulukuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset

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

xx-yy Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa

Liite 2. Lähteet

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisten B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17/2018.

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2017. |
[PR(2)]https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo_5dc2199_Aggressiivisten_B_solulymfoomien_hoitosuositu.pdf

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

¹⁾ European Society for Medical Oncology



luonnos 13.3.2019

Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta®) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.x.20xx

Palkon suositus	Aksikabtageenisiloleuseeli kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan aikuispotilailla uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Aksikabtageenisiloleuseeli-hoito on CAR-T soluhoito, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on muokattu tunnistamaan ja tuhoamaan pahanlaatuisia lymfoomasoluja. Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ilmoittaa valmisteen tukkuhinnan ja hoidon kliinisiin vaikutuksiin sekä kustannusvaikuttavuuteen liittyvä epävarmuus huomioidaan hintaneuvotteluissa. Hoidot tulee keskittää hoidon vaativuuden ja kohderyhmän pienen koon vuoksi. Tietoa hoidon vaikutuksista tulisi kerätä systemaattisesti ja yhdenmukaisesti. Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2023.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	DLBCL ja PMBCL kuuluvat nopeakasvuisiin non-Hodgkinin lymfoomiin. DLBCL on Suomessa yleisin lymfooman alatyypeistä ja PMBCL hyvin harvinainen. Pie-nellä osalla potilaista tauti uusiutuu toistuvasti tai annetuilla hoidoilla ei saavuteta vastetta ja näiden potilaiden ennuste on huono. Tavanomaisilla syöpälääkehoidoilla potilaista vain noin 20 % on elossa 2 vuoden kuluttua. Fimean arvion mukaan mahdollisesti aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa vuosittain noin 40.
	Hoitovaihtoehdot	Toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä nopeakasvuisia non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitamiseksi ei ole olemassa tutkimusnäyt-töön perustuvaa hyvän hoitokäytännön mukaista lääkehoitoa. Taudin uusiutu-essa toista kertaa suositellaan allogeenista kantasolusiirtoa niille, joille se on mahdollinen. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin. Arvioinnin kohteena oleva hoito on tarkoitettu tähän hoidon vaiheeseen. Suo-messa näiden potilaiden hoidossa käytetään pääasiassa ICE-, GDP- ja DHAP-solusalpaajayhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi.
	Vaikuttavuus	Tutkimusnäytön perusteella aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon tulokset non-Hodgkinin lymfoomien hoidossa ovat parempia kuin muilla hoitovaihtoehdoilla vastaavissa tilanteissa. Kaikista infuusion saaneista potilaista 51 % sai täydelli-sen hoitovasteen. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden kokonai-selossaoloajan mediaani oli 17,4 kuukautta ja infuusion saaneissa elossaolo-osuus vuoden kohdalla 60 %. Tavanomaisilla syöpälääkehoidoilla tämän poti-lasryhmän elossaoloajan mediaani oli noin 6 kk ja elossaolo-osuus vuoden kohdalla oli noin 28 %. Tutkimusnäyttöön liittyy kuitenkin merkittäviä epävar-muutta aiheuttavia tekijöitä, kuten tutkimuksen yksihaaraisuus ilman vertailu-ryhmää ja seurannan lyhyt aika.
	Turvallisuus	Aksikabtageenisiloleuseeli-hoidosta seuraa akuutisti vakavia haittoja useimmille potilaille. Tutkimusten seuranta-ajat ovat toistaiseksi melko lyhyitä, eikä hoidon mahdollisia pitkäaikaishaittoja tai vaikutuksia immunologiseen järjestelmään vielä tunneta.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Aksikabtageenisiloleuseeli-valmisteen hintaa Suomessa ei ole julkistettu. Ruot-sissa julkaistun hinnan perusteella tukkuhinnan voidaan olettaa olevan noin 330 000 €. Fimean perusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 69 000 euroa/QALY mutta kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Mikäli 40 potilasta saisi vuosittain aksi-kabtageenisiloleuseeli-hoitoa, lisäkustannukset tavanomaiseen hoitoon verrat-tuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa. Tässä ei ole huomioitu hoidosta mahdolli-sesti aiheutuvia pitkäaikaisia haittavaikutuksia.
	Eettisyys ja taloudel-lisuus kokonaisuu-tena	Taudin huono ennuste ja muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna parempi hoito-vaste puoltavat hoidon sisällyttämistä palveluvalikoimaan. Hoitopäätös edellyt-tää, että potilas ymmärtää hoitoon liittyvät epävarmuustekijät ja riskit. Aksi-kabtageenisiloleuseeli-hoito on erittäin kallista ja hoidon kliinisiin vaikutuksiin sekä kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoidon käyt-töönotto voisi olla perusteltua esim. hallitun käyttöönoton sopimuksen puit-teissa.



Lisänäytön kerääminen	Hoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvitaan tietoja mm. hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta ja lopputuloksista sekä muista mahdollisesti annetuista syöpähoidoista. Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään 2023.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C83.31 Diffuusi suurten B-solujen lymfooma (DLBCL), C83.33 Primaari mediastinaalinen suurten B-solujen lymfooma
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumuiotio, Fimean arviointiraportti

LUONNOS



versio 18.3.2019

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuuisto

AKSIKABTAGEENISILOLEUSEELI (YESCARTA®) UUSIUTUNEEN TAI HOITORESISTENTIN DIFFUUSIN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN (DLBCL) JA PRIMAARISEN VÄLIKARSINAN SUURISOLUISEN B-SOLULYMFOOMAN (PMBCL) HOIDOSSA



versio 18.3.2019

Sisällys

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



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

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

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

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

Terveysongelma

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

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

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

Interventio



STM038:00/2017

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

3. Terveysongelman vakavuus

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

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

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms

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

4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

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

4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Eurooppalainen syöpälääkäreiden järjestö ESMO¹ on julkaissut suosituksen DLBCL:n hoidosta 2015 (Tilly ym. 2015). Tämän suosituksen mukaan taudin uusiutuessa toista kertaa hoitovaihtoehtoja ovat osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen, tai hyvin pienelle osalle potilaista voidaan harkita allogeenista kantasolusiirtoa.

¹ European Society for Medical Oncology



STM038:00/2017

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

Taulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista.

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila 16.3.2019
Englanti & Wales (NICE)	Hinnan alennuksen jälkeen suositellaan arvioinnin käyttöaiheessa osana Cancer Drug Fund (CDF) -järjestelyä. NICE voi suositella lääkkeen käyttöä osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa tilanteissa, joissa hoidolla arvioidaan olevan uskottavaa potentiaali rutiinomaiseen käyttöön. Hoidon klinisiin vaikutuksiin tai kustannusvaikuttavuuteen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana klinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollossa. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10214/documents/final-appraisal-determination-document
Kanada (CADTH)	Arviointi valmistuneen 1.8.2019 mennessä. https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma
Ruotsi (Janusinfo)	Arviointi käynnissä https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/produktinfo/yescartaaxicabtagene-ciloleucel.4.737fc4451643b8af77bdb09.html
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä, alkanut 28.6.2018 https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta
Tanska (Medicinerådet)	Arviointi käynnistynyt 9.1.2019 https://medicineradet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/axicabtagene-ciloleucel-yescarta
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi on valmistunut 18.10.2018 Lopputulokset: HTA arviointia suositellaan http://www.ncpe.ie/drugs/axicabtagene-ciloleucel-yescarta/
Italia (AIFA)	Ei tietoa
Ranska (HAS)	Myönteinen suositus, ehdollinen lisätiedon keräämiselle ja mm keskittämiselle 05.12.2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2888882/en/yescarta
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa https://www.iqwig.de/
Skotlantti (SMC)	Ei suositella korkeiden kustannusten ja puutteellisen terveystaloudellisen selvityksen vuoksi. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-fullsubmission-smc2114/

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

5. Intervention sisällöstä

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



STM038:00/2017

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

6. Vaihtoehdot interventiolle

Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen DLBCL:n lääkehoidossa käytetään Suomessa pääasiassa ICE²-, GDP³- ja DHAP⁴-yhdistelmiä, joihin yleensä yhdistetään myös rituksimabi. Pieni osa potilaista voi saada myös allogeenisen kantasolusiirron, mutta siirtoon soveltuvia potilaita on hyvin vähän. Lisäksi vaihtoehtona on osallistuminen kliinisiin lääketutkimuksiin.

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

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

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

8. Intervention vaikuttavuus

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

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

² ICE = ifosfamidi + karboplatiini + etoposide

³ GDP = sisplatiini + gemsitabiini + deksametasoni

⁴ DHAP = sisplatiini + sytarabiini + deksametasoni.



STM038:00/2017

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

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

Vertailu standardihoitoon

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

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

Vertailu tisagenlekleuseeli-hoitoon

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



STM038:00/2017

johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta aksikabtageenisiloleuseeli ja tisagenlekleuseeli hoitojen välillä voidaan tehdä.

9. Intervention turvallisuus

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

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

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

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

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

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

11. Intervention kustannusvaikuttavuus



STM038:00/2017

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

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

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

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

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

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



STM038:00/2017

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

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

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

13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta

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

14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Aksikabtageenisiloleuseelihoitoon liittyviä suosituksia uudelleen arvioitaessa tarvitaan seuraavia tietoja:

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

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



STM038:00/2017

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

15. Johtopäätökset

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

Terveysongelman merkittävyys

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

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

Lääketieteellinen perusteltavuus

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

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

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

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



STM038:00/2017

suosituksen kohderyhmän mukaisessa indikaatiossa Palkon suosituslauseessa mainituin rajauksin.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

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

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

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

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

16. Palkon suosituslause

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

Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään 2023.



STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (18.2.2019 alkaen)

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

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet



STM038:00/2017

Joulukuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistiolounnokset

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

xx-yy Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa

Liite 2. Lähteet

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

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2017 www.onkologiayhdistys.fi/document/1/212/65a11de/lymfoo_5dc2199_Aggressiivisten_B_solulymfomien_hoitosuositu.pdf

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



Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Durvalumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen

Durvalumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman, ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuisilla, joiden kasvain ilmentää PD-L1-ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen ja, joiden kunto on hyvä (ECOG 0 tai 1). Hoito on syytä lopettaa, jos sairaus etenee tai ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia. Hoidon kesto voi valmisteyhteenvedon mukaan olla korkeintaan 12 kuukautta. Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja valmisteen ostaja sopivat hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta.



versio 13.3.2019

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen.....	1
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
3.	Arvioitava menetelmä.....	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	1
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	2
7.	Johtopäätökset	3
8.	Palkon suosituslause	4
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	4

Lyhenteet

ECOG	Suoritus- tai toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative oncology group). 6-portaisella asteikolla 0 tarkoittaa normaalia toimintakykyä ja 5 kuolemaa.
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten kasvaimen infiltroivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death ligand 1)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (www.tlv.se)



STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean 30.1.2019 julkaisemaan arviointiraporttiin ja tiivistelmään¹. Muu taustamateriaali ja suosituksen valmisteluvaiheet on kuvattu Palkon valmistelumuistiiossa.

2. Suosituksen kohderyhmä

Tämä suositus koskee paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa durvalumabi-lääkkeellä aikuisilla, joiden kasvain ilmentää PD-L1 -ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt kemosaädehoidon jälkeen.

Suurin osa (noin 85-90 %) kaikista keuhkosityöivistä on ei-pienisoluisia. Levinneisyysasteen III (paikallisesti levinnyt) ei-pienisoluiset keuhkosityövät muodostavat heterogeenisen potilasjoukon. Primaarikasvaimen koko ja levinneisyys alueellisiin imusolmukkeisiin vaihtelee suuresti. Valtaosa näistä potilaista ei sovellu leikkaukseen ja ainoa hoitovaihtoehto on kemosaädehoito. Levinneisyysasteen IV syövässä voidaan todeta kaukoetäpesäkkeitä, joiden tunnistamista PET-kuvaus (position emission tomography) on parantanut.

Keuhkosityövän ennuste on yleisesti ottaen huono ja se on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Keuhkosityöpäpotilaiden ikävakiointu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

3. Arvioitava menetelmä

Durvalumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva vasta-aine, joka tunnistaa ja kiinnittyy monien syöpäsolujen pinnalla olevaan PD-L1 -proteiiniin (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1). PD-L1 vaikuttaa lamaamalla immuunisoluja, jotka muutoin hyökkäisivät syöpäsoluja vastaan. Kiinnittymällä PD-L1-proteiiniin ja estämällä sen vaikutuksia durvalumabi parantaa immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa näin sairauden etenemistä.

Durvalumabi on tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisilla, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosaädehoidon jälkeen. Fimean arvion mukaan suosituksen kohteena olevaan durvalumabi-hoitoon soveltuisi Suomessa noin 45 potilasta vuodessa. Se on alle 2 % uusista keuhkosityöpätapauksista.

4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

¹ <https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+1+2019+Durvalumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa+kemos%C3%A4dehoidon+j%C3%A4lkeen.pdf/71f36e9e-2cda-26d7-b51f-366dae60f915> ja https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tiivistelm%C3%A4+arvioinnista_DURVALUMABI+EI-PIENISOLUISEN+KEUHKOSY%C3%96V%C3%84N+HOIDOSSA+KEMOS%C3%84DEHOIDON+J%C3%84LKEEN.pdf/5bc4dbd3-634a-054a-aeb8-3b7ee5456dde



STM038:00/2017

Nykykäytännössä vaihtoehto durvalumabi-hoidolle on kemosädehoidon jälkeinen seuranta. Durvalumabia tutkittaessa vertailuhoitona on käytetty lumelääkehoitoa.

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

Näyttö durvalumabin vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu yhteen satunnaistettuun faasin III PACIFIC-tutkimukseen, jossa 713 potilasta sai durvalumabia tai lumetta kemosädehoidon jälkeen. Satunnaistaminen tehtiin 2:1 suhteessa huomioiden ikä, sukupuoli ja tupakointihistoria. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe perustuu kyseisen tutkimuksen PD-L1 -positiivisten kasvainten alaryhmäanalyysiin (durvalumabiryhmässä N=212 ja lumeryhmässä N=91).

PACIFIC-tutkimuksen toisen välianalyysin (seuranta-ajan mediaani 25,2 kk, vaihteluväli 0,2-42,1 kk) perusteella durvalumabi-hoito pidentää elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS eli progression free survival) potilailla, joiden kasvaimen PD-L1-pitoisuus oli ≥ 1 % (17,2 kk vs 5,6 kk, Fimean arviointiraportin taulukko 5, sivu 18). Tutkimuksesta saatiin lisäksi näyttöä siitä, että taudin etenemisen viivästyminen johtaa myös kokonaisesossaoloajan (OS eli overall survival) pidentymiseen (Fimean raportin kuvio 4, sivu 16-17). Kun potilaita oli seurattu keskimäärin 25,2 kuukautta oli niistä potilaista, joilla PD-L1 pitoisuus oli ≥ 1 %, durvalumabiryhmässä (N=212) elossa 67 % ja lumeryhmässä (N=91) 50,5 %. Tutkimus on kuitenkin vielä kesken, eikä pitkän aikavälin vaikutuksia elossaoloaikaan tiedetä tarkasti.

Lähtötilanteessa tai tutkimuksen aikana (48 viikkoa) ei havaittu durvalumabi- ja lumeryhmien välillä eroja potilaiden ilmoittamissa oireissa, toimintakyvyssä tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa. Hoitoon liittyvä vakava hättäväikutus esiintyi durvalumabiryhmässä 9,9 %:lla ja lumeryhmässä 3,4 %:lla ja kuolemaan johtavia durvalumabiryhmässä 1,5 %:lla ja lumeryhmässä 1,3 %:lla. (Fimean arviointiraportti taulukko 8, sivu 22). Durvalumabi-ryhmässä hoidon annostusta jouduttiin myös useammin viivästyttämään haitoista johtuen.

Yhteenvetona Palko toteaa, että kemosädehoidon jälkeen annettava durvalumabi parantaa sekä tilastollisesti että kliinisesti merkittävästi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä. Durvalumabi-hoitoon liittyy kuitenkin vakavia ja henkeäuhkaavia haittoja. Haittaprofiili viittaa siihen, että potilaan yleiskunnon ja suorituskyvyn tulee olla kohtalaisen hyvä kemosädehoitoa ja durvalumabia yhdistettäessä. Tutkimukseen osallistuneilta edellytettiin hyvää yleiskuntoa (ECOG suorituskyky 0 tai 1). Hoidon kohdentaminen myyntiluvan mukaisesti edellyttää PD-L1 pitoisuuden testausta, mikä asettaa lisävaatimuksia kudospäytteen laadulle.

6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Fimean arvion mukaan durvalumabin lisääminen kemosädehoitoon aiheuttaa keskimäärin 87 000 euron lisäkustannukset potilasta kohden (hoitoaikana 8 kuukautta, potilaan paino 73 kg). Kustannuksiin vaikuttavat hoitoaika (enintään 12 kuukautta) ja potilaan paino. Kustannus on laskettu durvalumabin verottomalla tukkumyyntihinnalla, eikä arviossa ole huomioitu mahdollisia alennuksia. Fimean arviointiraportin kuviossa 11 sivulla 27 on havainnollistettu, miten alennusprosentti ja hoidon kesto vaikuttavat potilaskohtaiseen kustannukseen.



STM038:00/2017

Lääkehoidon budjettivaikutus on 3,9 miljoonaa euroa vuodessa, jos 45 potilasta vuosittain saa durvalumabi-hoitoa. Hoidon kohderyhmän kokoon liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa hallitun käyttöönotton sopimukseen.

Fimean arviointiraportti ei sisällä kustannusvaikuttavuusanalyysiä. Ruotsin TLV:n arvion mukaan durvalumabin lisääminen kemosädehoitoon aiheuttaa keskimäärin noin 940 000 kruunun² lisäkustannukset potilasta kohden. Mallinnuksen perusteella durvalumabi-hoidolla saavutetaan 1,6 lisäelinvuotta ja 1,1 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on noin 850 000 kruunua³/QALY (laatupainotettu elinvuosi) verrattuna parhaaseen nykykäytäntöön listahinnoin arvioituna, kun tarkasteluaikana on koko elinaika. Koska durvalumabi-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä, kustannusvaikuttavuusanalyysissä ekstrapoloidaan PACIFIC-tutkimuksen tuloksia pidemmälle aikavälille. Tämä muun muassa aiheuttaa epävarmuutta analyysin tuloksiin ja heikentää analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

7. Johtopäätökset

Paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen kemosädehoidetun keuhkosityövän nykyhoito on seuranta. Ennuste keuhkosityövässä on keskimäärin heikko ja viiden vuoden elossaolo-osuus on noin 15 %. Durvalumabin on osoitettu olevan lumetta tehokkaampi sen ajan pidentämisessä, jonka potilaat elävät ilman sairauden etenemistä. PACIFIC-tutkimuksessa durvalumabia saaneet potilaat, joilla oli PD-L1 -positiivinen kasvain, elivät keskimäärin noin 18 kuukautta ennen kuin sairaus paheni. Lumehoitoa saaneilla tämä aika oli kuusi kuukautta. Ryhmien välinen ero oli siis noin vuosi. Alustavat tulokset osoittavat myös, että durvalumabia saaneet potilaat elivät pidempään kuin lumelääkettä saaneet. Kun potilaita oli seurattu keskimäärin kaksi vuotta, durvalumabi-hoitoa saaneista potilaista oli elossa noin 67 % ja lumehoitoa saaneista potilaista noin 50 %. Vasta pidempiaikainen seuranta osoittaa elossaolohyödyn suuruuden. Hoitoon liittyy kuitenkin merkittäviä haittavaikutuksia myös hyväkuntoisilla potilailla.

Hoidon oikea kohdentaminen edellyttää PD-L1 -pitoisuuden testausta, mikä asettaa lisävaatimuksia kudosnäytteen laadulle.

Palkon arvion mukaan on lääketieteellisesti perusteltua ottaa durvalumabi suomalaiseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa seuraavin rajoituksin: ECOG-suorituskyky on 0 tai 1, tauti ei ole edennyt kemosädehoidon aikana tai sen jälkeen, eikä potilas ole saanut aiemmin PD-1 tai PD-L1 -vasta-ainehoitoa. Hoito on syytä lopettaa, mikäli tauti etenee tai ilmaantuu vaikeita haittoja. Hoito voi jatkua enintään 12 kuukauden ajan. Rajaukset vastaavat PACIFIC-tutkimuksen kelpoisuuskeriteerejä ja valmisteyhteenvedon mukaista hoidon kestoa.

Durvalumabi -hoito on kallista: se aiheuttaa keskimäärin 87 000 € lisäkustannukset potilasta kohden. Fimean arvion mukaan suosituksen kohteena olevaan durvalumabi-hoitoon soveltuisi Suomessa noin 45 potilasta vuodessa ja hoidon toteutuksesta aiheutuu sairaaloille merkittäviä

² Noin 90 000 € (26.3.2019 kurssilla laskettuna)

³ Noin 81 000 € (26.3.2019 kurssilla laskettuna)



STM038:00/2017

lisäkustannuksia, budjetti vaikutus on noin 4 miljoonaa euroa. Durvalumabi-hoidon kustannusvaikuttavuutta ei ole arvioitu Suomessa, mutta Ruotsin TLV:n raportoimat tulokset viittaavaa siihen, että ilman hinnanalennusta durvalumabi-hoidon kustannukset ovat korkeat odotettuun terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuden nähden.

Julkisen terveydenhuollon tehtävänä on varmistaa, että käytettävissä olevat resurssit ohjataan oikeudenmukaisesti ja yhdenvertaisesti tuottamaan väestölle terveyshyötyä. Ainoastaan hypoteettisessa tilanteessa, jossa resurssit ovat rajattomat, voidaan palveluita tarjota pelkästään vaikuttavuusperusteisesti. Ruotsin TLV:n raportoimat tulokset viittaavat siihen, että ilman hinnanalennusta durvalumabi-hoidon kustannukset ovat korkeat odotettuun terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuden nähden. Tämän vuoksi suosituksen ehtona on, että lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta.

8. Palkon suosituslause

Palko katsoo, että durvalumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman, ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa aikuisilla, joiden kasvain ilmentää PD-L1-ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista, joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen ja joiden kunto on hyvä (ECOG 0 tai 1). Hoito on syytä lopettaa, jos sairaus etenee tai ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia. Hoidon kesto voi valmisteyhteenvetön mukaan olla korkeintaan 12 kuukautta. Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta.

9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Tällä hetkellä on käynnissä useita durvalumabi-tutkimuksia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Tulokset voivat tarkentaa durvalumabin optimaalista kohderyhmää sekä hoidon kestoja. Suosituksen mukaisen durvalumabi-hoidon kohdentamisen varmistaminen ja vaikutusten arvioiminen edellyttää tietoja hoidettujen potilaiden lukumääristä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja lopputuloksista.

Kroonisten kansansairauksien
sekundaaripreventio
-tarkennettu lähestymiskulma

PALKO 13.3.2019

ELO –jaosto / Sari Koskinen

Lähestymiskulman tarkentaminen

- Palko käsitteli asiaa viimeksi kokouksessaan 5.2.19 ja pyysi jaostoa miettimään miksi suositusta tehdään, mitä lisäarvoa se tuo

=> jaosto työsti kysymyksiä

MIKSI?

**MILLAISESSA
MUODOSSA**

**MILLÄ
EDELLYTYKSILLÄ?**

TAUSTA 1 Miksi?- vastauksia

- Liikkumattomuus ja vähäinen liikunta on haitallista; liikunta on keskeinen osa sairauksien ehkäisyä ja hoitoa; liikunta on liian vähäistä
- Epäterveellinen ravitsemus lisää riskiä sairastua (diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, tietyt syöpäsairaudet), huonontaa elämänlaatua, lisää ennenaikaisen kuoleman riskiä. Terveellinen ravitsemus on keskeinen osa sairauksien ehkäisyä ja hoitoa .Ravitsemussuosituksset olemassa.
- Huono suuhygienia altistaa hampaiden reikiintymiselle ja tukikudossairauksille- Nämä lisäävät riskiä sairastua (diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, tietyt syöpäsairaudet), huonontavat elämänlaatua ja voivat lisätä ennenaikaisen kuoleman riskiä. Hyvä suuhygienia osa sairauksien ehkäisyä ja hoitoa . Käypä hoito suositukset. Kariuksen hallinta ja parodontiitti.

TAUSTA 2

Miksi? - vastauksia

- Vaikuttavalla preventiolla voidaan saavuttaa kustannussäästöjä. Ei ole selkeää käsitystä erilaisten menetelmien hyödyllisyydestä
- Tieto resursseista ja työnjaon mahdollisuudesta kunta vs. maakunta
- Unettomuus voi olla oire
- Tavallisen unettomuuden hoidossa tarvitaan käyttäytymistieteellistä osaamista

EDELLYTYKSET 1: Mitä tarvitaan vaikuttavaksi toteuttamiseksi? Millä merkitystä? - vastauksia

- Käytäntöön soveltuvia keinoja ja toimintamalleja liikuntaan aktivoimiseksi
- Tietoa vaikuttavista menetelmistä ja mahdollisuudesta soveltaa niitä kunnan/maakunnan resursseilla ja sopia työnjaosta
- Käytäntöön soveltuvia keinoja ja toimintamalleja, miten ravitsemusohjausta annetaan vaikuttavasti. Huomioiden sekä primaari- (terveysriski) että sekundaaripreventio (jo todettu sairaus)
- Riittävän käytännön läheisellä, helposti sovellettavalla, realistisella ja yksinkertaisella; suositellut keinot, menetelmät ja toimintamallit on todettu vaikuttaviksi.
- Sellaisella, joka määrittää ne ravitsemusohjauksen vaikuttavat menetelmät ja toimintamallit, jotka kuuluvat järjestäjän määrittämään palveluvalikoimaan

EDELLYTYKSET 2: Mitä tarvitaan vaikuttavaksi toteuttamiseksi? Millä merkitystä? - vastauksia

- Käytäntöön soveltuvia keinoja ja toimintamalleja, miten neuvontaa annetaan vaikuttavasti. Huomioiden sekä primaari- (terveysriski) että sekundaaripreventio (jo todettu sairaus)
- Riittävän käytännön läheisellä, helposti sovellettavalla, realistisella ja yksinkertaisella; suositellut keinot, menetelmät ja toimintamallit on todettu vaikuttaviksi.
- Sellaisella, joka määrittää ne neuvonnan vaikuttavat menetelmät ja toimintamallit, jotka kuuluvat järjestäjän määrittämään palveluvalikoimaan
- Realistinen, arkeen integroitavissa
- Systemaattista soveltamista
- Täytyy olla mitattavaa ja seurattavaa

EDELLYTYKSET PÄHKINÄNKUORESSA:

Mitä tarvitaan vaikuttavaksi toteuttamiseksi? Millä merkitystä?

- Että menetelmät, keinot ja toimintamallit ovat:
 - helposti käytäntöön sovellettavia
 - realistisia
 - yksinkertaisia
 - ovat hyödynnettävissä kunnan/maakunnan resursseilla
 - auttavat sopimaan työnjaosta
 - systemaattisesti sovellettavissa
- Tarvitaan tietoa vaikuttavista menetelmistä, keinoista ja toimintamalleista
- Merkitystä on sellaisilla suosituksilla, jotka määrittävät järjestäjän palveluvalikoimaan kuuluvat vaikuttavat menetelmät ja toimintamallit
- Menetelmien täytyy olla mitattavia ja seurattavia

MUODOT

Millaisia suositusten pitäisi olla? - VASTAUKSIA

- Juuri vaikuttavien keinojen toteuttamiseksi olevat toimintamallit, jotka toimivat osana normaalia käytäntöä (kuten vastaanottotyötä), toimivat ammattien väliset yhteistyömuodot.
- Kerrotaan vaikuttavat menetelmät ja toimintamallit, joilla ihmiset itse saadaan arvioimaan omaa riskikäyttäytymistään ja sen muuttamisen tarpeita sekä reagoimaan tarpeeseensa (motivaation herättäminen, aktivointi)
- Selkeästi ja toimintaympäristöön soveltuvasti. Taulukkomaiseen muotoon mallia Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor.
- Konkreettisilla ohjeilla, joiden mukaan voi toimia käytännössä.
- Selkeä tieto vaikuttavista menetelmistä ja ohjeet niiden toteuttamisesta käytännössä.

MUODOT

Mitä puuttuu? - VASTAUKSIA

- Kompakti luettelo vaikuttavista menetelmistä ja toimintamalleista (yksilöohjaus, ryhmäohjaus, puhelin- ja verkko-ohjaus)
- Tieto EI-vaikuttavista menetelmistä, siis niistä, joihin turha pistää resursseja -> pois palveluvalikoimasta

MUODOT

Miten tuetaan? - VASTAUKSIA

Tuodaan taustamuistiossa esiin, että henkilön sisältöosaamisen on oltava riittävän laajaa ja vuorovaikutuksen oltava kohdallaan.

Muodot Pähkinänkuoressa

- ⇒ konkretia, sovellettavuus käytäntöön
- ⇒ tieto vaikuttavista menetelmistä ja toimintamalleista
- ⇒ selkeä ja helposti hyödynnettävä esitystapa
- ⇒ Tietoa kompaktissa muodossa vaikuttavista menetelmistä
- ⇒ Tietoa EI-vaikuttavista menetelmistä

Yhteenvedo - Mitä tehdään?

Suosituksista tulee ilmetä:

- Vaikuttavat menetelmät ja toimintamallit, jotka ovat:
 - helposti ja systemaattisesti käytäntöön sovellettavia
 - realistisia
 - yksinkertaisia
 - hyödynnettävissä kunnan/maakunnan resursseilla

Suositus tulee laatia sellaiseen muotoon, että:

- Sen esitystapa on selkeä ja helposti hyödynnettävä
- Tietoa vaikuttavista menetelmistä on kompaktissa muodossa

Pohdittava myös:

- mitä tehdään EI-vaikuttavien menetelmien huomioimisen kanssa
- Miten laajasti menetelmät kohdennetaan eri kohderyhmille, esim. iän mukaan tai erityisryhmän mukaan

Riskikäyttäytymisen muodot, joita suositustyössä tarkastellaan ovat:

- epäterveellinen ravitsemus
- vähäinen liikunta
- huono suuhygienia
- tupakointi
- huono unihygienia

Ehdota_aihetta

Respondent:

-

Response on:

14.02.2019, 12:42 - 14.02.2019, 12:53

1. AIHEEN EHDOTTAJAN TIEDOT	<table border="1"><tr><td>Nimi</td><td>Jaakko Antonen</td></tr><tr><td>Sähköpostiosoite</td><td>jaakko.antonen@pshp.fi</td></tr><tr><td>Taustaorganisaatio</td><td>PSHP</td></tr></table>	Nimi	Jaakko Antonen	Sähköpostiosoite	jaakko.antonen@pshp.fi	Taustaorganisaatio	PSHP
Nimi	Jaakko Antonen						
Sähköpostiosoite	jaakko.antonen@pshp.fi						
Taustaorganisaatio	PSHP						
2. Lupa henkilötietojen käsittelyyn	Yhteystietoni saa välittää mahdollisen arvioinnin tai suosituksen tekijälle (Duodecim, Fimea, Hotus, PALKO, FinCCHTAn arviointiverkosto)						
3. Arvioitava terveysongelma tai terveydenhuollon menetelmä (esim. lääkehoito, toimenpide, tutkimus)	Uniapnea-potilaiden ylipainelaitehoito						
4. Missä potilasryhmässä terveysongelmaa tai menetelmää tulisi arvioida?	Potilailla, joilla on diagnosoitu uniapnea.						
5. Mitä arvioinnissa pitäisi mielestäsi ottaa huomioon?	Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus Kustannukset						
6. Milloin arvioinnin tai suosituksen tulisi olla valmiina? Miksi?	Aihe on koko ajan yhä ajankohtaisempi, ei mitään ehdotonta aikarajaa.						
7. Mitä arviointeja tai suosituksia aiheesta on jo tehty tai on tekeillä?	Käypä Hoito -suositus on laadittu, 2017.						
8. Muita kommentteja	Olen sivusta seurannut diagnostiikan ja hoidon tarpeen suorastaan räjähdysmäistä lisääntymistä. Kansainvälisissä katsauksissa ylipainelaitehoidon asema ei mielestäni ole lainkaan niin selvä kuin kotimainen suositus antaa ymmärtää. Kyseinen hoito sitoo merkittävästi terveydenhuollon voimavaroja ja aiheuttaa kustannuksia. Onko hoito aidosti vaikuttavaa ja/tai kustannusvaikuttavaa? Voisiko tehostetulla muulla hoidolla (ylipaino ensisijaisesti) olla parempi ja kattavampi vaikuttavuus?						
9. Ehdotusta tarkentavat liitetiedostot							



PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON TOIMINTASUUNNITELMA 2019

Lyhyesti Palkosta

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston (Palko) tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan. Palveluvalikoimaa sovelletaan sekä julkisesti järjestetyssä terveydenhuollossa että yksityisessä terveydenhuollossa, jonka kustannuksia korvataan sairausvakuutuksesta. Palveluvalikoiman määrittelyn tavoitteena on varmistaa, että julkisesti rahoitettavat terveystalvet ovat vaikuttavia, turvallisia ja kustannuksiltaan hyväksyttäviä.

Palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on myös päättää valikoiman määrittelyn perusteista, antaa lausuntoja palveluvalikoiman soveltamisesta sekä osallistua kotimaiseen ja kansainväliseen keskusteluun terveydenhuoltopalvelujen sisällöstä.

Neuvosto toimii sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä ja sen toiminta käynnistyi vuonna 2014. Nykyisen neuvoston toimikausi on 1.7.2017-30.6.2020. Puheenjohtajana toimivan sosiaali- ja terveysministeriön kansliapäällikön lisäksi neuvostossa on enintään 15 jäsentä ja heillä on henkilökohtaiset varajäsenet. Asioiden valmistelua varten neuvosto voi asettaa jaostoja. Lisäksi neuvostolla on pysyvien asiantuntijoiden verkosto, jota se voi täydentää tarpeen mukaan. Neuvoston käytännön toiminnasta vastaa sihteeristö.

Palkon toimintaympäristö 2019

Palko toimii osana STM:n ohjausosastoa ja sen ohjausyksikköä. Erityisesti seuraavilla vuonna 2019 käynnissä olevilla toiminnoilla sekä ilmiöillä on selkeä yhdyspinta Palkon toimintaan ja ne edellyttävät sihteeristöltä eriasteista työpanosta ja toimintojen kehittämisen seuranta.

- SOTE-uudistuksen valmistelu ja toimeenpano jatkuu.
- Terveydenhuollon tietorakenteiden kokonaisuudistus on käynnistynyt ja toissijaisen tiedonkäytön mahdollisuudet vaikuttavuuden arvioinnissa selkeytyvät.
- Yksilöllisen lääketieteen rooli vahvistuu.
- Kansalliset osaamiskeskittymät – syöpäkeskus, neurokeskus, biopankki – parantavat uusien hoitomahdollisuuksien tutkimusta ja koordinoitua käyttöönottoa.
- Terveydenhuollon menetelmien arviointiyksikkö FinCCHTA Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin koordinoimana on käynnistynyt ja yhteistyön muodot selkeytyvät.
- Harvinaissairauksien kansallisen ohjelman toimeenpanoa tarkistetaan. Eurooppalaisten harvinaissairauksien osaamiskeskusten (ERN) toimintaa suunnitellaan uudistettavaksi EU-komission toimesta.
- Tarve sosiaalihuollon menetelmien arviointiin kasvaa.
- Suomen EU puheenjohtajakausi tuo Suomelle erillistehtäviä, joista Palkon kannalta tärkein on yhteiseurooppalaista HTA-arviointia koskevan yhteisölainsäädännön kehittäminen.

Keskeiset tavoitteet ja tehtävät vuodelle 2019

- annetaan suosituksia palveluvalikoiman sisällöstä ja lausuntoja palveluvalikoiman soveltamisesta.



- jatketaan terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittelyn periaatteiden, toimintaperusteiden ja prosessien tarkentamista; uutena asiana kehitetään seulontojen arviointiin sovellettavia periaatteita sekä selvitetään uuden säteilylain 111 §:n velvoitteita Palkon toiminnan suhteen
- osallistutaan SOTE-uudistuksen toimeenpanoon
- osallistutaan palveluvalikoiman vaikuttavuuden arvioinnin mahdollistavaan tietoarkkitehtuurin kehittämiseen
- viestitään hyvien hoitokäytäntöjen ja suositusten käyttöönoton velvoitteesta potilaslähtöisen ja vaikuttavan terveydenhuollon toiminnan edistämiseksi
- arvioidaan, miten Palkon suositusten käyttöönoton seuranta mahdollistuu

Sisällölliset painopisteet ovat: erityisen kalliit, vähäiseen tutkimusnäyttöön perustuvat uudet lääkkeet, vaikuttavan sekundaariprevention menetelmät, riippuvuuden hoitomenetelmät, sukupuoli-identiteetin variaatioihin liittyvän dysforian lääketieteelliset hoidot, selkäkirurgian hoitoprosessi sekä harvinaisen SCID-sairauden seulonta.

Kokoukset 2019

Palveluvalikoimaneuvosto kokoontuu 8-9 kertaa.

Kokouksissa valitaan valmisteluun otettavat aiheet sekä päätetään annettavista suosituksista ja muista kannanotoista. Arvioitavat lääkevalmisteet sovitaan yhdessä Fimean ja FinCCHTAn kanssa. Suositusten lisäksi kokouksissa käsitellään myös annettavat lausunnot ja päätetään palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista, prosesseista ja neuvoston toimintaperiaatteista. Palveluvalikoimaneuvoston sihteeristö hankkii tarvittavat selvitykset ja asiantuntijalausunnot ja valmistelelee asiat kokouksikäsitteilyä varten neuvoston jaostojen (ks. kohta Jaostot) kanssa.

Jaostot

Suosituksia valmistelevien jaostojen tehtävänä on kartoittaa, tunnistaa ja ehdottaa uusia aiheita neuvoston käsiteltäväksi sekä valmistella neuvoston käsittelyyn valittuja aiheita sihteeristön kanssa. Vuonna 2019 Palkossa toimivat seuraavat jaostot:

- *Tuki- ja liikuntaelinsairauksien jaosto*
- *Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto*
- *Lääkejaosto*
- *Elintapaohjauksen ja omahoidon tuen jaosto*
- *Seksuaaliterveyden jaosto*
- *Seulontajaosto:SCID*

Lisäksi Palkossa toimii *Puheenjohtajien jaosto*, joka valmistelelee prosessien kuvaukset ja toimintaperiaatteet sekä niiden muutokset neuvostossa käsiteltäviksi ja hyväksyttäväiksi. Puheenjohtajien jaosto yhdenmukaistaa ja kehittää jaostojen toimintatapoja sekä edistää suositusten tunnettuutta ja vaikuttavuutta.

Jaostojen kokoonpanot on julkaistu neuvoston kotisivuilla.



Vuonna 2019 hyväksyttävät ja valmistelussa olevat suositukset

Palko on hyväksynyt vuonna 2015 yhden, vuonna 2016 kaksi, vuonna 2017 yhden ja vuonna 2018 11 suositusta.

Vuoden 2019 aikana valmistellaan seuraavia suosituksia

Tuki- ja liikuntaelinsairauksien jaosto

- Lanneselän välilevyn pullistuman hoito ja kuntoutus
- Lanneselän selkäydinkanavan ahtauman kirurginen hoito ja kuntoutus
- Lanneselän instabiliteetin (epävakaas) kirurginen hoito ja kuntoutus

Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto

- Intensiivisen hoidon ja kuntoutuksen menetelmät riippuvuuksien hoidossa
- Mahdollisesti yksi yksittäistä toimenpidettä käsittelevä suositus

Lääkejaosto

- Pertutumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa
- Nivolumabi, atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkasyövän hoidossa (erillinen suositus kustakin lääkkeestä)
- Tisagenlekleuseeli-hoito akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa
- CAR-T -hoito B-solulymfooman hoidossa 2 kpl
- Lisäksi voidaan aloittaa 4-5 lääkkeen suositusvalmistelu sen mukaan, kun lääkkeet saavat myyntiluvan ja Fimea julkaisee arviointiraportin.

Elintapaohjauksen ja omahoidon tuen jaosto

- Sekundaaripreventio kansansairauksien hoidossa (työnimi)

Seulontajaosto: SCID

- Vaikean kombinoidun immuunipuutoksen seulonta

Seksuaaliterveyden jaosto

- Lääketieteelliset hoitomenetelmät sukupuoli-identiteetin variaatioihin liittyvän dysforian hoidossa

Puheenjohtajien jaosto

- Ei valmistelee varsinaisia suosituksia, mutta valmistelee Palkon käsikirjan suositusten ja lausuntojen antamisen periaatteista ja laatimisen prosesseista

Osassa suosituksia valmistelu on aloitettu vuonna 2018 ja osassa valmistelu mahdollisesti jatkuu vuoden 2020 puolelle. Kaikkiaan vuonna 2019 hyväksytään 14-16 suositusta. Suositukset ovat laajuudeltaan, työmäärältään ja vaikutuksiltaan hyvin erilaisia. Osa suosituksista koskee yksittäisiä hoitomenetelmiä (lääkkeet), osa hoitoprosessia (selkäkirurgia), osa laajempaa kokonaisuutta (sekundaaripreventio, riippuvuuden hoito, sukupuoli-identiteetin variaatio) ja yksi uutena arviointiaiheena seulontaprosessia.

Asiantuntijaverkosto



Palveluvalikoiman määrittelyyn osallistuvien asiantuntijoiden verkostoa täydennetään tarvittaessa neuvoston jäljellä olevan toimikauden ajaksi. Tarve määräytyy neuvoston käsittelyyn tulevien aiheiden ja perustettujen jaostojen toiminnan mukaan. Asiantuntijoiden luettelo on nähtävillä palveluvalikoimaneuvoston kotisivuilla.

Seminaarit ja sidosryhmätapaamiset

Palveluvalikoimaneuvoston sihteeristö edustaa STM:ää Terveysfoorumi 2019 suunnittelussa ja toteutuksessa. Seminaari järjestetään 8.10.2019 ja sen teemana on ylidiagnostiikka. Palveluvalikoimaneuvoston sihteeristö osallistuu 23.5. pidettävän Käypä Hoito 25v. -juhlaseminaarin suunnitteluun.

Neuvosto järjestää kutsuseminaarin 12.6.2019 sekä sidosryhmätapaamisia tarpeen mukaan.

Viestintä ja vaikuttaminen

Palveluvalikoimaneuvoston suositukset, lausunnot ja muut kannanotot perusteluineen julkaistaan kotisivuilla www.palveluvalikoima.fi. Ennen suositusten lopullista hyväksymistä suositusluonnos julkaistaan www.otakantaa.fi -sivustolla julkista kommentointia varten.

Viestintä- ja vaikuttamissuunnitelma päivitetään vuoden 2019 aikana.

Säädösvalmistelun tukeminen

Sihteeristö osallistuu virkamiestyönä tehtyyn selvitykseen, joka koskee lääkehoitoon ja lääkkeiden jakeluun liittyviä muutostarpeita rationaalisen lääkehoidon tavoitteiden toimeenpanon mahdollistamiseksi. Sihteeristö osallistuu harvinaissairaiden ohjelman toimeenpanon suunnittelutyöhön sekä jatkaa osallistumista SOTE-uudistuksen valmisteluun.

Vuoden 2019 aikana tulee arvioitavaksi myös tarve muuttaa palveluvalikoimaa ja neuvostoa koskevia säännöksiä.

Muu toiminta

Palveluvalikoimaneuvosto osallistuu asiantuntijana Suomen julkisesti rahoitetusta terveydenhuollon palveluvalikoimasta käytävään keskusteluun ja seuraa muiden EU-maiden toimintaa palveluvalikoimiensa määrittelyssä.

Neuvoston sihteeristö varautuu osallistumaan kesällä Kölnissä järjestettävään HTAi -konferenssiin terveydenhuollon menetelmien arvioinnin menetelmäkehittämisen seuraamiseksi erityisesti yksilöllistetyn lääketieteellisen hoidon vaikuttavuusarvioinnin näkökulmasta.

Pääsihteeri Ilona Autti-Rämö toimii jäsenenä Suomalainen lääkärisseura Duodecimien verkostovaliokunnassa ja ETENESSÄ. Pääsihteeri toimii SOTE-kokonaisarkkitehtuurin yksilöllistetyn lääketieteen sekä lääkehoidon tiedonhallinnan työryhmissä. Pääsihteeri osallistuu asiantuntijana Lääkäriliiton medikalisaatio-työryhmän toimintaan sekä Kela-Lääkäriliitto-Fimea-FinCCHTA -yhteistyönä tehtävään Lääkkeen määräämiskäytäntöä koskevan tutkimuksen ohjausryhmän toimintaan.



Erityisasiantuntija Reima Palonen toimii Harvinaissairaudet-työryhmässä sekä Lääkkeiden hintalautakunnan (Hila) varapuheenjohtajana, pääsihteeri on Hilassa varajäsen.

Erityisasiantuntija Sari Koskinen osallistuu rajat ylittävän terveydenhuollon yhteyspisteen yhteistyöryhmään, joka koordinoi rajat ylittävään terveydenhuoltoon liittyvää viestintää ja tietojenvaihtoa sekä asiantuntijana rajat ylittävän terveydenhuollon neuvottelukuntaan, jonka tehtävänä on seurata rajat ylittävää terveydenhuoltoa koskevan lainsäädännön soveltamista.

Sihteeristö selvittää kansainväliseen hoitosuositusverkostoon (Guidelines international network eli GIN) liittymisen hyötyjä Palkon toiminnan kannalta.

Suomen EU-puheenjohtajan kauteen liittyen sihteeristö osallistuu terveysteknologian arviointia koskeva Euroopan komission asetusehdotuksen valmisteluun.

Talous

Neuvoston toimintamääräraha vuonna 2019 on 200 000 euroa. Merkittävimmät menoerät ovat neuvoston ja sen jaostojen kokouksiin liittyvät kustannukset sekä selvitysten hankinta neuvoston suositusten taustaksi.

Määräraha ei sisällä päätoimisen sihteeristön palkkauskustannuksia.

Neuvoston sihteeristö


Neuvoston sihteeristön päätehtävänä on yhdessä jaostojen kanssa huolehtia asioiden valmistelusta neuvoston päätettäväksi. Sihteeristön muodostavat pääsihteeri, kaksi erityisasiantuntijaa ja osa-aikainen projektisihteeri. Neuvostolla on vuoden 2019 aikana käytettävissä kaksi osa-aikaista asiantuntijasihteeriä, kumpikin toimii yhdessä jaostossa valmistelevana sihteerinä.

Toimintakertomus vuodelta 2018

Palveluvalikoimaneuvosto hyväksyy sihteeristön valmisteleman toimintakertomuksen huhtikuun 2019 loppuun mennessä.


**PALVELUVALIKOIMANEUVOSTO PALKON TALOUSARVIO 2019**

LKP-tili	LKP-tilikoodi	Määräraha 2018	Määräraha 2019
Palkkiot ja henkilöstösivukulut	4103	40 000	65 000
Aineett. hyödykkeet (ATK-ohj. ym.)	11		
Koneet ja laitteet	125-126		
Kalusteet	127		
Aineet, tarvikkeet ja tavarat	40		
Vuokrat	42		
Korjaus- ja kunnossapitopalv.	430		
Toimistopalvelut	432		
Henkilöstöpalvelut	433		
Puhtaanapito- ja pesulapalvelut	434		
Muut palvelut	439	75 000	90 000
Matkakulut	450	45 000	45 000
Muut henkilöstölle maks. korv.	451		
Käyttöoikeusmaksut	452		
Vahinkovakuutusmaksut	453		
Muut kulut	490-510		
YHTEENSÄ		160 000	200 000



PALVELUVALIKOIMA
Tjänsteutbudet | Choices in health care

Aihe-ehdotus: Uniapnea- potilaiden ylipainelaitehoito



PALVELUVALIKOIMA
Tjänsteutbudet | Choices in health care

Pyyntö

- Aihe-ehdotus tullut FinCCHTAn kautta, esittäjänä Tays
- Interventio: Uniapnea-potilaiden ylipainelaitehoito
- Potilaat: Potilaat, joilla on diagnosoitu uniapnea
- Selvitettävä asia: Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus. Kustannukset
- Syy: Diagnostiikan ja hoidon tarve räjähdysmäisesti lisääntynyt. Kansainvälisissä katsauksissa ylipainelaitehoidon asema ei mielestäni ole lainkaan niin selvä kuin kotimainen suositus antaa ymmärtää. Kyseinen hoito sitoo merkittävästi terveydenhuollon voimavaroja ja aiheuttaa kustannuksia. Onko hoito vaikuttavaa ja/tai kustannusvaikuttavaa? Voisiko tehostetulla muulla hoidolla (ylipaino ensisijaisesti) olla parempi ja kattavampi vaikuttavuus?

26.4.2019 2



PALVELUVALIKOIMA

Tjänsteutbudet | Choices in health care

KH-suositus: obstruktiivinen uniapnea aikuisilla, päivitetty 15.6.2017

- <https://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50088.pdf>
- Vähintään 4% miehistä ja 2% naisista oireinen uniapnea
- Keski-ikäisistä miehistä 17% ja naisista 9%:lla keskivaikea tai vaikea uniapnea
- Hoitamaton vaikea uniapnea: sydän ja verisuonitauteihin kuolemissen riski 3-6x
- Lievä ja keskivaikea hoitamaton uniapnea (AHI<30) ei lisää kuolleisuutta

26.4.2019

3



PALVELUVALIKOIMA

Tjänsteutbudet | Choices in health care

Obstruktiiviselle uniapnealle altistaa

- *2/3 lihavia tai liikapainoisia: BMI yli 40->50%*
- *Bentsot ja alkoholi ennen nukkumaan menoa, tupakointi*
- Miesten riski kaksinkertainen
- Kasvosuhteiden ja purennan poikkeavuudet normaalipainoisilla. Myös mm. lapsuusiän reuma, akromegalia
- Raskaus
- Munasarjojen monirakkulatauti
- Hypotyreoosi

26.4.2019

4



PALVELUVALIKOIMA
Tjänstebudet | Choices in health care

Liitännäissairaudet ja uniapnea

- Sydän ja verisuonitaudit: uniapnea 2-3kertaa enemmän
- Astma, huonontaako hoitotasapainoa?
- Lisääkö DM2 riskiä?
- Psykiatrinen sairaus, hoitoon vastaamattomuuden taustalla?
 - Masennus –seuraus?
- Eli paljon erilaisia yhteyksiä ehdotettu....

26.4.2019

5




PALVELUVALIKOIMA
Tjänstebudet | Choices in health care

Diagnostiikka ja suosituksen ongelmakohdat


- Anamneesi, kliininen tutkimus ja uni- tai yöpolygrafia laboratoriossa tai kotirekisteröintinä
- Suuren todennäköisyyden unipneapotilailla hoitokeilu voidaan tehdä ilman yöpolygrafiaa kunhan otetaan huomioon alueellisen hoitoketjun ohjeistus
 - Poissuljettava lihavuuteen liittyvä hypoventilaatio
- Jos yöpolygrafiattutkimuksen löydös on lievä tai normaali, vaikka kliinisesti arvioituna potilaalla vaikuttaa olevan uniapnea, tutkimus pitää uusua tai tehdään hoitokeilu CPAP laitteella

26.4.2019

6

 PALVELUVALIKOIMA
Tjänstebudet | Choices in health care

	Oire: uneliaisuus	Happikyllästeisyys (%)	Apnea-hypopnea-indeksi
Lievä	Vain paikallaan ollessa, ei päivittäin, vain vähäistä haittaa	SaO2 km ≥ 90 ja minimi ≥ 85	5-15
Keskivaikea	Päivittäistä kun aktiivisuus vähäistä ja tilanne vaatii kohtalaista keskittymistä (kokous, elokuvien katselu, autolla ajo)	SaO2 km < 90 ja minimi ≥ 70	16-30
Vaikea	Päivittäin tehtävissä, jotka vaativat aktiivisuutta tai keskittymistä (keskustelu, syöminen, autolla ajo, kävely), huomattavaa haittaa sosiaalisessa elämässä ja työssä	SaO2 km < 90 ja minimi < 70	> 30

 PALVELUVALIKOIMA
Tjänstebudet | Choices in health care

CPAP suositus

- CPAP hoito on *ensisijainen hoito* erityisesti keskivaikeista tai vaikeista *oireista* kärsivillä ja niillä, joilla AHI on yli 15/h
- Vaikutukset:
 - Parantane.. näyttää olevan...paino nousee lievästi...saattaa estää...saattaa lieventää...estänee...pienentänee..saattaa vähentää...saattaa parantaa...voi lieventää...saattaa lieventää
- Huolellinen ohjaus on välttämätöntä hoidon onnistumiseksi. Käyttäytymisterapiaan perustuva/tehostettu potilasopetus. Hoitoon sitoutuu n 50%-84%
- CPAP laite maskeineen ja huoltoineen on potilaalle ilmainen
- Kustannustehokasta tavanomaiseen (mitä se on?) muuhun hoitoon tai lumehoitoon verrattuna

26.4.2019 8



PALVELUVALIKOIMA

Tjänstebudet | Choices in health care

Elintapoja koskevat suositukset

- Laihdutus lieventää uniapnean vaikeutta ja insuliiniresistenssiä
- Säännöllinen liikuntaharjoittelu ilmeisesti lieventää
- Unihygienia
- Asentohoito saattaa...
- Ei bentso, alkoholi, tupakka (näyttöä vaikuttavuudesta ei ilmoitettu)

26.4.2019

9



PALVELUVALIKOIMA

Tjänstebudet | Choices in health care

Yhteenveto

- Eikö ensisijainen hoito pitäisi olla elintapojen ohjaus toisin kuin KH suositus ohjaa?
- Mihin diagnoosi reaali maailmassa perustuu?
- Onko CPAP hoito kustannusvaikuttavaa?

26.4.2019

10



Vaihtoehdot

- Pyydetään KH suositusta päivittämään hoitosuositus
 - Mihin erityisesti kiinnitettävä huomiota?
- Otetaan Palkossa työn alle
 - Resurssit?