

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 26/2023 toimikausi 2020-2023

Aika	4.5.2023 klo 10.00-15.06
Paikka	VM Nh Jakovara, Mariankatu 9 Hki
Osallistujat	Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja (poissa)

Jäsenet

Juha Auvinen (etänä)
Teppo Heikkilä (etänä, k. 3-13)
Tapani Hämäläinen, pj. (läsnä)
Sirkku Jyrkkiö (etänä)
Janne Leinonen, varapj. (etänä, k. 3-13)
Ismo Linnosmaa (poissa)
Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj. (etänä)
Heikki Lukkarinen (läsnä, k. 2-13)
Minna-Liisa Luoma (poissa)
Marja Pöllänen (etänä)
Sari Raassina (poissa)
Pii Rannanheimo (etänä, k. 1-2, 4-13)
Juhani Sand (poissa)
Valpuri Taulasalo (etänä)
Katri Vehviläinen-Julkunen (etänä)

Varajäsenet

Riitta Aejmelaeus (poissa)
Veli-Matti Ulander (poissa)
Vesa Jormanainen (etänä, k. 4-10)
Juha Korpelainen (poissa)
Kirsi Vainiemi (etänä)
Marina Kinnunen (poissa)
Jarmo J. Koski (etänä)
Niina Koivuviita (poissa)
Eeva Reissell (etänä, k. 1-5)
Nina Lindfors (poissa)
Tuula Kock (etänä, k. 1-6)
Kari Punnonen (poissa)
Sari Mäkinen (poissa)
Kirsti Tolonen (poissa)
Teuvo Antikainen (etänä)

Sihteeristö

Kati Koskinen, pääsihteeri (läsnä)
Ritva Bly, erityisasiantuntija (etänä)
Sari Koskinen, erityisasiantuntija (läsnä)
Reima Palonen, erityisasiantuntija (läsnä)
Leena Alanne, assistentti (läsnä)
Katariina Klintrup, Palkon sivutoiminen sihteeri (poissa)

Asiantuntijat

Ilona Autti-Rämö (läsnä)
Mika Gissler (poissa)
Jorma Komulainen (etänä)
Maija Miettinen (läsnä, k. 1-3)
Lauri Pelkonen (poissa)
Kari Tikkinen (poissa)
Susanne Uusitalo (etänä, k.1-3, 6-13)

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisten kokousten pöytäkirjat (liite 1a - b)

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus.

Merkittiin tiedoksi 15.3.2023 kokouksen ja 3.-5.4.2023 sähköpostikokouksen pöytäkirjat.

Merkittiin tiedoksi, että varapuheenjohtaja Tapani Hämäläinen toimi kokouksen puheenjohtajana.

2. Ei-kaupallisia sijaissynnytyksiä koskeva selvitys, Reima Palonen

Oikeusministeriö on julkaissut [selvityksen](#) ei-kaupallisen sijaissynnytysjärjestelyn sallimisesta. Selvitys on lausunnolla 30.5.2023 saakka. STM valmistelee lausuntoa asiasta ja on pyytänyt Palkolta näkemyksiä lausunnossa huomioitavista seikoista. Koska Palko ja Lite-jaosto on perehtynyt teemaan kohdan 3 asian valmistelun yhteydessä, otettiin asia keskusteltavaksi terveydenhuollon ja erityisesti etiikan näkökulmasta.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

Otakantaan tai lausuntopalvelu.fi –palveluun hyväksyttävät suositusluonnokset ja kriteerit

3. Hedelmöityshoidot ja muut lisääntymislääketieteen menetelmät – esiselvitys, Reima Palonen

Esiteltiin lisääntymisterveyden jaoston valmisteleman esiselvityksen luonnosta neuvostolle. Neuvoston aiemmasta päätöksestä poiketen jaosto esittää, että eettinen analyysi olisi liitteenä ja että muistioon otetaan ainoastaan sen tiivistelmä.

Esiselvitys koskee kaikkia lisääntymislääketieteen menetelmiä, vaikka pääpaino onkin hedelmöityshoidoissa. Palko ei ole aiemmin hyväksynyt menetelmäkohtaisista suosituksista erikseen tällaista yleisesitystä, mikä tulee huomioida myös viestinnässä.

Tässä kokouksessa esiteltiin esiselvityksen luvut 1 (johdanto), 2.1 (menetelmien kuvaukset), 2.3 (tilastotiedot), 4 (eettinen analyysi) ja 5 (tapaamiset ja selvitykset). Niistä käytiin keskustelu, mutta tekstit hyväksytään lopullisesti vasta seuraavassa kokouksessa, jolloin myös loput luvut esitellään.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

4. Panoraamaröntgen ennen nivelproteesin asentamista; kriteerit ja valmistelumuistio, Kati Koskinen, Ritva Bly, (liitteet 4 a-b)

Kuvantamistutkimusten jaosto on kokouksessaan 27.4.2023 saanut valmiiksi ehdotuksen oireettoman henkilön panoraamaröntgentutkimukseen pääsyn kriteereistä tulehduspesäkkeen varhaiseksi toteamiseksi tekonivelpotilailla.

Ehdotus kriteereiksi:

Tekonivelen asentaminen tai asennettu tekonivel eivät ole yksistään riittäviä perusteita panoraamaröntgentutkimuksen tekemiselle infektiofokuksen varhaiseksi toteamiseksi oireettomalta henkilöltä.

Panoraamaröntgentutkimus on oikeutettu infektiofokuksen varhaiseksi toteamiseksi tekonivelen asentamisen yhteydessä, kun panoraamaröntgentutkimus on tarpeen osana hammaslääkärin tekemää suun terveydentilan arviota.

Esitetään kriteerien ja lyhyiden perustelujen sekä valmistelumuistion luonnoksien hyväksymistä lausunnolle.

Päätös: Hyväksyttiin luonnokset kriteereistä perusteluineen ja valmistelumuistio, huomioiden kappaleeseen 1.1 ehdotetut korjaukset, lähetettäväksi lausunnolle Lausuntopalvelu.fi – palveluun.

5. Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa, Kati Koskinen (liite 5)

Suositus perustuu Fimean [arviointiraporttiin](#).

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

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

Hyväksyttävät suositukset ja kriteerit

6. Polatutsumabi – vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa, Kati Koskinen (liitteet 6 a-c)

Suositus perustuu Fimean [arviointiraporttiin](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi:ssä 16.12.2022-23.1.2023. Neuvosto keskusteli 15.3.2023 kokouksessa perusteellisesti lääkejaoston viimeistelemästä esityksestä,

erityisesti näytön asteen riittävydestä sekä post-hoc –analyysien merkityksestä suosituksen kokonaisuuden kannalta. Neuvosto käsitteli esitystä, ja päätti yksimielisesti palauttaa luonnoksen edelleen lääkejaoston jatkovalmisteluun.

Lääkejaosto on käsitellyt suositusluonnosta jatkovalmisteluohjeistuksen mukaan ja ehdottaa poissulkevan suosituksen hyväksymistä. Hoidolla todettiin olevan vaikutusta etenemismapaaseen elinaikaan (PFS), mutta ero nykyhoitoon on kliinisesti vaatimaton. Polatutsumabi-vedotiinihoidon ei ole osoitettu lisäävän elinaikaa. Lisäksi potilaskohtaiset kustannukset ja budjettivaikutus nykyhoitoon verrattuna ovat merkittävästi suuremmat.

Päätös: Hyväksyttiin palveluvalikoimasta poissulkeva suositus.

Muut asiat

7. Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto, Sari Koskinen

Katsaus jaoston kokouksessa käsitelyihin asioihin.

Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus -suositukseen on saatu viideltä vastaajalta otakantaa –kommentteja, joita jaosto on käsitellyt kokouksessaan. Kommenttien pohjalta jaosto tarkensi suosituksessa kognitiivisiin toimintoihin liittyvää kappaletta ja selvensi valmistelumuistiossa muutamien kohtien sanoitusta.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (tms) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tdcs) lääkeresistentin masennuksen hoidossa –suositusvalmistelussa tarvittavan tutkimusnäytön kokoamisesta on sovittu ja kustannusvaikuttavuusmallinnuksen tekeminen edistyy. Perustasoista eettistä analyysia on edistetty.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (tms) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tdcs) neuropaattisen kivun hoidossa -suositusvalmistelussa tarvittavan tutkimusnäytön kokoamisesta on keskusteltu.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

8. Puheenjohtajien jaosto, Reima Palonen

Katsaus pj-jaostossa käsitelyihin ajankohtaisiin asioihin.

- Keskusteltiin valtiontalouden tarkastusvirastolle annettavan, vuonna 2015 annettua kilpirauhasasiaa koskevan lausunnon sisällöstä Palkoa koskevilta osin
- Kerrottiin uuden Palkon nimittämisprosessin tilanteesta STM:ssä
- Ohjeistettiin toimikauden päätteeksi neuvoston ja jaostojen jäsenille tehtävän kyselyn sisällöstä
- Keskusteltiin eettisen arvioinnin kehittämistä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

9. Kuvantamistutkimusten jaosto, Ritva Bly

Katsaus jaoston kokouksessa käsiteltyihin asioihin.

- Kolme kriteeristöä on valmistelussa, joista yhdestä päätettiin tämän kokouksen kohdassa 4.
- Oireettoman henkilön sepelvaltimotaudin varhaiseksi löytämiseksi tehtävän tietokonetomografiatutkimuksen osalta on valmisteltu kirjallisuushaun kriteerejä asiantuntijoiden ja informaatikon kanssa.
- Hoidetun rintasyövän jälkeen oireettomalle henkilölle tehtävän mammografian oikeutuksen arvioimiseksi on sovittu rintasyöpäresidiivien ilmaantumista koskevasta rekisteritutkimuksesta Syöpärekisterin ja THL:n kanssa. Syöpärekisteri toimittaa tutkimustiedot 1.9. mennessä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

10. Lääkejaosto, Kati Koskinen

Katsaus jaoston kokouksessa käsiteltyihin asioihin.

Käytiin läpi valmistelussa olevat suositukset sekä Fimealta lähiaikoina tulossa olevat arviointiraportit.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

11. Plastiikkakirurgian jaosto, Kati Koskinen

Katsaus jaoston kokouksessa käsiteltyihin asioihin.

Suositusvalmistelu etenee, ja työ jatkuu seuraavan neuvoston toimikaudelle.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Ilmoitusasiat, Kati Koskinen

- ilmoittautuminen (sitova) 15.6.2023 Hanasaaren seminaariin, kokoukseen ja päivälliseen.
- Seuraava kokous
 - 15.6.2023 klo 9-11 (seminaari), kokous klo 12-16, jonka jälkeen päivällinen

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

13. Kokouksen päätös, 5 min. klo 15.06.

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.06.

Puheenjohtaja	Tapani Hämäläinen
Pääsihteeri	Kati Koskinen
Erityisasiantuntija	Sari Koskinen
Erityisasiantuntija	Reima Palonen

LIITTEET

Liite 1 a. Palkon 15.3.2023 kokouksen pöytäkirja
Liite 1 b. Palkon 3.-5.4.2023 sähköpostikokouksen pöytäkirja
Liite 4 a. Tekonivelpotilaan panoraamaröntgentutkimus; kriteerit, lausuntopalvelu.fi
Liite 4 b. Tekonivelpotilaan panoraamaröntgentutkimus; valmistelumuuisto, lausuntopalvelu.fi
Liite 6 a. Polatutsumabi – vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa suositus, palveluvalikoima.fi
Liite 6b. Polatutsumabi-vedotiini Otakantaa kommentit, palveluvalikoima.fi
Liite 6c. Polatutusumabi-vedotiini Roche Oy:n vastine
Liite 6d. Polatutsumabi-vedotiini vastineen liite: Janne Martikaisen lausunto

OHEISMATERIAALIT

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 24/15.3.2023 toimikausi 2020-2023

Aika	15.3.2023 klo 10.00-14.11
Paikka	VM Nh Jakovara, Mariankatu 9 Hki / Teams
Osallistujat	Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja (paikalla)

Jäsenet

Juha Auvinen (etänä k. 1-2, 7-15)
Teppo Heikkilä (etänä)
Tapani Hämäläinen, varapj. (poissa)
Sirkku Jyrkkiö (etänä)
Janne Leinonen, varapj. (etänä)
Ismo Linnosmaa (etänä k. 6-15)
Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj. (poissa)
Heikki Lukkarinen (paikalla)
Minna-Liisa Luoma (poissa)
Marja Pöllänen (etänä)
Sari Raassina (etänä k. 3-9)
Piia Rannanheimo (etänä)
Juhani Sand (poissa)
Valpuri Taulasalo (etänä k. 1-5, 12-15)
Katri Vehviläinen-Julkunen (poissa)

Varajäsenet

Riitta Aejmelaesus (poissa)
Veli-Matti Ulander (poissa)
Vesa Jormanainen (paikalla)
Juha Korpelainen (poissa)
Kirsi Vainiemi (etänä)
Marina Kinnunen (poissa)
Jarmo J. Koski (etänä)
Niina Koivuviita (poissa)
Eeva Reissell (etänä k. 1-5,12-15)
Nina Lindfors (poissa)
Tuula Kock (etänä k.1-5)
Kari Punnonen (poissa)
Sari Mäkinen (etänä k. 2-5)
Kirsti Tolonen (poissa)
Teuvo Antikainen (etänä)

Pysyvä sihteeristö

Kati Koskinen, pääsihteerä (paikalla)
Ritva Bly, erityisasiantuntija (paikalla)
Sari Koskinen, erityisasiantuntija (paikalla)
Reima Palonen, erityisasiantuntija (paikalla)
Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija (paikalla)
Leena Alanne, assistentti (paikalla)
Katariina Klintrup, Palkon sivutoiminen sihteerä (etänä k.1-2)

Asiantuntijat

Ilona Autti-Rämö (paikalla)
Mika Gissler (paikalla)
Jorma Komulainen (etänä k.2-15)
Maija Miettinen (paikalla)
Lauri Pelkonen (poissa)
Kari Tikkinen (poissa)
Susanne Uusitalo (paikalla)

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (2.2.2023, liite 1)

Päätösesitys: Todetaan kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus.

Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

Päätettiin, että asiakohta 6 käsitellään kohdan 7 jälkeen.

Hyväksyttävät suositukset ja kriteerit

2. Polatutsumabi – vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Linkki Fimean [arivointiraporttiin](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi:ssä 16.12.2022-23.1.2023. Sitä kautta saatiin kommentit potilasyhdistykseltä ja erikoislääkäriyhdistykseltä. Lisäksi myyntiluvan haltija lähetti vastineen.

Neuvosto keskusteli perusteellisesti lääkejaoston viimeistelemästä esityksestä, erityisesti näytön asteen riittävydestä sekä post-hoc –analyysien merkityksestä suosituksen kokonaisuuden kannalta.

Päätös: Suositusluonnos palautettiin yksimielisesti lääkejaostoon jatkovalmisteluun.

Otakantaan hyväksyttävät suositusluonnokset

Ei otakantaa.fi –palveluun vietäviä suosituksia.

Muut päätettävät asiat

3. STM:n lausuntopyyntö VTV:lle tehdyn kantelun johdosta (liitteet 3a-d), Reima Palonen

STM on pyytänyt Palkolta lausuntoa Valtiontalouden tarkastusvirastolle tehdyn kantelun johdosta. Kyse on Palkon vuonna 2015 hyväksymään kilpirauhasen vajaatoiminnan tutkimusta ja hoitoa koskevaan [lausuntoon](#) liittyvästä asiasta. Mm. eduskunnan oikeusasiamies on käsitellyt asiaa kahdesti, [22.12.2017](#) ja [30.11.2020](#).

Tarkastusvirasto on ilmoittanut (liite 3a) tutkivansa kantelukirjelmässä (liite 3b) mainittuja asioita kuten sitä, onko sisäisessä valvonnassa ja taloudenhoidossa noudatettu voimassa olleita säännöksiä, määräyksiä ja ohjeita sekä valtion varoista maksettujen menojen kohdalla valtion talousarviota tarkastusviraston toimivaltaan kuuluvilta ja niiltä osin, kun KRP ei ole käsitellyt asiaa (liite 3c).

Päätös: Hyväksyttiin lausunto.

4. Toimintakertomus 2022 (liite 4), Kati Koskinen

Palkon neuvosto hyväksyy vuosittain huhtikuun loppuun mennessä edellistä vuotta käsittelevän toimintakertomuksen.

Päätös: Hyväksyttiin toimintakertomus vuodelta 2022.

5. Lisääntymisterveyden jaoston työsuunnitelman päivitys (liite 5), Reima Palonen

Palko päätti kokouksessaan 15.12.2022 ehdottaa STM:lle, että se arvioisi tarpeen säätää lailla ei-lääketieteellisiin syihin perustuvien tutkimusten ja hoitojen julkisen terveydenhuollon palveluvalikoimaan kuulumisen perusteista. Koska ehdotus vaikuttaisi olennaisesti siihen, missä järjestyksessä hedelmöityshoitojen ja muiden lisääntymislääketieteen menetelmien suosituskokonaisuutta tulisi valmistella, annettiin Lite-jaostolle tehtäväksi päivittää työsuunnitelma.

Jaosto on valmistellut työsuunnitelman päivityksen, jonka mukaan työ jakautuisi kolmeen osaan: lääketieteellisiin syihin perustuvat hoidot, ei-lääketieteellisiin syihin perustuvat hoidot ja muut menetelmät. Työ alkaisi lääketieteellisiin syihin perustuvista hoidoista, mikäli myös Palkon uusi kokoonpano hyväksyy suunnitelman. Aikataulu on riippuvainen myös siitä, sisältyykö uuteen hallitusohjelmaan hedelmöityshoitolain uudistus.

Keskustelussa todettiin olevan tärkeää terveydenhuollon priorisoinnin näkökulmasta tärkeää, että tarjottaisiin ainoastaan palveluita, jotka ovat lakisääteisiä. Todettiin kokonaisuuteen liittyvän paljon eettisiä näkökohtia, minkä vuoksi painotettiin tarvetta tehdä yhteistyötä ETENEn kanssa. Tuotiin myös esille hedelmöityshoitoklinikoiden rajalliset resurssit vastata kysyntään, mikä yhdessä raja ylittävää terveydenhuoltoa koskevien lainsäädäntömuutosten jälkeen saattaa lisätä ulkomaisten palveluiden käyttöä.

Päätös: Hyväksyttiin päivitetty työsuunnitelma.

Muut asiat

6. Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus, Sari Koskinen

Miepä-jaosto on valmistellut Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus –suositusta. Valmistelumuistio on sisällön osalta valmis ja jaosto on keskustellut varsinaisen

suosituksen keskeisestä sisällöstä. Aineistoihin päivitetään maaliskuun lopulla osa päivittyvistä tilastotiedoista ja jaosto viimeistelee suosituksen kokouksessaan 31.3. Palkon hyväksyttäväksi otakantaan laitettavaksi.

Jaoston kokouksen jälkeen Palko hyväksyy sähköpostikokouksessa suositusluonnoksen ja valmistelumuistion vietäväksi huhtikuun alkupuolella otakanta.fi –palveluun kommentoitavaksi.

Päätös: Merkittiin tiedoksi valmistelumuistio ja suosituksen keskeinen sisältö ja sovittiin, että suositusaineiston laittamisesta otakantaan päätetään sähköpostikokouksella 3.-5.4.23.

7. Tiekartta lääkehoidon dataperusteisen ohjauksen toteutumiseksi, Piia Rannanheimo

STM on antanut Fimealle toimeksiannon, jonka tavoitteena on laatia tiekartta lääkehoidon ja lääkkeiden käytön dataperusteisen ohjauksen kehittämiseksi. Toimeksianto liittyy lääkeasioiden uudistustyöhön. Piia Rannanheimo Fimeasta esitteli tiekartan.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

8. Puheenjohtajien jaosto, Reima Palonen

Puheenjohtajien jaoston kokouksessa 2.3.2023 käsiteltiin edellä mainittujen asioiden lisäksi Palkon toimikauden vaihtumiseen liittyviä asioita, kuten palautekyselyä jäsenille ja sen tulosten perusteella järjestettävää sisäistä seminaaria, sekä sairausvakuutuskorvausten muutosten vaikutuksia Palkon toimivaltaan ohjata yksityistä terveydenhuoltoa.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

9. Lisääntymisterveyden jaosto, Reima Palonen

Lisääntymisterveyden jaoston kokouksissa on lapsiasiavaltuutetun toimiston edustajan tapaamisen pohjalta keskusteltu lapsen edun huomioimisesta ja jatkettu eettisen analyysin valmistelua.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

10. Kuvantamistutkimusten jaosto, Ritva Bly

Jaostossa on kolmen kriteeristön valmistelu käynnissä. Sydämen TT-kuvauksen kriteeristön valmisteluun tarvitaan kardiologista asiantuntemusta, jonka vuoksi ehdotus 1-2 asiantuntijasta tulee sähköpostikokouksella päätettäväksi. Tähän saakka valmistuneista kriteereistä on

pyynnöstä kirjoitettu artikkeli Radiografialehden seuraavaan numeroon. Kriteerejä esiteltiin ensimmäistä kertaa kansainvälisesti Euroopan radiologiakonferenssissa posterilla.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

11. Mielensterveys- ja päihdepalvelujen jaosto, Sari Koskinen

Katsaus jaoston kokouksessa käsiteltyihin asioihin. Jaosto on jatkanut skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivisen kuntoutuksen suosituksen valmistelua. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) masennuksen ja neuropaattisen kivun sekä aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) masennuksen hoidossa -suositusten valmistelu on jatkunut suunnitteleamalla tutkimusnäytön kokoamista. TMS masennuksen hoidossa -suosituksen osalta kustannusvaikuttavuus-mallinnuksen tekeminen on jatkunut.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Lääkejaosto, Sinikka Sihvo

Lääkejaosto järjesti webinaarin 9.2. syöpälääkäreille. Fimean arviointeihin on tulossa laaja tiivistelmä, jota voidaan käyttää Palkon lääkesuosituksen pohjana.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

13. Plastiikkakirurgian jaosto, Kati Koskinen

Katsaus jaoston kokouksessa käsiteltyihin asioihin. Jaosto on jatkanut suositusvalmistelua, erityisesti kirjallisuushaun tulosten läpikäyntiä sekä vienyt eteenpäin suositukseen liittyvää eettistä analyysiä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

14. Ilmoitusasiat, Kati Koskinen

- Kevään 2023 kokousajat: kalenterikutsujen päivitys yksityiskohdilla myöhemmin.
 - 4.5.2023 klo 10-16, VM, Jakovara
 - 15.6.2023 klo 9-17 Hanasaari päätöskokous. Sisäinen seminaari ennen kokousta.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

15. Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 14.11.

Puheenjohtaja	Sirkku Pikkujämä
Pääsihteeri	Kati Koskinen
Erytisasiantuntija	Sari Koskinen
Erytisasiantuntija	Reima Palonen
Erytisasiantuntija	Sinikka Sihvo

LIITTEET

- Liite 1. Palkon 2.2.2023 kokouksen pöytäkirja
- Liite 3a. VTV:n lausuntopyyntö
- Liite 3b. Kantelukirjelmä VTV:lle
- Liite 3c. KRP:n tutkintapäätös
- Liite 3d. Palkon lausunto STM:lle
- Liite 4. Toimintakertomus 2022
- Liite 5. Lite-jaoston päivitetty työsuunnitelma

JAKELU

- Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
- Asiantuntijat
- Sihteeristö

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 25/2023 toimikausi 2020-2023

Aika	3.-5.4.2023 klo 13.00 saakka
Paikka	Sähköpostikokous/Webropol
Osallistujat	Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja (paikalla)

Jäsenet

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

Varajäsenet

Riitta Aejmelaesus (poissa)
Veli-Matti Ulander (poissa)
Vesa Jormanainen (poissa)
Juha Korpelainen (poissa)
Kirsi Vainiemi (poissa)
Marina Kinnunen (poissa)
Jarmo J. Koski (poissa)
Niina Koivuviita (poissa)
Eeva Reissell (poissa)
Nina Lindfors (poissa)
Tuula Kock (poissa)
Kari Punnonen (poissa)
Sari Mäkinen (poissa)
Kirsti Tolonen (paikalla)
Teuvo Antikainen (poissa)

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus

Kokoukseen osallistuneiksi katsottiin ne esteettömät jäsenet tai heidän sijastaan varajäsenet, jotka ilmoittivat kantansa (hyväksyn / en hyväksy) määräaikaan 5.4.2023 klo 13.00 mennessä.

Kokous on päätösvaltainen, koska puheenjohtaja ja vähintään kymmenen jäsentä osallistui.

Otakantaan hyväksyttävät suositusluonnokset

2. Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus - suositus ja valmistelumuistio: Sari Koskinen (liitteet 2a, 2b)

Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto on valmistellut skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus –suositusluonnoksen.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos liitteineen sekä valmistelumuistioluonnos vietäväksi otakanta.fi –palveluun kommentoitavaksi.

Muut päätettävät asiat

3. Kuvantamistutkimusten jaoston täydentäminen asiantuntijoilla, Kati Koskinen ja kuvantamistutkimusten jaoston vastuusihteri Ritva Bly

Esitetään Kuvantamistutkimusten jaostoon sydämen TT-tutkimuksia sepelvaltimotaudin varhaiseksi löytämiseksi koskevan kriteeristön valmistelua varten asiantuntijoiksi professori, kardiologi Marja Hedmania (KYS) ja kardiologi Pekka Porelaa (TYKS) Palkon nykyisen toimikauden loppuun saakka. Marja Hedman on toiminut Itä-Suomen yliopiston sydänkirurgisen kuvantamisen tutkimusryhmän johtajana 1.1.2022 lähtien. Pekka Porela on toiminut kroonisesta sepelvaltimo-oireyhtymästä 28.06.2022 annetun Käypä hoito –suositukseen valmistelleen työryhmän puheenjohtajana. Molemmat ovat antaneet suostumuksensa asiantutijana toimimiseen.

Päätös: Nimitettiin professori, kardiologi Marja Hedman ja kardiologi Pekka Porela asiantuntijoiksi Kuvantamistutkimusten jaostoon oireettomien henkilöiden sydämen TT-tutkimuksia sepelvaltimotaudin varhaiseksi löytämiseksi koskevien kriteerien valmistelua varten Palkon nykyisen toimikauden loppuun eli 30.6.2023 saakka.

4. Kokouksen päätös

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujäämsä päätti sähköpostikokouksen 5.4.2023 klo 13.00.

Puheenjohtaja **Sirkku Pikkujäämsä**

Pääsihteeri **Kati Koskinen**

Erityisasiantuntija **Sari Koskinen**

LIITTEET

Liite 2a. Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus
suositusluonnos

Liite 2b. Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus
luonnos valmistelumuistiosta

TIEDOKSI

Neuvoston varajäsenet ja sihteeristö

VN/8912/2020-STM-133

Seuraavat henkilöt ovat allekirjoittaneet tämän asiakirjan sähköisesti /

Följande personer har undertecknat denna handling elektroniskt /

This document has been signed electronically by the following persons:

Roche Oy:n vastine Palveluvalikoimaneuvoston (Palko) 15.12. julkaisemaan suositusluonnokseen polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidosta diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa (DLBCL)

Polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon (pola-R-CHP) tulisi kuulua Suomen terveydenhuollon palveluvalikoimaan aiemmin hoitamattoman DLBCL:n hoidossa.

Yhteenveto vastineessa esitetyistä perusteluista:

- Pola-R-CHP-hoidon teho ja turvallisuus aiemmin hoitamattoman DLBCL:n hoidossa on osoitettu laajassa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (POLARIX, n=879), jossa se osoitettiin standardihoitoa tehokkaammaksi. Pola-R-CHP-hoito vähentää merkittävästi taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riskiä R-CHOP-hoitoon verrattuna. Eloisaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja. DLBCL on aggressiivinen, hoitamattomana kuolemaan johtava imukudossyöpä.
- POLARIX-tutkimuksen seuranta-aika (mediaani 39,7 kk päivittyneessä tutkimuksessa) on vähintään riittävä kuratiivisen hoidon tehon arvioinnissa ensilinjan DLBCL-käyttöaiheessa. Suurin osa taudin etenemisestä/uusiutumisesta tapahtuu tavanomaisesti ensilinjan DLBCL:ssä ensimmäisen 24 kuukauden aikana hoidon aloituksesta. Päivittyneen seuranta-ajan tulokset tukevat ensisijaisen seuranta-ajan tuloksia ja osoittavat pysyvät erot etenemisvapaassa elossaoloajassa 24 kuukauden jälkeen.
- POLARIX-tutkimuksen tulokset ovat sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevät erityisesti keskikorkean ja korkean uusiutumiskorkean potilailla (IPI 3–5). Korkean uusiutumiskorkean vuoksi tässä potilasryhmässä on erityinen tarve nykyistä tehokkaammalle hoidolle. Päivitetyn analyysin perusteella pola-R-CHP-hoito vähensi IPI 3–5 -potilasryhmässä (n=545) taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riskiä 30 % (HR 0,70; 95 % LV 0,52–0,94) verrattuna R-CHOP-hoitoon. ITT-ryhmässä taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riski väheni 24 % (HR 0,76; 95 % LV) 0,60–0,97).
- POLARIX-tutkimuksen päivitetty tulokset toissijaisen päätetapahtuman, kokonaiselossaoloajan (OS), osalta olivat odotetun mukaiset ja linjassa aiempien tulosten kanssa sekä tukivat etenemisvapaan elossaoloajan tuloksia. Tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat taudin uusiutumisen jälkeen jatkohoitoja, mikä aiheuttaa hankaluutta mahdollisen tilastollisesti merkitsevän OS-edun osoittamisessa.
- Fimea esittää HTA-raportissaan myyntiluvan haltijan julkisin tukkuhinnoin toteutetun kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella pola-R-CHP-hoidon inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi IPI 3–5 -ryhmässä 8 100 EUR/QALY ja koko potilasjoukossa 36 000 EUR/QALY. Arvioitaessa kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella pola-R-CHP-hoidon aiheuttamia kustannuksia hoidolla saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden, hoito olisi [REDACTED] IPI 3–5 -potilasryhmässä terveydenhuollon kokonaiskustannuksia säästävää hoitoa, ja siten kokonaistaloudellisesti edullisin hoitovaihtoehto.
- Huomioiden DLBCL-taudin uusiutumisen aiheuttama taakka potilaalle sekä uusiutuneen taudin hoidon aiheuttama resurssien käyttö ja kustannustaakka terveydenhuollolle voidaan

tuloksia pitää kliinisesti ja taloudellisesti merkittävänä. Pola-R-CHP-hoidolla on mahdollista säästää kustannuksia ja terveydenhuollon resursseja DLBCL:n hoidossa.

- Roche Oy tunnistaa terveydenhuollon taloudelliset haasteet ja on valmis neuvottelemaan [REDACTED] siten, että polatutsumabi-vedotiinihoito olisi edellä esitetyn kustannusvaikuttavuussuhteen perusteella terveydenhuollon kokonaiskustannuksia säästävää hoitoa [REDACTED].

Esitämme alla tarkemmat kommenttimme Palkon suositusluonnokseen ja vastineemme perustelut sekä toimitamme POLARIX-tutkimuksen päivitetty tulokset. Vastine sisältää luottamuksellisen liitteen (Liite 6), [REDACTED]. Toimitamme vastineen liitteenä (Liite 7) lääketaloustieteen professori Janne Martikaisen lausunnon kustannusvaikuttavuustiedon roolista palveluvalikoimaneuvoston päätöksenteossa.

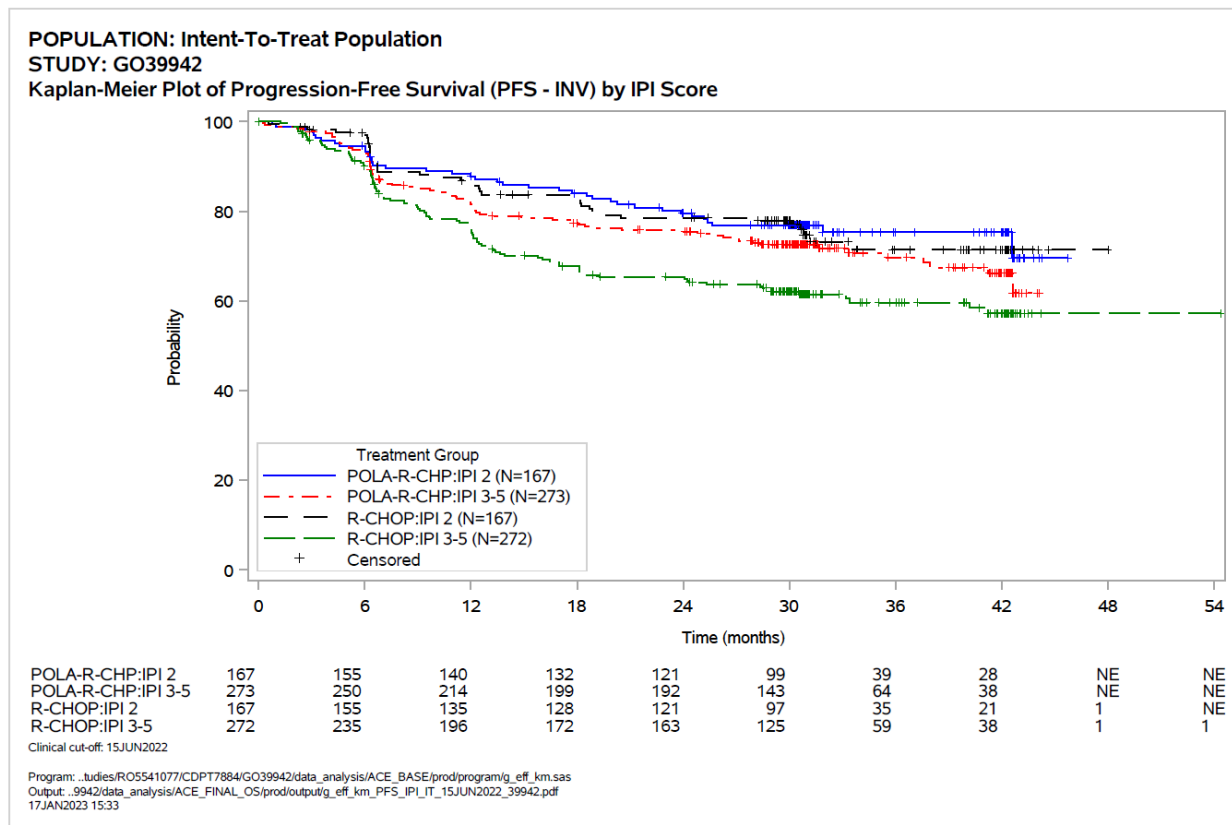
POLARIX-tutkimuksen perusteella pola-R-CHP-hoito on nykyistä standardihoitoa merkittävästi tehokkaampi aiemmin hoitamattoman DLBCL:n hoidossa

Näyttö pola-R-CHP-hoidon tehosta ja turvallisuudesta aiemmin hoitamattoman DLBCL:n hoidossa perustuu laajaan faasin III satunnaistettuun ja lumekontrolloituun POLARIX-tutkimukseen (n=879), jossa verrattiin pola-R-CHP-hoitoa (n=440) standardihoitoon R-CHOP (n=439). POLARIX on yksi laajimmista tutkimuksista tässä käyttöaiheessa. Lähes kahdella kolmasosalla POLARIX-tutkimuksen potilaista IPI-riskipisteytys oli 3–5 (n=545).

Pola-R-CHP-hoidon myyntilupa Euroopassa perustuu POLARIX-tutkimukseen (Tilly ym. 2022), josta on hiljattain julkaistu päivitettyjä tuloksia (datan katkaisukohta 15.6.2022, seuranta-ajan mediaani 39,7 kk) (Herrera ym. 2022 ASH). Päivitetty POLARIX-tutkimuksen tulokset ovat johdonmukaiset myyntiluvan perusteena olevien ensisijaisen seuranta-analyysin tulosten kanssa (Liitteet 1–3).

Taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riski oli pola-R-CHP-hoitoa saaneilla potilailla merkittävästi pienempi kuin R-CHOP-hoitoa saaneilla potilailla. Päivitetyn analyysin perusteella pola-R-CHP-hoitoa saaneilla potilailla oli ITT-ryhmässä 24 % alempi taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riski (riskisuhde [HR] 0,76; 95 % luottamusväli [LV] 0,60–0,97) kuin R-CHOP-hoidolla. PFS-tapahtumien (taudin eteneminen, uusiutuminen tai kuolema) osuudet olivat päivitetyn analyysin ajankohtana 26,8 % pola-R-CHP-haarassa ja 32,6 % R-CHOP-haarassa. (Liitteet 1–2.)

POLARIX-tutkimustulosten kliininen merkittävyys nähdään erityisesti keskikorkean ja korkean uusiutumisen riskin potilailla (IPI 3–5). Korkean uusiutumisen riskin vuoksi tässä potilasryhmässä on erityinen tarve nykyistä tehokkaammalle hoidolle (Koski ym. 2022) ja arviomme mukaan pola-R-CHP-hoito kohdentuisi pääasiallisesti tälle potilasryhmälle. Päivitettyjen POLARIX-tulosten perusteella pola-R-CHP-hoito vähentää taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riskiä merkittävästi (30 %; HR 0,70; LV 0,52–0,94) IPI 3-5 -potilasryhmässä. PFS-tapahtumien osuudet olivat 28,9 % pola-R-CHP ryhmässä ja 37,9 % R-CHOP-vertailuryhmässä. (Liitteet 1–2.) Kuviossa 1 on esitetty POLARIX-tutkimuksen päivitetty Kaplan-Meier PFS-tulokset IPI-riskipisteytyksen (IPI 2 ja IPI 3–5) mukaisesti. Kuvioista havaitaan, että taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riski on suurin IPI 3–5 -potilailla, jotka saivat standardihoitoa R-CHOP.



Kuvio 1. POLARIX-tutkimuksen Kaplan-Meier PFS -tulokset IPI-riskipisteytyksen mukaan (datan katkaisukohta 15.6.2022)

POLARIX-tutkimuksen päivitetty tulokset toissijaisen päätetapahtuman, kokonaiselossaoloajan (OS) osalta olivat odotetun mukaiset ja linjassa aiempiin tuloksiin. Päivitettyjen tulosten analyysijankohdalla kuolemia oli ITT-ryhmässä tapahtunut yhteensä 131, joista 64 (14,5 %) oli pola-R-CHP-ryhmässä ja 67 (15,3 %) R-CHOP-vertailuryhmässä. IPI 3–5 -ryhmässä kuolemia tapahtui 48 (17,6 %) pola-R-CHP-ryhmässä ja 52 (19,1 %) R-CHOP-vertailuryhmässä. Taudin etenemisen jälkeiset ja aiempaa tehokkaammat hoidot tekevät mahdollisen tilastollisesti merkitsevän OS-edun hankalaksi osoittaa. Verrokkihoitoa, R-CHOP, saaneista potilaista suurempi osuus sai POLARIX-tutkimuksessa jatkohoitoja pola-R-CHP-haaran potilaisiin verrattuna. Lisäksi jatkohoitoja annettiin verrokkiryhmässä potilasta kohti useampia kuin pola-R-CHP-ryhmässä. R-CHOP-hoidon jälkeisen edenneen taudin hoidossa käytettiin enemmän autologista kantasolusiirtoa ja CAR-T-hoitoa. Koska tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat taudin uusiutumisen tai etenemisen jälkeen jatkohoitoja, ei POLARIX-tutkimuksen avulla voida arvioida nimenomaan pola-R-CHP-hoidon vaikutusta potilaiden elinaikaan.

Päivitetty turvallisuustulokset olivat linjassa ensisijaisen analyysin kanssa. Hoitoryhmien välillä ei ollut suuria eroja haittavaikutusten yleisyyden suhteen.

POLARIX-tutkimuksen ensisijaisen analyysin (Tilly ym. 2022) seuranta-aika (seuranta-ajan mediaani 28,2 kk) on jo riittävä kuratiivisen hoidon tehon arvioinnissa ensilinjan DLBCL-käyttöaiheessa. On osoitettu, että suurin osa taudin etenemisistä/uusiutumista tapahtuu ensilinjan DLBCL:ssä ensimmäisen 24 kuukauden aikana hoidon aloituksesta (Maurer ym. 2014; Maurer ym. 2018).

PFS-tulos 24-kuukauden aikapisteessä on kliinisesti merkittävä mittari hoidon vaikutuksen arvioinnissa (Maurer ym. 2014; Maurer ym. 2018; polatutsumabi-vedotiini EPAR). Päivittyneiden POLARIX-tutkimuksen tulosten mukaan erot PFS-osuuksissa ovat merkittävät 24 kuukauden kohdalla pola-R-CHP- ja R-CHOP-hoitojen välillä ja erot pysyvät 24 kuukaudesta alkaen vakaasti noin 10 %-yksikössä IPI 3–5 -ryhmässä ja 7 %-yksikön luokassa ITT-ryhmässä (Liite 1).

DLBCL-potilaista paranee ensilinjassa nykyhoidolla noin 60–70 % (Sehn & Gascoyne 2015; Maurer ym. 2014), minkä vuoksi oletusarvona on, että PFS- tai OS-mediaania ei saavuteta ensilinjan DLBCL:n kliinisissä tutkimuksissa. PFS- tai OS-mediaanit tulotaisiin lopulta saavuttamaan vasta potilaiden normaaliin ikääntymiseen liittyvän kuolleisuuden vaikutuksesta. PFS- tai OS-mediaaniarvon saavuttaminen ei siten ole tarkoituksenmukaista arvioitaessa datan kypsyyttä POLARIX-tutkimuksessa. PFS-tuloksen osalta arvioidaan edellä mainituista syistä käytännössä taudin etenemisen, uusiutumisen tai kuoleman riskin alenemista. Pola-R-CHP-ryhmän osalta PFS-mediaanin saavuttaminen ensisijaisissa POLARIX-tutkimuksen tuloksissa aiheutui tilastollisesta sattumasta (Liite 4, Tilly ym. 2022). Tutkimuksen päivitettyjen tulosten mukaisesti Pola-R-CHP-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä PFS-mediaania ei ollut todellisuudessa saavutettu (Liite 2, Herrera ym. 2022 ASH).

DLBCL on aggressiivinen, hoitamattomana kuolemaan johtava imukudossyöpä. Edenneen tai uusiutuneen DLBCL:n hoitovaihtoehtojen viimeaikaisesta kehittymisestä huolimatta paras mahdollisuus paranemiseen on ensimmäisessä hoitolinjassa, ja potilaan kannalta suurin merkitys on taudin etenemisen/uusiutumisen estäminen ensilinjan hoidon jälkeen (Crump ym. 2017). Huomioiden uusiutumatta tai huonosti reagoivaa (refraktaarista) tautia sairastavien potilaiden tautitaakka, POLARIX-tutkimuksen tuloksia voidaan pitää kliinisesti merkittävänä.

Pola-R-CHP-hoidolla on mahdollista säästää sekä kustannuksia että terveydenhuollon resursseja DLBCL:n hoidossa

Pola-R-CHP-hoidon kustannusvaikuttavuus standardihoitoon verrattuna

Lainaus Palkon suositusluonnoksesta

s.7: Pola-R-CHP-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 36 000 €/QALY koko hoidettavalle potilasjoukolla (IPI 2–5) ja 8 100 €/QALY keskitason–korkean riskin (IPI 3–5) alaryhmälle. Fimean arviointiryhmän mukaan ICER-arvio on välillä 13 000–55 000 €/QALY.

Fimean arvioiman kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella pola-R-CHP-hoidon aiheuttama lisäkustannus saavutettavaa laatupainotettua lisäelinvuotta kohti on noin 36 000 €/QALY koko hoidettavalle potilasjoukolla (IPI 2–5) ja 8 100 €/QALY keskitason–korkean riskin (IPI 3–5) alaryhmälle R-CHOP-hoitoon verrattuna. Fimea ei esittänyt arviointiraportin johtopäätöksissään omaa arviotaan siitä, mille välille ICER asetuu, vaan katsoi myyntiluvan haltijan analyysin asianmukaisesti toteutetuksi. Tällöin tulos noin 36 000 €/QALY koko hoidettavalle potilasjoukolla (IPI 2–5) ja 8 100 €/QALY keskitason–korkean riskin (IPI 3–5) alaryhmälle oli myös Fimean mukaan asianmukainen.

ICER-arvion vaihteluväli, johon Palko viittaa suositusuonnoksessaan ei siis tarkoita vaihteluväliä, johon Fimea perustaisi johtopäätöksensä kustannusvaikuttavuudesta. Kyseessä on äärimmäinen herkkyyshanalyysi, jossa käytetty mixture cure -mallinnusmenetelmä poistetaan ja mallinnus suoritetaan tavanomaisin mallinnusmenetelmin ITT-ryhmälle. Tavanomainen mallinnusmenetelmä ei perustellusti soveltunut vaikuttavuuden mallinnusmenetelmäksi. Fimea katsoi mixture cure -mallinnusmenetelmän asianmukaiseksi mallinnusmenetelmäksi aiemmin hoitamattomassa DLBCL:ssä, jossa suurin osa potilaista paranee sairaudestaan.

Olemme arvioineet kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyvää epävarmuutta hyvin laajasti huomioiden myös mallin rakenteellisen epävarmuuden tarkastelun. Herkkyyshanalyysit osoittavat, että ICER-arviot pysyvät kohtuullisena, vaikka perusanalyysiin valittuihin ja perusteltuihin oletuksiin tehtäisiin isoja muutoksia.

Kokonaistaloudellisuus tulee huomioida pola-R-CHP-hoidon kustannusten arvioinnissa

Lainaus Palkon suositusuonnoksesta

s. 5: Mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus on polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidolla noin 138 000 € ja vertailuhoidolla noin 124 000 €. Lääkekustannusten osuus on noin 49 % polatutsumabi-vedotiinihoidon arvioiduista kokonaiskustannuksista (68 000 €/ 138 000 €).

s. 5-6 & 7: Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidolle noin 61 000 €, kun hoidon keston mediaani on 3,5 kuukautta. Vastaavasti vertailuhoidon kustannukset ovat noin 12 000 €. Fimean arvion mukaan polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoitoon budjettivaikutus 140–190 potilaalle on 6,8–9,3 miljoonaa €. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito tulee rajautumaan IPI 3–5 alaryhmään, jolloin budjettivaikutus 70–100 potilaalle on 3,4–4,9 miljoonaa €.

Kustannusten arvioinnissa tulee huomioida kokonaistaloudellisuus, eli muutkin kuin pola-R-CHP-hoidon DLBCL:n ensimmäiseen hoitolinjaan kohdistuvat lääkekustannukset. POLARIX-tutkimuksen perusteella suurempi osa potilaista välttää DLBCL-taudin etenemisen pola-R-CHP-hoidolla verrattuna R-CHOP-hoittoon, jolloin seuraaviin hoitolinjoihin kohdistuvilta kustannuksilta voidaan välttyä. Kustannusvaikuttavuusanalyysi osoittaa, että ensimmäisessä hoitolinjassa pola-R-CHP-hoidosta muodostuu lisäkustannus. Analyysissä huomioidaan kuitenkin myös DLBCL:n myöhempisiin hoitolinjoihin kohdistuva kustannustaakka.

Mikäli tauti etenee, myöhempisiin hoitolinjoihin kohdistuu kustannustaakkaa jatkolääkehoidoista ja terveydenhuollon resurssikäytöstä. Pola-R-CHP-hoidon käyttö ensilinjassa vähentää tarvetta myöhempien linjojen hoidolle (Tilly ym. 2022; Boissard ym. 2022). POLARIX-tutkimuksessa verrokkiryhmän R-CHOP-hoitoa saaneilla potilailla uusiutunutta tautia hoidettiin useammin (30,3 %, 133/439) kuin pola-R-CHP-hoitoa saaneilla potilailla (22,5 %, 99/400). Tämän lisäksi verrokkiryhmässä jouduttiin antamaan potilasta kohti useampia uusiutuneen taudin hoitoja kuin pola-R-CHP-ryhmässä. (Tilly ym. 2022, Appendix.) Suomessa toteutettu rekisteritutkimus osoittaa, että uusiutuneen DLBCL:n hoidosta aiheutuva kustannustaakka on sitä suurempi mitä myöhäisemmästä hoitolinjasta on kyse, vaikka edenneen taudin hoidossa käytettävien lääkkeiden kustannuksia ei olisi huomioitu (Koski ym. 2022, Liite 5).

Huomioiden kokonaistaloudelliset vaikutukset, pola-R-CHP-hoidon käyttöönotolla on mahdollista saavuttaa kustannussäästöjä. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksissa inkrementaalinen ero

kokonaiskustannuksissa pola-R-CHP- ja R-CHOP-hoidon välillä on polatutsumabi-vedotiinihoidon julkisella hinnalla noin 15 000 euroa ITT-ryhmässä ja noin 6 000 euroa IPI 3–5 -ryhmässä. [REDACTED]. Kustannusvaikuttavuustuloksissa negatiivinen, eli dominoiva, ICER tarkoittaa, että pola-R-CHP-hoito on kustannuksia säästävä ja vaikuttavuudeltaan parempi hoito R-CHOP-hoitoon verrattuna.

Roche Oy tunnistaa terveydenhuollon taloudelliset haasteet ja on valmis neuvottelemaan [REDACTED] siten, että polatutsumabi-vedotiinihoito olisi edellä esitetyn kustannusvaikuttavuussuhteen perusteella terveydenhuollon kokonaiskustannuksia säästävää hoitoa [REDACTED].

Yhteistyöterveisin,

Lotta Koski
Health Economics and Outcome Research (HEOR) Manager
Roche Oy

Vastineen liitteet

Liite 1. POLARIX-tutkimuksen päivitetty tulokset ITT- ja IPI 3–5 -ryhmissä

Liite 2. POLARIX-tutkimuksen päivitetty Kaplan-Meier PFS -tulokset

Liite 3. POLARIX-tutkimuksen päivitetty Kaplan-Meier OS -tulokset

Liite 4. POLARIX-tutkimuksen ensisijaisen analyysin Kaplan-Meier PFS -tulokset

Liite 5. DLBCL:n kustannustaakka hoitolinjoittain suomalaisen rekisteritutkimuksen perusteella

Liite 6. Vastineen luottamuksellinen liite (erillinen dokumentti, luottamuksellinen)

Liite 7. Lääketaloustieteen professori Janne Martikaisen lausunto (erillinen dokumentti, julkinen)

Lähteet

Boissard F, Tilly H, Lenz G et al. Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study (2022). *Blood* 140 (Supplement 1): 6645-6647.

Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. (2017): Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 130 (16), 1800–1808.

Gebski V, Gares V, Gibbs E, Byth K (2018) Data maturity and follow-up in time-to-event analyses. *International Journal of Epidemiology* 47 (3), 850–859.

Herrera A, McCord R, Kimes P et al. (2022) Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) by Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study. Saatavissa: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper157559.html> (viitattu 12.1.2023)

Koski L, Tuominen S, Uusi-Rauva K et al. (2022) The Burden of R/R DLBCL in Finland: PFS of The First-Line Immunochemotherapy and HCRU of The Patients Diagnosed in 2015–2017 in The Hospital District of Southwest Finland. Saatavissa: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2022-3567/119974> (viitattu 12.1.2023)

Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA et al. (2014): Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 32 (10), 1066–1073.

Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M et al. (2018): Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol* 29 (8), 1822–1827.

Pocock S, Clayton T, Altman D (2022). Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *The Lancet* 359, 1686-1689.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. (2022): Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *NEJM* 386, 351-363.

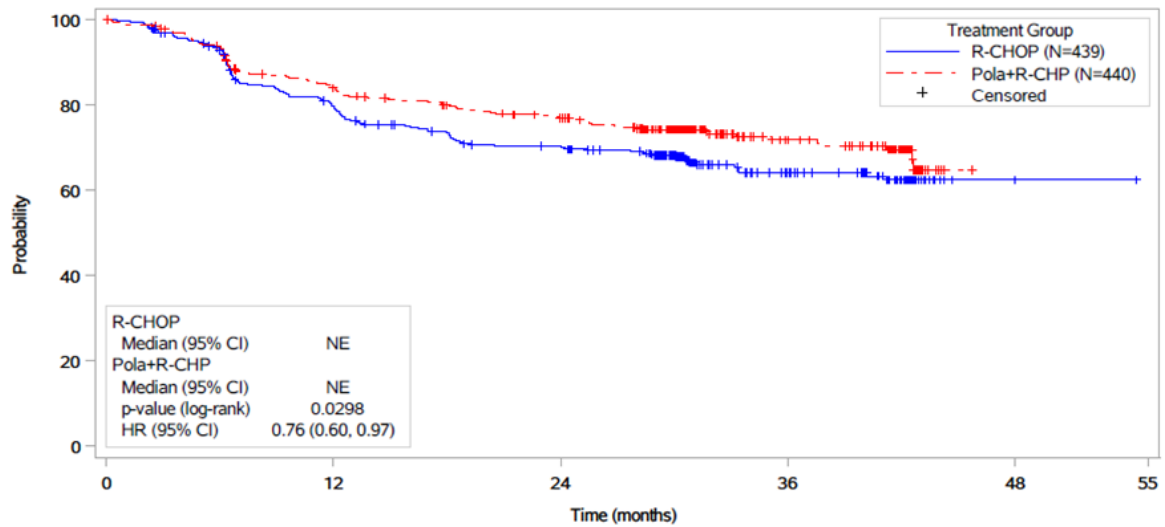
Liite 1. POLARIX-tutkimuksen päivitetty tulokset ITT- ja IPI 3–5 -ryhmissä

Taulukko 1.1. POLARIX-tutkimuksen päivitetty tulokset ITT- ja IPI 3–5 -ryhmissä (datan katkaisukohta 15.6.2022, seuranta-ajan mediaani 39,7 kk)

	ITT		IPI 3-5	
	Pola-R-CHP N=440	R-CHOP N=439	Pola-R-CHP N=273	R-CHOP N=272
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
Potilaita, joilla oli tapahtuma, lkm (%)	118 (26.8)	143 (32.6)	79 (28.9)	103 (37.9)
HR (95% LV)	0.76 (0.60–0.97)		0.70 (0.52–0.94)	
12 kk PFS-osuus, n (%)	354 (83.94)	331 (79.58)	214 (81.59)	196 (75.87)
24 kk PFS-osuus, n (%)	313 (76.99)	284 (70.35)	192 (75.44)	163 (65.34)
30 kk PFS-osuus, n (%)	242 (74.21)	222 (68.07)	143 (72.58)	125 (62.06)
36 kk PFS-osuus, n (%)	103 (71.78)	94 (64.11)	64 (69.64)	59 (59.57)
42 kk PFS-osuus, n (%)	66 (69.54)	59 (62.41)	NA	NA
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Potilaita, joilla oli tapahtuma, lkm (%)	64 (14.5)	67 (15.3)	48 (17.6)	52 (19.1)
HR (95% LV)	0.94 (0.67–1.33)		0.90 (0.61–1.34)	

Lyhenteet: HR= Hazard ratio; LV= luottamusväli

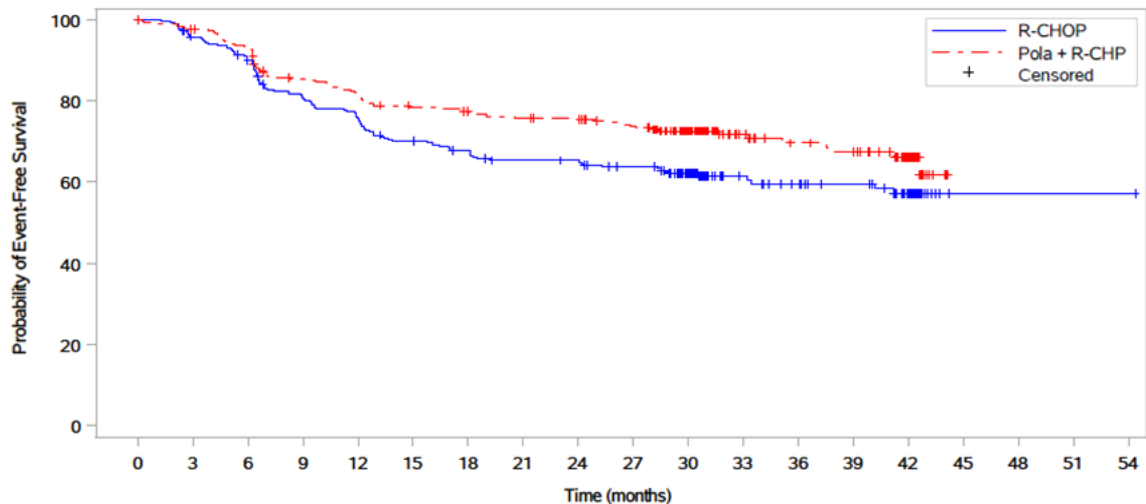
Liite 2. POLARIX-tutkimuksen päivitettyt Kaplan-Meier PFS -tulokset



Patients remaining at risk										
R-CHOP	439	390	331	300	284	222	94	59	2	1
Pola+R-CHP	440	405	354	331	313	242	103	66	NE	NE
Patients censored										
R-CHOP	0	18	22	28	31	84	204	237	295	295
Pola+R-CHP	0	8	17	23	29	89	224	258	NE	NE

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; NE, not evaluable; PFS, progression-free survival; Pola, polatuzumab vedotin; R-CHOP, rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; R-CHP, rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone.

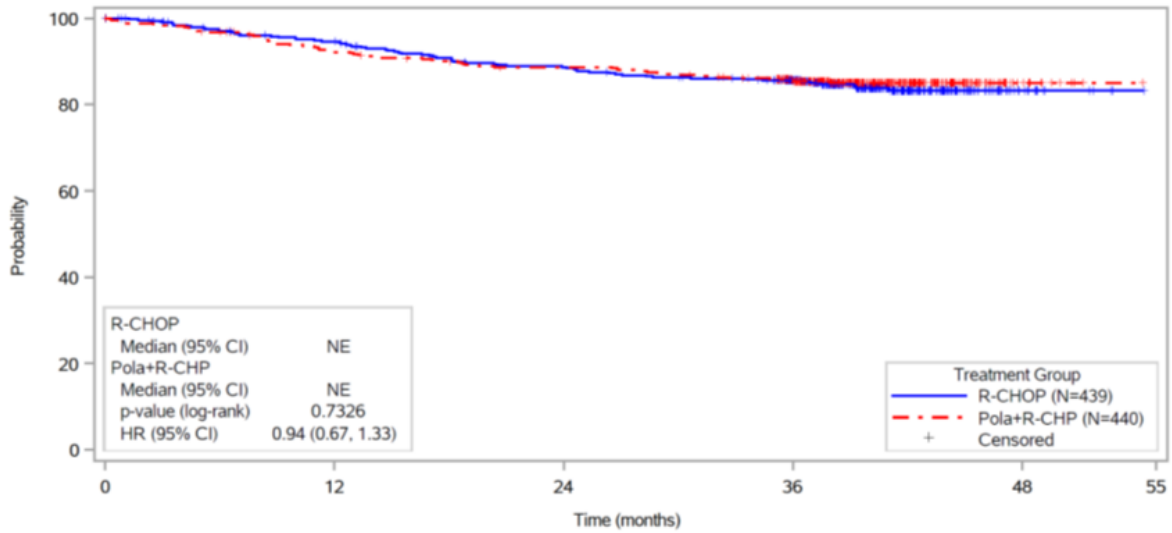
Kuvio 2.1. Kaplan-Meier PFS, ITT (Herrera ym. 2022 ASH, datan katkaisukohta 15.6.2022)



Patients at risk																			
R-CHOP	272	252	235	209	196	180	172	164	163	155	125	66	59	54	38	1	1	1	1
Pola + R-CHP	273	263	250	224	214	204	199	195	192	182	143	73	64	61	38	NE	NE	NE	NE
Patients censored																			
R-CHOP	0	9	11	13	13	14	16	18	19	23	49	107	112	117	131	168	168	168	168
Pola + R-CHP	0	4	5	10	10	12	14	14	16	22	58	127	134	135	157	NE	NE	NE	NE

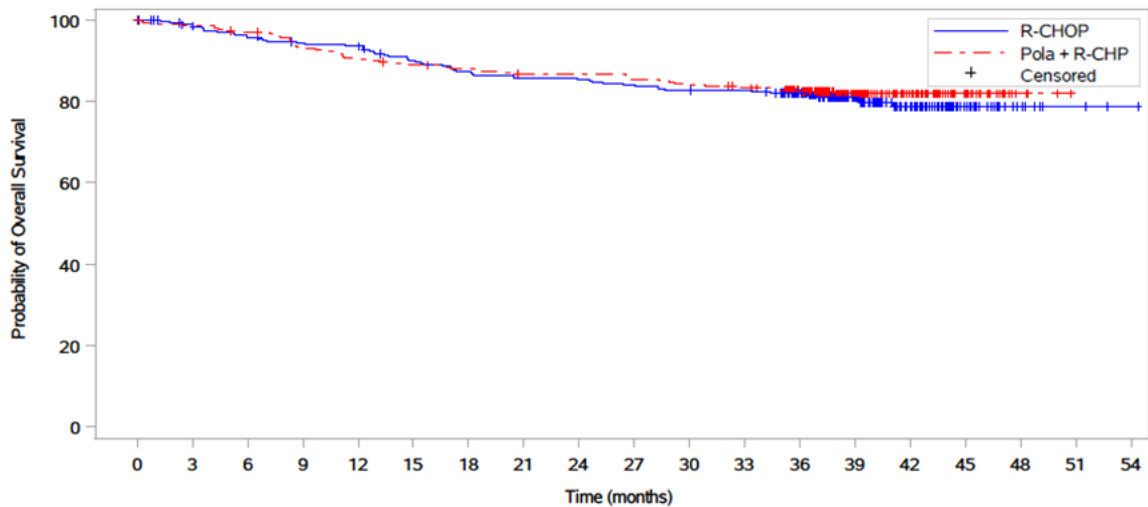
Kuvio 2.2. Kaplan-Meier PFS, IPI 3-5 (datan katkaisukohta 15.6.2022)

Liite 3. POLARIX-tutkimuksen päivitetyt Kaplan-Meier OS -tulokset



Patients remaining at risk		0	12	24	36	48	55
R-CHOP	439	415	403	382	372	361	329
Pola+R-CHP	440	423	398	387	379	371	338
Patients censored							
R-CHOP	0	11	13	18	19	20	49
Pola+R-CHP	0	3	8	10	12	12	40

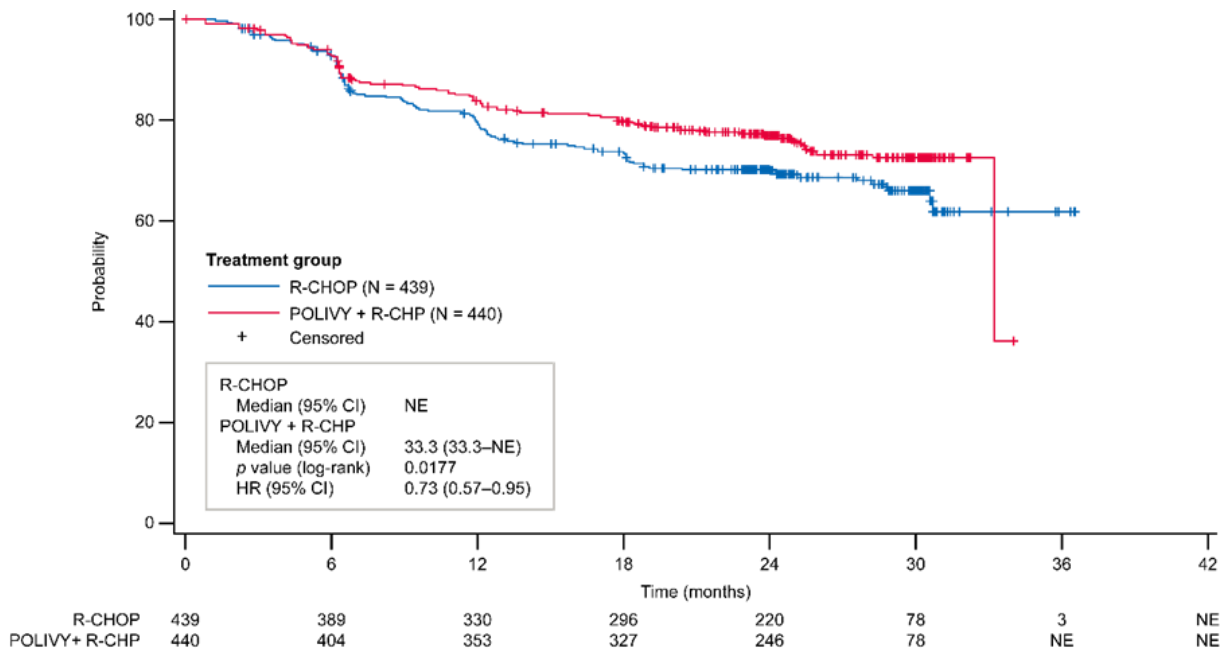
Kuvio 3.1. Kaplan-Meier OS, ITT (Herrera ym. 2022 ASH, datan katkaisukohta 15.6.2022)



Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
R-CHOP	272	262	254	248	246	234	227	223	222	218	215	214	195	121	75	31	8	3	1	
Pola + R-CHP	273	268	263	251	244	239	236	231	231	228	224	220	201	128	78	32	4	NE	NE	
Patients censored																				
R-CHOP	0	6	7	9	9	12	12	12	12	12	12	13	30	102	145	189	212	217	219	
Pola + R-CHP	0	1	2	3	3	4	5	6	6	6	6	8	26	97	147	193	221	NE	NE	

Kuvio 3.2. Kaplan-Meier OS, IPI 3–5 (datan katkaisukohta 15.6.2022)

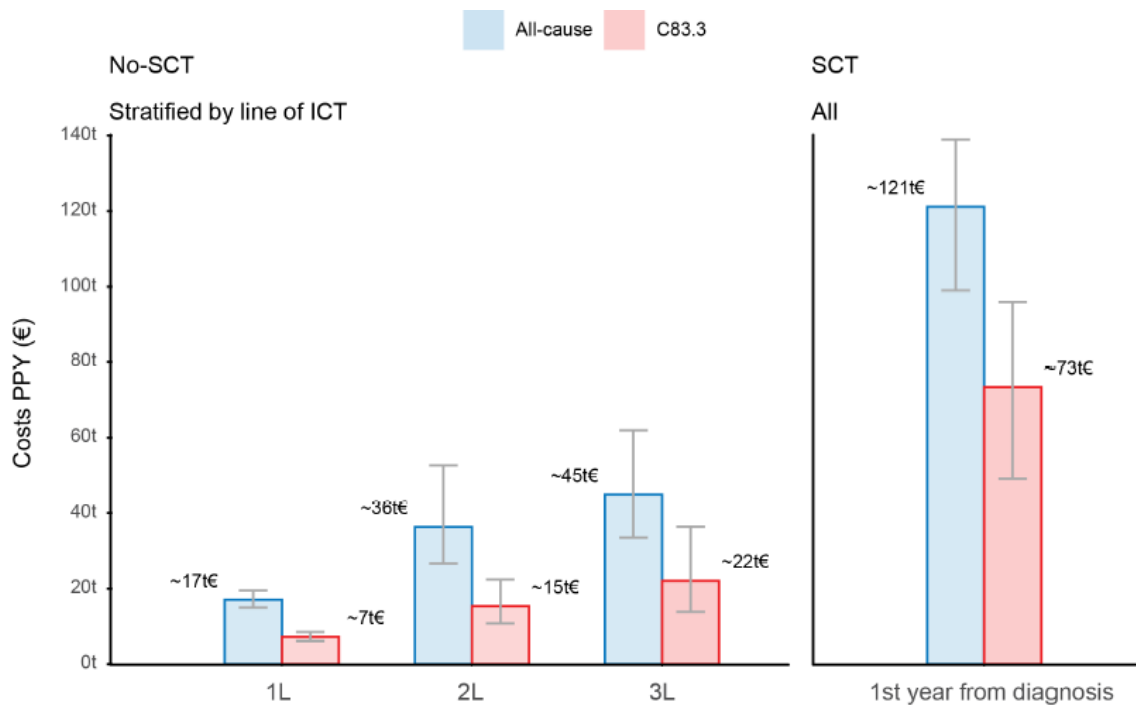
Liite 4. POLARIX-tutkimuksen ensisijaisen analyysin Kaplan-Meier PFS -tulokset



*Ensisijaisen analyysin ITT-ryhmän tuloksissa (datan katkaisukohta 28.6.2021, seuranta-ajan mediaani 28,2 kk) PFS Kaplan-Meier -käyrät ovat eroiltaan pysyviä 2,5 vuoteen saakka (30 kk tumour assessment), jolloin potilaista noin 15 % on edelleen riskiryhmässä. Tämän ajan jälkeen suurin osa potilaista on sensuroitu ja yksittäiset tapahtumat voivat aiheuttaa Kaplan-Meier -käyrään kohtuuttoman pudotuksen. Kaplan-Meier-käyrää tulkitessa on otettava huomioon se, että 10-20 % potilasmäärästä tulisi olla riskiryhmässä (Pocock 2022) ja samanaikaisesti yksittäinen tapahtuma ei saisi laskea Kaplan-Meier-käyrää enempää kuin 1-2 % (Geba 2018). Kaplan-Meier-käyrä tippuu pola-R-CHP -haarassa 36,2 % seurannan loppuvaiheessa 34 kk kohdalla, jolloin riskiryhmän n=1. Siten edellä mainitut tilastolliset kriteerit eivät täyty, eikä PFS-mediaania ei ole saavutettu luotettavasti.

Kuvio 4.1. Kaplan-Meier PFS, ITT (ensisijainen analyysi: Tilly ym. 2022, datan katkaisukohta 28.6.2021)

Liite 5. DLBCL:n kustannustaakka hoitolinjoittain suomalaisen rekisteritutkimuksen perusteella



Lyhenteet: PPY= per patient year; SCT= stem cell transplant; 1L= ensimmäinen hoitolinja; 2L= toinen hoitolinja; 3L= kolmas hoitolinja; C83.3= DLBCL:n ICD-10 diagnoosikoodi

*Kustannukset eivät sisällä lääkemenetelmiä. Tautikohtaisia hoitokustannuksia selvittäessä DLBCL:n aiheuttamia kuvantamis- ja laboratorioskustannuksia ei ollut mahdollista selvittää, jolloin nämä kustannukset on raportoitu ns. all-cause-kustannuksissa ja DLBCL:n hoidosta aiheutuvat kustannukset ovat diagnoosikoodille kirjattuja kustannuksia korkeammat.

Kuvio 5.1 DLBCL:n hoidosta aiheutuvat terveydenhuollon resurssikäytön kustannukset/potilasvuosi (PPY) hoitolinjoittain (Koski ym. 2022)

Lausunto Palveluvalikoimaneuvoston 15.12.2022 julkaisemaan suositusluonnokseen polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidosta diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa (DLBCL) - kustannusvaikuttavuusinformaation rooli palveluvalikoimaneuvoston päätöksenteossa?

Taloudellisen arvioinnin rooli terveydenhuollon päätöksenteossa

Suomessa terveydenhuollon palveluvalikoiman osalta on määrätty terveydenhuoltolain 7 a § (30.12.2013/1202) seuraavaa: "... *Palveluvalikoimaan ei kuitenkaan kuulu sellainen terveyden- ja sairaanhoidon toimenpide, tutkimus, hoito ja kuntoutus, johon sisältyy saavutettavan terveyshyödyn kannalta kohtuuttoman suuri riski potilaan hengelle tai terveydelle tai jonka vaikuttavuus on vähäinen ja jonka aiheuttamat kustannukset ovat kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden.*" Valikoiman keskeisenä poissulkukriteerinä pidetään siis hoidosta aiheutuvien kustannusten kohtuuttomuutta suhteessa sillä aikaansaataviin lisäterveyshyötyihin. Tätä kustannusten ja terveyshyötyjen välisen suhteen kohtuullisuutta arvioidaan taloudellisen arvioinnin menetelmien avulla (Drummond ym. 2005). Taloudellisen arvioinnin tarkoitus on informoida päätöksentekoa, jonka tavoitteena on tyypillisesti maksimoida odotetut terveyshyödyt käytettävissä olevilla rajallisilla voimavaroilla. Taloudellisen arvioinnin avulla vastataan muun muassa seuraaviin kysymyksiin: 1) onko arvioitava hoito kustannusvaikuttava (=lisäkustannusten kohtuullisuus suhteessa lisäterveyshyötyihin) sen hoitovaihtoihin verrattuna olemassa olevan näytön perusteella? 2) Missä potilasryhmissä hoito on kustannusvaikuttavaa? (Rannanheimo & Martikainen 2021)

Taloudellisen arvioinnin keskeisin tulosmuuttaja on inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER), joka kertoo, kuinka paljon arvioinnin kohteena olevan hoidon tuottama lisäterveyshyöty-yksikkö (esim. QALY) maksaa keskimäärin jo käytössä olevaan hoitovaihtoehtoon verrattuna. ICER-estimaatin käyttö soveltuu tilanteisiin, joissa arvioinnin ja päätöksenteon kohteena on sekä vertailuhoitoaan vaikuttavampi että kustannuksiltaan kalliimpi hoito. Tämä on tyypillinen tilanne uusien hoitojen kohdalla. Päätöksenteossa lisäkustannusten kohtuullisuutta suhteessa odotettuihin lisäterveyshyötyihin (ts. ICER-estimaatti) voidaan arvioida pragmaattisesti vertaamalla saatua estimaattia esimerkiksi aikaisemmin käyttöön hyväksytyjen hoitojen vastaaviin estimaatteihin. Kansainvälisten havaintojen perusteella keskimääräiset ICER-estimaattien kynnyksarvot ovat olleet syöpähoitojen osalta esimerkiksi UK:ssa noin 52 000 €/QALY (Dakin ym. 2015) ja Ruotsissa vuosina 2010–2020 noin 74 000 €/QALY (Chauca Strand ym. 2022). Suomessa julkilausuttuja kynnyksarvoja ei ole esitetty.

Taloudellisen arvioinnin tukena tarvitaan usein terveystaloudellista mallinnusta, koska tyypillisesti kaikkea taloudellisessa arvioinnissa tarvittavaa tietoa ei ole saatavissa yhdestä tutkimuksesta, eikä kaikkia olennaisia kustannuksia ja terveysvaikutuksia pystytä arvioimaan tutkimuksen aikana esimerkiksi niiden rajallisten seuranta-aikojen takia¹. Syöpähoitojen taloudellisen arvioinnissa käytetään nykyisin hyvin yleisesti ositettuja elinaikamalleja, joiden avulla voidaan ekstrapoloida kliinisten tutkimusten seuranta-aikana havaittuja hoitotuloksia seuranta-aikaa pidemmälle ajanjaksolle. Tulosten ekstrapolointi sisältää luonnollisesti epävarmuutta mutta esimerkiksi HTA-arviointiviranomaisten arviointeihin pohjautuvien katsaus-

¹ Kliinisten lääketutkimusten seuranta-aikoja voitaisiin toki teoriassa pidentää kestävämmän vuosia tai jopa vuosikymmeniä mutta tällöin uusien lääkkeiden käyttöön saaminen hidastuisi merkittävästi ja niiden hinnat kallistuisivat nykyisestä. Lisäksi käyttöönotto-viiveen aiheuttamat vaikutukset (vaihtoehtokustannukset) näkyisivät eettisesti haastavina ennenaikaisesti menetettyinä elinvuosina niiden potilaiden joukossa, jotka olisivat voineet hyötyä uusista hoidoista heidän sairautensa hoidossa (Sandman & Liliemark 2017). Muun muassa näiden edellä mainittujen asioiden seurauksena terveystaloudellista mallinnusta voidaankin pitää väistämättömänä osana taloudellista arviointia (Buxton ym. 1997).

ten tulosten mukaan alkuperäiset ekstrapolaatiot voivat usein kuitenkin jopa aliarvioida todellisia hoidon pitkänaikavälin hyötyä kokonaiselinajan osalta (Bullement ym. 2019, Grumberg ym. 2022) – näin ollen epävarmuus ei ole ilmiönä ainoastaan yksisuuntainen. Lääkehoitojen taloudellisen arvioinnin lähestymistapoja, vaihteita ja menetelmiä on kuvattu tarkemmin toisaalla (Rannanheimo & Martikainen 2021).

Kustannusvaikuttavuuden rooli diffuusin suurisoluisen b-solulymfooma hoitoihin liittyvissä päätöksissä

Palkon 15.12.2022 julkaiseman suositusluonnoksen perusteella polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoidon ei tulisi kuulua palveluvalikoimaan aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa (DLBCL) Suomessa. Sairautena DLBCL on yleisin imukudossyöpä, jonka ensilinjan hoidon tavoitteena on potilaan parantuminen (Tilly ym. 2015).

Tutkimusnäyttö polatutsumabi-vedotiinin (Pola-R-CHP) yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta pohjautuu laajaan faasin III POLARIX-tutkimukseen (n=879), jossa sitä verrattiin yhdistelmästandardihoitoon (R-CHP) (NCT03274492, Tilly ym. 2022). POLARIX-tutkimus osoitti, että polatutsumabi-vedotiinin yhdistelmähoito on käytettyyn verrokkihoitoon verrattuna teholtaan parempi taudin uusiutumisen ja kuoleman riskin pienentämisessä (riskisuhde HR 0,73; 95 % luottamusväli (LV) 0,57–0,95) seuranta-ajan mediaanin ollessa 28,2 kuukautta. Pola-R-CHP-yhdistelmähoidon kliininen merkittävyys tuli esiin erityisesti keskikorkean ja korkean uusiutumisen riskin potilailla (IPI 3-5) (n=545), joilla taudin uusiutumisen tai kuoleman riski vähentyi 30 % (HR 0,70, 95 % LV 0,5–0,9) verrattuna standardi R-CHOP-hoitoon. Fimean arviointiraportin (Laminsalo ym. 2022) perusteella Pola-R-CHP-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on koko potilaspopulaatiossa noin 36 000 EUR/QALY ja IPI 3-5 -alaryhmässä 8 100 EUR/QALY. Arviointi toteutettiin julkisin tukkuhinnoin. Näitä ICER-estimaatteja voidaan yllä esitettyjen kansainvälisten ICER-kynnysarvojen perusteella pitää kohtuullisina. Hoidon kokonaistaloudellisuuden arvioinnin osalta on myös huomionarvioista se, että yhdistelmähoito vähentää POLARIX-tutkimuksen tulosten perusteella jatkohoitojen käyttötarvetta (Tilly ym. 2022), mikä potentiaalisesti sekä vapauttaa terveydenhuollon rajallisia resursseja muuhun vaihtoehtoiseen käyttöön että vähentää jatkohoidoissa tarvittavien erityisen kalliiden hoitojen, kuten CAR-T-hoitojen ja kantasolusiirtojen käyttötarvetta.

Yllä mainituista tekijöistä huolimatta Palkon 15.12.2022 suositusluonnos kuitenkin esittää, ettei Pola-R-CHP-yhdistelmähoidon tulisi kuulua osaksi palveluvalikoimaa. Tämä kyseenalaistaa kustannusvaikuttavuusinformaation merkityksen osana päätöksentekoa suhteessa siihen, mitä siitä on säädetty terveydenhuoltolain kohdassa 7 a § (30.12.2013/1202). Tämä korostuu erityisesti, kun Pola-R-CHP-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuusestimaatteja ja niiden taustalla käytettyä tutkimusnäyttöä verrataan Palkon aikaisempiin (käyttöä puoltaviin) suosituksiin saman sairauden hoidossa käytettävien lääkkeiden osalta (**Taulukko 1**). Keskeisen tutkimusnäytön osalta Pola-R-CHP-yhdistelmähoidon tutkimusnäyttö pohjautuu yleisesti luotettavana pidettyyn faasi III satunnaistettuun ja kontrolloituun tutkimusasetelmaan sekä isoon potilasjoukkoon. Kahden aikaisemmin suosituksen saaneen hoidon osalta kliininen tutkimusnäyttö pohjautuu kontrolloimattomiin, yksihaaraisiin ja potilasmäärältään pieniin tutkimuksiin.

Fimean arviointiraportteja (Laminsalo ym. 2022, Oravilahti ym. 2018, Arola ym. 2018) vertaamalla nähdään, että Pola-R-CHP-yhdistelmän hoidon odotetut lisäkustannukset suh-

teessa odotettuihin lisäterveyshyötyihin (ICER-estimaatti) nähden ovat huomattavasti kohtuullisemmat kuin esimerkiksi vastaavassa arvioissa aksikabtagenei-siloleuseelihoidon osalta. Tisagen-lekleuseelihoidon osalta Fimea ei ole pystynyt edes toteuttamaan kustannusvaikuttavuuden arviointia käytettävissä olevan näytön puuttuessa. Hoitojen käyttöönottoon liittyvien budjettivaikutusten osalta Pola-R-CHP-hoito on tukkuhinnoin tarkastellen halvin, vaikka vuosiarviot sillä hoidettavien potilaiden määrästä ovat suurimmat. Edellä mainituista seikoista huolimatta Pola-R-CHP-yhdistelmähoitoa ei olla suosittlemassa osaksi palveluvalikoimaa, vaikka aikaisempiin päätöksiin nähden Pola-R-CHP-yhdistelmähoitoon lisäkustannukset ovat kohtuullisemmat ja budjettivaikutukset pienemmät kuin aikaisemmin palveluvalikoimaan hyväksytyillä hoidoilla. Päätöksenteko vaikuttaakin pohjautuvan pelkästään kliinisen näytön epävarmuuteen, erityisesti kokonaiselinajan osalta, jonka osalta kausaalinen hyödyn osoittamisen tiedetään olevan ensilinjan hoidoille haastavaa johtuen muun muassa niitä seuraavien jatkohoitujen eroista ryhmien välillä (Cho 2021). POLARIX-tutkimuksessa suurempi osuus verrokkiryhmän potilaista sai jatkohoitoja, jotka sisälsivät muun muassa autologisia kantasolusiirtoja ja CAR-T-hoitoja (Tilly ym. 2022). Tämän vuoksi kokonaiselinaikaedun arviointi ko. tutkimuksessa ei ole mielekästä näiden merkittävien sekoittavien tekijöiden takia. Fimea on kuitenkin arviointiraportissaan (Lamminsalo ym. 2022) tarkastellut kliiniseen tutkimusnäyttöön liittyviä epävarmuustekijöitä lukuisilla eri herkkyysanalyysillä ilman, että johtopäätökset Pola-R-CHP-yhdistelmähoitoon kustannusvaikuttavuudesta suhteessa sen vertailuhoitoon ovat merkittävästi muuttuneet.

Laajemmin tarkastellen nyt käsitellyssä oleva suositusehdotus herättää kysymyksen siitä, arvioidaanko Suomessa lääkehoitoja samoilla kriteereillä eri kanavissa (sairausvakuutuksen korvaamat hoidot vs. sairaalavalmisteet). Sairausvakuutuslain perusteella korvattavien avohoidon lääkkeiden taloudellinen arviointiprosessi ja -kriteerit ovat Suomessa jo vakiintuneet ja päätöksenteon ennakoitavuus on hyvä. Myös mahdollisuus neuvotteluihin hinta- ja korvattavuusviranomaisen kanssa on olemassa, mikä osaltaan edistää arvioinnin ja päätöksenteon ennakoitavuutta. Nyt käsiteltävän suositusehdotuksen osalta päätöksenteon kriteereihin ja ennakoitavuuteen jää parantamisen varaa. Näiden tekijöiden huomiointi ja päätöksentekoprosessin kehittäminen on tärkeää, jotta voimme jatkossakin varmistaa uusien hoitojen saamisen potilaiden käyttöön mahdollisimman nopeasti, kohtuullisin lisäkustannuksin ja terveyshyötyjä maksimoiden. Päätöksentekoon liittyviin epävarmuuksiin on löydettävissä keinoja, joilla kliinistä ja/tai taloudellista riskiä on mahdollista jakaa eri osapuolien kesken (Martikainen 2021). Myös Palkon suosituksissa mainittu reaali maailman vaikuttavuustiedon kerääminen ja siihen liittyvien PLEG-prosessien (Moseley ym. 2020) kehittäminen on kannattettavaa, jotta voimme lisätä ymmärrystämme uusien hoitojen vaikuttavuudesta ja kokonaistaloudellisesta merkityksestä.

Kuopiossa 20.1.2023

Janne Martikainen, professori (lääketaloustiede)²
Farmasian laitos
Itä-Suomen yliopisto

² Sidonnaisuudet: Perustajaosakas ESiOR Oy. Tutkimusrahoitus: Suomen Akatemia, Kela, STM, Sitra, Valtionneuvoston kanslia, MSD Oy, Lääketeollisuus ry, International Association for Cereal Science and Technology Service GmbH, ILSI Europe.

Taulukko 1. Palkon suosituksia diffuusin suurisoluisen b-solulymfooman lääkehoitojen osalta.

Hoito	Käyttöaihe	Keskeinen tutkimusnäyttö perustuen Fimean arviointiraporttiin	Listahinta arviointiajankohdanna	ICER-estimaatti (julkisin tukkuhinnoin laskettuna)	Budjettivaikutus (potilasmäärä/vuosi)	Suositus(ehdotus)
Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta)	"... <i>uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCBL:n tai PMBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen...</i> "	Faasi 1-2 yksiaarainen ZUMA-1-tutkimus (n=111). Mediaani seuranta-aika 15,4 kk* "Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta. Hoidon päätöksessä ei ollut mukana vertailuryhmää ja tutkimusasetelmassa hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni."	327 000 €	69 000 € / QALY "Kun huomioidaan hoidon vaikuttavuudesta saatuun kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus, siitä aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden liian korkeat."	~13 M€ (40 potilasta)	Kuuluu palveluvalikoimaan (STM038:00/2017)***
Tisagenlekleuseeli (Kymriah)	"... <i>uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCBL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.</i> "	Faasi II yksiaarainen JULIET-tutkimus (n=165). Mediaani seuranta-aika 14 kk**	320 000 €	"Hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa ei ole voitu arvioida ja kliininen vaikuttavuusnäyttö on epävarmaa."	~13 M€ (40 potilasta) "Hoidosta aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden huomattavan korkeat."	Kuuluu palveluvalikoimaan (12.12.2019)***
Polatutumabivedotiinin yhdistelmähoito	"... <i>aiemmin hoitamattomaan diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon.</i> "	Faasi III satunnaistettu ja lumekontrolloitu POLARIX-tutkimus (n=879). Mediaani seuranta-aika 28,2 kk	61 000 €	Koko populaatio 36 000 €/QALY IPI 3-5 alapopulaatio 8 100 €/QALY	6,6–9,3 M€ (140–190 potilasta) IPI 3-5 alapopulaatio 3,4–4,8 M€ (70–100 potilasta)	Ei kuulu palveluvalikoimaan (alustava ehdotus 15.12.2022; STM051:00/2020)

*Palkon lopullisessa suosituksessa päivitetty ZUMA-1-tutkimuksen tulokset, joissa mediaani seuranta-aika 27,1 kk, ** Palkon lopullisessa suosituksessa päivitetty JULIET-tutkimuksen tulokset, joissa mediaani seuranta-aika 49 kk,*** Palveluvalikoimaan kuulumisen ehdoksi esitetty merkittävä hinnan alennus.

Kirjallisuusviitteet:

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

Bullement A, Cranmer HL, Shields GE. A Review of Recent Decision-Analytic Models Used to Evaluate the Economic Value of Cancer Treatments. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(6):771-780.

Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, Vray M. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6(3):217-27.

Chauca Strand G, Bonander C, Jakobsson N, Johansson N, Svensson M. Assessment of the clinical and cost-effectiveness evidence in the reimbursement decisions of new cancer drugs. *ESMO Open*. 2022 Oct;7(5):100569.

Cho SK. Considerations for Cost-Effectiveness Analysis in Oncology. *Value Health*. 2021;24(7):1084-1085.

Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. *Health Econ*. 2015;24(10):1256-1271.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes 3rd Edition*, 2005

Grumberg, V., Roze, S., Chevalier, J., Borrill, J., Gaudin, A., & Branchoux, S. (2022). A Review of Overall Survival Extrapolations of Immune-Checkpoint Inhibitors Used in Health Technology Assessments by the French Health Authorities. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 38(1), E28.

Lamminsalo M, Oravilahti T, Ruotsalainen J. Polatutumabi-vedotiinin yhdistelmähoito diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2022.

Landman L, Liliemark J. From evidence-based to hope-based medicine? Ethical aspects on conditional market authorization of and early access to new cancer drugs. *Semin Cancer Biol*. 2017;45:58-63.

Martikainen J. Uusien lääkehoitojen vaikuttavuusperusteisista rahoitusmalleista tehtiin selvitys, 2021. Saatavissa: <https://www.uef.fi/fi/artikkeli/uusien-laakehoitojen-vaikuttavuusperusteisista-rahoitusmalleista-tehtiin-selvitys>

Moseley J, Vamvakas S, Berntgen M, Cave A, Kurz X, Arlett P, Acha V, Bennett S, Cohet C, Corriol-Rohou S, Du Four E, Lamoril C, Langeneckert A, Koban M, Pasté M, Sandler S, Van Baelen K, Cangini A, Garcia S, Obach M, Gimenez Garcia E, Varela Lema L, Jauhonen HM, Rannanheimo P, Morrison D, Van De Castele M, Strömngren A, Viberg A, Makady A, Guilhaume C. Regulatory and health technology assessment advice on postlicensing and postlaunch evidence generation is a foundation for lifecycle data collection for medicines. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1034-1051.

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta suurisoluisten B-solulymfoomien hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fi-me-a. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018.

Rannanheimo P & Martikainen J, 2021. Lääkehoitojen taloudellinen arviointi. Teoksessa Hämeen-Anttila K & Katajavuori N. Yhteiskunnallinen lääketutkimus: ideasta näyttöön. Saatavilla: <https://doi.org/10.31885/9789515150417>

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363.