

## TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 5/2024 toimikausi 2023-2026 PÖYTÄKIRJA

Aika	1.2.2024 klo 10.00-13.55
Paikka	Teams/Julkisen liikenteen lakon vuoksi kokous toteutettiin etäkokouksena
Osallistujat	Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja (läsnä)

### Jäsenet

Juha Auvinen (etänä)  
Antti Hedman (poissa)  
Teppo Heikkilä (etänä)  
Tapani Hämäläinen, varapj. (etänä)  
Sirkku Jyrkkiö (etänä k.1-5,7-9)  
Eila Kankaanpää (poissa)  
Tuula Kock (poissa)  
Jarmo Koski (etänä)  
Janne Leinonen, varapj. (etänä)  
Heikki Lukkarinen (etänä)  
Minna-Liisa Luoma (etänä k.1-5, 7-9)  
Terhi Nevala (etänä k.3-9)  
Piia Rannanheimo, varapj. (etänä)  
Valpuri Taulasalo (etänä k.1-5)  
Eija Tomás (etänä k. 7-9)

### Varajäsenet

Riitta Aejmelaesus (etänä k.1-5)  
Kati Kinnunen (etänä)  
Nina Erno-Ustinov (etänä)  
Vesa Jormanainen (poissa)  
Nina Lindfors (poissa)  
Riitta Suhonen (poissa)  
Sari Raassina (etänä)  
Jukka Kärkkäinen (etänä)  
Kirsi Vainiemi (etänä k.2-9)  
Juuso Tamminen (poissa)  
Eeva Reissell (etänä)  
Juuso Heikkinen (poissa)  
Kari Punnonen (poissa)  
Hanna Suurmunne (etänä k.6-9)  
Markus Paananen (poissa)

### Pysyvä sihteeristö

Hanna-Mari Jauhonen, pääsihteerä (läsnä)  
Ritva Bly, erityisasiantuntija (läsnä)  
Sari Koskinen, erityisasiantuntija (läsnä)  
Reima Palonen, erityisasiantuntija (läsnä)  
Outi Salminen, erityisasiantuntija (läsnä)  
Leena Alanne, assistentti (läsnä)  
Katariina Klintrup, sivutoiminen sihteerä (poissa)

### Asiantuntijat

Ilona Autti-Rämö (etänä)  
Petra Falkenbach (etänä)  
Mika Gissler (etänä)  
Jorma Komulainen (etänä)

Maija Miettinen (etänä k.2-5)  
Lauri Pelkonen (etänä k.1-4)  
Kirsi Ruuhonen (läsnä k.1-2,4-9)  
Susanne Uusitalo (etänä)

### Kutsutut

Neill Booth, Summaryx (etänä k.6)  
Juho Joutsa, Itä-Suomen yliopisto (etänä k.6)

## 1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (19.12.2023, liite 1)

**Päätös:** Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus ja tiedotettavat asiat.

Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

## Hyväksyttävät suositukset ja kriteerit

### 2. Lutetium(177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa, Reima Palonen, liite 2a-b

Fimean arviointiraportti on julkaistu [maaliskuussa 2023](#) ja se on esitelty lääkejaostossa 12.4.2023. Asiaa on käsitelty useampaan kertaan lääkejaostossa. Lisäksi sihteeristö on käynyt keskusteluja Lääketeollisuus ry:n kanssa.

Palko päätti 26.10.2023 palauttaa suosituksen jatkovalmisteluun. Lääkejaosto hyväksyi 11.12.2023 muutetun suositusluonnoksen vietäväksi Palkoon, joka hyväksyi 19.12.2023 sen julkaistavaksi kommenteille. Luonnos oli otakantaa-kommenteilla 22.12.2023-16.1.2024. Saatiin kaksi yleisluontoista kommenttia, jotka eivät antaneet aihetta luonnoksen muuttamiseen. Myyntiluvan haltija ilmoitti vastineenaan, ettei heillä ole kommentoitavaa.

**Päätös:** Hyväksyttiin ehdollisesti myönteinen lopullinen suositus ja tiivistelmä julkaistavaksi.

## Otakantaan ja Lausuntopalveluun hyväksyttävät suositusluonnokset ja kriteerit

### 3. Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa, Outi Salminen, liite 3

Fimean arviointiraportti on julkaistu [heinäkuussa 2023](#). Lääkejaosto on käsitellyt luonnosta useassa kokouksessa.

Lääkejaosto on valmistellut kielteisen suositusluonnoksen, joka esitettiin julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa.

**Päätös:** Hyväksyttiin suositusluonnos julkaistavaksi kommentoitavaksi.

## Muut päätettävät asiat

### 4. Toimintasuunnitelma 2024, Hanna-Mari Jauhonen, liite 4

Palko kävi kokouksessaan 19.12.2023 saatekeskustelun vuoden 2024 toimintasuunnitelmaa varten.

**Päätös:** Hyväksyttiin Palkon toimintasuunnitelma vuodelle 2024.

### 5. Mielenterveys, päihteet ja kipu -jaoston (Miepäki) täydentäminen ja eron myöntäminen yhdelle jäsenelle, Sari Koskinen, liite 5

Miepäki-jaostossa ei tällä hetkellä ole terveystaloustieteen asiantuntija-jäsentä, koska aiemmin asiantuntijana toiminut henkilö lopetti jaostotyöskentelyn sovitusviime vuoden 2023 loppuun. Jaostotyöskentelyssä tarvitaan jatkossakin terveystaloustieteen osaamista. FT Mervi Rantsi on ilmaissut olevansa käytettävissä ja hänellä on paljon terveystaloustieteen osaamista.

Lisäksi Sanna Hautala on pyytänyt työkiireidensä vuoksi eroa jaoston jäsenyydestä.

**Päätös:**

- a) Hyväksyttiin FT Mervi Rantsi Miepäki-jaoston jäseneksi kuluvan toimikauden loppuun, 30.6.2026 saakka.
- b) Myönnettiin ero Sanna Hautalalle jaoston jäsenyydestä.

## Muut asiat

### 6. Mielenterveys, päihteet ja kipu -jaoston ajankohtaiset asiat, Sari Koskinen, Juho Joutsa / Summaryx

Jaostossa jatkuu transkraniaalinen magneettistimulaatio (tms) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tdcs) lääkeresistentin masennuksen hoidossa – ja transkraniaalinen magneettistimulaatio (tms) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tdcs) neuropaattisen kivun hoidossa suositusten valmisteleminen. Jaosto on vastaanottanut neuropaattisen kivun –suositusta varten laaditun systemaattisen kirjallisuuskatsauksen.

**Asian käsitteleminen:** Kuultiin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keskeiset tulokset ja keskusteltiin jaoston esiin ottamista kysymyksistä ja ohjeistettiin jatkovalmistelua.

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.

## 7. Eettinen arviointi Palkon suosituksissa, Ilona Autti-Rämö

Esiteltiin keskustelun pohjaksi alustavia ajatuksia siitä, miten eettistä arviointia voisi edelleen kehittää, esimerkkinä lääkkeet.

**Päätös:** Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

## 8. Ilmoitusasiat, Hanna-Mari Jauhonen

Seuraavat kokoukset:

- 19.3.2024, VM Nh Jakovara
- 7.5.2024, VM Nh Jakovara
- 12.6.2024 läsnäkokous , Königsted

Muut tiedotettavat asiat:

10 v-seminaari 16.9. alkavalla viikolla – selvitetään päivämäärä Doodle kyselyllä. Aihe-ehdotuksia voi esittää sihteeristölle jatkovalmisteluun.

Kuvantamistutkimusten jaosto järjestää Webinaarin 15.3. klo 10-11.30 oireettomien henkilöiden sepelvaltimoiden TT- tutkimusten kriteereistä.

Pohjolan lääkäripäivillä 23.2.24 on kurssi ”Kokonaisvaltainen työote mielenterveyshäiriöiden hoidossa”, jossa yksi luento käsittelee Palkon toimintaa ja mielenterveydenhäiriöiden suosituksia (”EBM-näkökulma eri sairauksien hoidossa – Palkon suositukset”)

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.

## 9. Kokouksen päätös, klo 13.55

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 13.55.

Puheenjohtaja	Sirkku Pikkujämsä
Pääsihteeri	Hanna-Mari Jauhonen
Erytysiantuntija	Sari Koskinen
Erytysiantuntija	Reima Palonen
Erytysiantuntija	Outi Salminen

## LIITTEET

Liite 1. Palkon 19.12.2023 kokouksen [pöytäkirja](#)

Liite 2a. [Suositus](#) Lutetium(177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

Liite 2b. [Tiivistelmä](#) Lutetium(177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

Liite 3. Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa

Liite 4. [Toimintasuunnitelma](#) vuodelle 2024

Liite 5. Miepäkin uuden jäsenen nimittämismuistio.

## OHEISMATERIAALIT

Oheismateriaali 6, Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

## JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet

Asiantuntijat

Sihteeristö

Versio 22.1.2024

Luonnos hyväksytty Palkon kokouksessa 1.2.2024 julkaistavaksi kommentoitavaksi

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

# Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa

Mosunetutsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan merkittävä osa potilaista sai hoidolle pitkäkestoisen vasteen, mutta hoidon vaikutus elinaikaan tai elämänlaatuun ei ole vielä arvioitavissa. Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi II:n tutkimukseen. Mosunetutsumabi-hoidon teho- ja kustannusvertailu perustuu kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.

## Sisälllys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja .....	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	2
5	Vaikuttavuus ja turvallisuus .....	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset .....	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....	6
8	Johtopäätökset.....	6
9	Yhteenveto suosituksesta .....	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.....	8
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	8
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet .....	9
13	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	9
14	Lähteet .....	10

## Lyhenteet

CR	Täydellinen vaste (complete response)
CVP	Syklofosmamidin, vinkristiinin ja prednisolonin yhdistelmäsyöpälääkehoito
DoCR	Täydellisen vasteen kesto (duration of complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ESMO	Euroopan onkologiajärjestö (European Society for Medical Oncology)
INV	Tutkijan arvioima
IRF	Puolueeton arviointiryhmä (independent research forum)
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
ORR	Objektiivinen hoitovasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PR	Osittainen vaste (partial response)
R-CHOP	Rituksimabin, prednisolonin ja kolmen solunsalpaajan (doksorubiini, syklofosfamidi ja vinkristiini) yhdistelmäsyöpälääkehoito
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)



## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystaluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.



## 1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on mosunetutsumabi (kauppanimeltä Lunsumio) hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa. Suositus perustuu Fimean heinäkuussa 2023 julkaisemaan arviointiraporttiin (Nousiainen ym. 2023). Myyntiluvan haltija (Roche) on antanut vastineen Fimean raporttiin ja toimittanut lisäksi Palkolle kongressiabstraktin GO29781-tutkimuksen kolmen vuoden seurannan tuloksista (Schustler SJ ym. 2023).

## 2 Terveysongelma

Folikulaarinen lymfooma on B-soluista lähtöisin oleva imukudossyöpä. Se on yleisin hidaskasvuisista lymfoomista ja toiseksi yleisin lymfooman alatyypeistä Yhdysvalloissa ja Euroopassa. Suomessa todetaan noin 300 uutta tapausta vuosittain. (Suomen syöpärekisteri).

Folikulaarinen lymfooma etenee usein hitaasti ja sen ennuste on hyvä. Kymmenen vuoden elossaolo-osuus on 80 %. Taudin uusiutuessa ennuste on huonompi. Potilailla, joilla follikulaarinen lymfooma on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen, ja joita ei ole vielä hoidettu lisää, etenemisvapaan elinajan (PFS) mediaani on 1,0–1,1 vuotta ja elossaoloajan (OS) mediaani 4,8–8,8 vuotta (Lunsumio, EPAR).

## 3 Arvioitava menetelmä

Mosunetutsumabi on immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu T-solujen pinnalla olevaan CD3-antigeeniin ja B-solujen pinnalla olevaan CD20-antigeeniin. Se toimii vain, jos vasta-aine sitoutuu CD20-antigeeniin ja CD3-antigeeniin samanaikaisesti. Vasta-ainehaarojen sitoutuminen johtaa T-solun aktivoitumiseen, mikä indusoi B-solujen lyysin ja solukuoleman. (Lunsumio, EPAR)



Euroopan komissio on myöntänyt ehdollisen myyntiluvan mosunetutsumabia sisältävälle Lunsumio-valmisteelle huhtikuussa 2022. Lunsumio on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai refraktorisen follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa. Valmistetta annostellaan laskimoon 21 vuorokauden hoitokausissa eli sykleissä siten, että alkuun annosta nostetaan asteittain. Hoitoa annetaan 8 hoitosykliä, paitsi jos potilaalle ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä, tai jos potilaan sairaus etenee. Täydellisen vasteen saavuttaneilla potilailla hoitoa ei tarvitse jatkaa 8 hoitosyklin jälkeen. Potilaille, joilla vaste on osittainen tai stabiili, annetaan vielä 9 hoitosykliä (yhteensä 17 hoitosykliä).

Mosunetutsumabin vaikutuksia suosituksen mukaisessa käyttöaiheessa on tutkittu yhdessä faasin 2 monikansallisessa yksihaaraisessa GO29781-tutkimuksessa (Budde ym. 2022, Bartlett ym. 2022). Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli puolueettoman arviointiryhmän (IRF) arvioima täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat tutkijan (INV) arvioima täydellisen vasteen osuus, objektiivinen hoitovasteosuus (ORR), vasteen kesto (DoR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Fimean arviointiraportin Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ainoastaan Englannin ja Walesin arviointi on valmistunut mosunetutsumabin käytöstä hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman kolmannen linjan hoidossa (NICE). Suosituksen mukaan mosunetutsumabia ei suositella käytettävän kliinisen näytön ja kustannusvaikuttavuuden epävarmuuden takia. Englannin ja Walesin valmistuneen raportin lisäksi arviointi on kesken ainakin viidessä maassa.

#### **4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan**

Suomen Lymfoomaryhmän vuonna 2023 päivitetystä hoitosuosituksessa kuvataan follikulaarisen lymfooman hoitovaihtoehtoja. Levinneisyysasteen III-IV oireisessa taudissa ensilinjan hoitona suositellaan immunoterapiaa tai kemoimmunoterapiaa.



Hoitovaihtoehtoja ovat rituksimabi, R-bendamustiini, R-CHOP ja R-CVP. Myös obinututsumabi yhdistettynä CHOP/CVP-hoitoon on mainittu hoitovaihtoehtona, mutta tämä yhdistelmä ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan (Suomen lymfoomaryhmä, Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus, 2023).

Rituksimabi-hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa voidaan hoitaa obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmällä. Hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman kolmannessa hoitolinjassa voidaan käyttää idelalisibia, joka on sairausvakuutuksesta peruskorvattava follikulaarisen lymfooman kolmannen linjan hoidossa. Myös radioimmunoterapiaa voidaan käyttää kolmannen linjan hoidossa, mutta tämä hoitomuoto ei ole vakiintunut kliiniseen käytäntöön. (Suomen lymfoomaryhmä, Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus, 2023)

Euroopan onkologiajärjestön follikulaarista lymfoomaa koskevassa hoitosuosituksessa vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa saaneen hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen taudin hoito riippuu taudin etenemättömyysajasta ennen uusiutumista. Pitkän, yli kaksi vuotta kestäneen elpymävaiheen potilaita voidaan hoitaa immunokemoterapialla. Kolmannen tai sitä myöhäisemmän linjan potilaille suositellaan rituksimabia monoterapiana tai rituksimabi-lenalidomidi-hoitoa. Suomessa lenalidomidi ei kuitenkaan ole sairausvakuutuksesta korvattava tässä käyttöaiheessa. Suosituksen mukaan kahteen aiempaan hoitoon reagoimattomia potilaita voidaan hoitaa idelalisibillä. Joissain tapauksissa voidaan myös käyttää radioimmunoterapiaa, ja osa potilaista soveltuu kantasolusiirtoon. (Dreyling ym. 2021).

## 5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

GO29781-tutkimuksessa 90 follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta hoidettiin mosunetutsumabilla, joista täydellisen hoitovasteen (CR) saavutti puolueettoman arviointiryhmän mukaan 60 % (n= 54). Objektivisen hoitovasteen (ORR, sisältäen täydellisen ja osittaisen vasteen saaneet potilaat) saavutti 80 % potilaista (n=72).



Tutkimuksessa 23 % (n=20) follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista sai alle kahdeksan hoitosykliä, 59 % (n= 53) kahdeksan hoitosykliä ja 18 % (n=16) enemmän kuin kahdeksan hoitosykliä. Enimmäismäärän, 17 hoitosykliä sai 12 % potilaista (n = 11).

Ensisijaisessa analyysissä (seuranta-aika 18,3 kk) ORR saavuttaneiden potilaiden mediaani vasteen kesto (DoR) oli puolueettoman arviointiryhmän arvioimana 22,8 kuukautta (95 %:n LV 9,7 kk–NR). Päivitetystä analyysistä (seuranta-aika 37,4 kk) mediaanivasteen kesto (DoR) oli 35,9 kuukautta (95 %:n LV 20,7 – NR). Etenemisvapaan elossaoloajan (PFS) mediaani oli 24,0 kuukautta (vaihteluväli 12 kk–NR) ja kolmen vuoden seurannan kohdalla 43,2 % potilaista oli etenemisvapaita (PFS-osuus; 95 %:n LV 31,3 – 55,2). Tutkimuksessa ei ole vielä saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, mutta potilaiden elossaolo-osuus kolmen vuoden seurannan kohdalla oli 82,4 % (OS-osuus; 95 %:n LV 73,8 – 91,0). GO29781-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät mosunetutsumabi-hoidosta muita enemmän.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle ja Palkolle tutkimuksen elämänlaatumittausten tulokset. Nämä tulokset on peitetty Fimean arviointiraportista luottamuksellisina tietoina.

Kaikilla GO29781-tutkimukseen osallistuneilla käyttöaiheen mukaisilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste 3–4) havaittiin hoidon aikana 70 %:lla potilaista. Mosunetutsumabi-hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni 92 %:lla ja vaikeita tai henkeä uhkaavia 51 %:lla potilaista. Hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia (SAE) raportoitiin 33 %:lla. Yleisimmät hoidon aikana ilmaantuneet haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, väsymys, päänsärky, kuume, hypofosfatemia, kutina ja neutropenia. Yleisimmät vaikeat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumaryhmät, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista, olivat neutropenia ja hypofosfatemia. Yleisimmät mosunetutsumabi-hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, kuume, väsymys, kutina, neutropenia ja ihottuma. Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmaantui hoidon aikana neljälle potilaalle (4,4 %), näistä kaksi liittyi mosunetutsumabihoitoon. Follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla ei havaittu mosunetutsumabihoitoon liittyviä kuolemantapauksia.



Myyntiluvan haltija toteutti kaksi epäsuoraa vertailua mosunetutsumabin ja idelalisibin välillä käyttäen DELTA-tutkimuksen tuloksia ja yhdysvaltalaisesta rekisteristä poimittuja rekisteritietoja. Rekisteriaineistoon perustuvaa vertailua ei kuitenkaan voitu hyödyntää, koska idelalisibia saaneita potilaita ei ollut mahdollista erotella lopputuloksista.

Ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) tulosten mukaan mosunetutsumabi-hoito ei ollut merkittävästi parempi kuin idelalisibi-hoito muuten kuin täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden määrän osalta. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy suurta epävarmuutta.

## **6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

Myyntiluvan haltija toteutti kustannusten minimointianalyysiin, jossa se vertasi mosunetutsumabi-hoitoa idelalisibi-hoitoon. Kustannusten minimointianalyysi olettaa verrattavien hoitojen terveys- ja turvallisuushyötyjen olevan keskenään samankaltaisia, jolloin analyysissä keskitytään ainoastaan kustannusten vertailuun. Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysi perustuu edellä viitattuun ankkuroimattomaan kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun. Kustannusten minimointianalyysissä mosunetutsumabi-hoidon kestonä käytettiin hoidon keskimääräistä kestoä (5,8 kk) ja idelalisibi-hoidon kestonä käytettiin myyntiluvan haltijan mallintamaa kestoä (26,4 kk). Näillä kestoilla mosunetutsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat julkisella tukkuhinnalla laskettuna noin 79 000 €. Idelalisibi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat mallinnettuna noin 92 000 €. Huomattavaa on, että Fimean arviointiryhmä piti myyntiluvan haltijan mallintamaa idelalisibi-hoidon kestoä (26,4 kk) ylimitoitettuna.

Myyntiluvan haltija arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain 12 mosunetutsumabi-hoitoon soveltuvaa potilasta. Hoidon kokonaiskustannukset kolmen vuoden hoidon osalta tälle potilasjoukolle olisivat julkisella tukkuhinnalla 2,7 miljoonaa. Myyntiluvan haltija arvioi, että puolet potilaista hoidettaisiin mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla. Tällöin mosunetutsumabi-hoidon budjettivaikutus olisi julkisella tukkuhinnalla laskettuna 260 000 € kolmessa vuodessa.



## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Mosunetutsumabi-hoidon kohteena ovat potilaat, joiden syöpäsairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta ja ennuste on rajallinen. Suurin osa potilaista saa hoidolle vastetta, mutta myös vaikeita ja henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Hoidolla saavutetun vasteen merkitys ja mahdollinen vaikutus potilaiden elinaikaan ei ole vielä arvioitavissa. Kyseessä ei ole parantava hoito.

Mosunetutsumabi-hoidon käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

## 8 Johtopäätökset

Mosunetutsumabille on myönnetty ehdollinen myyntilupa follikulaarisen lymfooman hoitoon aikuispotilaille, joilla on hoitoon reagoimaton tai uusiutunut tauti, johon on saatu aiemmin kahta systeemistä hoitoa. Tulokset mosunetutsumabin vaikutuksista perustuvat kokonaan faasin II yksihaaraiseen tutkimukseen (GO29781), johon osallistui myös follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita (n = 90). Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän (IRF) arvioima täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus, jonka saavutti 60 % potilaista. Palkon näkemyksen mukaan tutkimuksessa follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden määrä on rajallinen, mutta täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus merkittävä. Taudin luonne huomioiden kyse on kuitenkin korvikemuuttujasta, jonka perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä hoidon vaikutuksesta potilaiden pitkäaikaisselviytymiseen.

Toissijaisista lopputulosmuuttujista vasteen keston mediaani oli noin kolme vuotta ja taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan mediaani kaksi vuotta. Tutkimuksessa ei ole vielä saavutettu elossaoloajan mediaania. Palkon näkemyksen mukaan vasteen keston pituus tutkimuspotilailla vaikuttaa kliinisesti merkittävältä, mutta tulokseen liittyy huomattavaa epävarmuutta huomioiden, että kyse on yksihaaraisesta tutkimuksesta. Tutkimuksen elämänlaatua koskevia tuloksia ei ole vielä julkaistu, eikä hoidon tai saavutetun hoitovasteen merkitys potilaiden elämänlaatuun ole vielä arvioitavissa.





Kaikilla GO29781-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin hoidon aikana jonkinasteinen haittatapahtuma ja 70 %:lla havaittiin vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä minkä tahansa asteisia haittatapahtumia ilmeni lähes kaikilla ja vaikeita tai henkeä uhkaavia ilmeni noin puolella potilaista. Lisäksi joka kolmannella potilaalla raportoitiin hoitoon liittyvä vakava haittatapahtuma (SAE). Palkon näkemyksen mukaan mosunetutsumabi-hoitoon liittyvien vaikeiden ja henkeä uhkaavien haittatapahtumien määrä on merkittävä. Sinänsä hoitoon liittyvät haitat ovat vasta-aineiden yhdistelmille tai bispesifisille vasta-aineille tyypillisiä.

GO29781-tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten myyntiluvan haltija arvioi tehoa ankkuroimattomalla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla mosunetutsumabi-hoidon ja idelalisibi-hoidon välillä. Vertailussa mosunetutsumabi-hoidon tulokset eivät eronneet merkittävästi idelalisibistä tutkittujen lopputulosmuuttujien osalta. Suuremmalla osalla potilaista saavutettiin kuitenkin täydellinen hoitovaste mosunetutsumabi-hoidolla kuin idelalisibilla.

Mosunetutsumabi-hoidon kustannusten minimointianalyysi perustuu myyntiluvan haltijan tekemään ankkuroimattomaan epäsuoraan vertailuun. Vertailun tuloksiin liittyy Fimean ja Palkon näkemysten mukaan huomattavaa epävarmuutta, joten tehovertailun ja kustannusten minimointianalyysin tuloksia voidaan pitää ainoastaan suuntaa antavina. Kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa menetelmänä on useita epävarmuuden lähteitä liittyen erillisten tutkimusten sisällyttämis- tai poissulkukriteereihin, potilaiden lähtötasoon, tulosmuuttujien määrittelyihin ja niiden arviointiaikatauluihin sekä mahdollisen sekoittavan muuttujan huomioiminen painotuksessa (Jiang ym. 2023). Lisäksi myyntiluvan haltija teki mosunetutsumabin osalta kustannusten minimointianalyysissään konservatiivisen oletuksen, jonka mukaan idelalisibi ja mosunetutsumabi ovat terveystaivaikutuksiltaan yhtäläiset. Perusteluihin hoitojen samankaltaisuudesta liittyy merkittävää epävarmuutta epäsuoran vertailun vuoksi. Selvityksessä myös mosunetutsumabi-hoidon pituus on aliarvioitu. Myyntiluvan haltija perustaa kustannusten minimointianalyysinsä pääosin siihen, että mosunetutsumabihoidolla saavutettuun vasteeseen riittäisi 8 syklin hoito, kuitenkin on huomattava, että myyntilupatutkimuksessa 12% follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista tarvitsi 17 syklin hoidon.





Myyntiluvan haltija arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain 12 mosunetutsumabi-hoitoon soveltuvaa potilasta. Hoidon kokonaiskustannukset kolmen vuoden hoidon osalta tälle potilasjoukolle olisivat julkisella tukkuhinnalla 2,7 miljoonaa. Mosunetutsumabi-hoidosta aiheutuisi siten kolmen vuoden jaksolla julkisella tukkuhinnalla laskettuna noin 260 000 € kustannusten lisäys skenaariossa, jossa puolet potilaista hoidettaisiin mosunetutsumabilla ja puolet idelalisibilla. Fimean arvion mukaan mosunetutsumabi-hoito lisäisi kustannuksia kolmen vuoden aikana noin 360 000–520 000 €.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Mosunetutsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta systeemistä hoitoa.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan merkittävä osa potilaista sai hoidolle pitkäkestoisen vasteen, mutta hoidon vaikutus elinaikaan tai elämänlaatuun ei ole vielä arvioitavissa. Näyttö perustuu toistaiseksi yksihaaraiseen faasi II:n tutkimukseen. Mosunetutsumabi-hoidon teho- ja kustannusvertailu perustuu kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun, jolla on menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.

## 10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Myyntiluvan ehtona on toimittaa tulokset meneillään olevasta GO42909-tutkimuksesta (arvioitu valmistuminen elokuu 2025), jossa mosunetutsumabia verrataan rituksimabiin (kumpaakin valmistetta annetaan lenalidomidin kanssa) follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joiden sairautta on hoidettu vähintään kerran aikaisemmin.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:



Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiyhdyllääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arviointiyhdyllääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiyhdyllääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiyhdyllääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiyhdyllääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Asiantuntija:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea

Jaoston vastuusihteereinä toimivat erityisasiantuntija Reima Palonen (30.11.2023 saakka), erityisasiantuntija Outi Salminen (1.12.2023 alkaen) ja vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup.

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

## 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Elokuu 2023 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 13.11.2023 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 11.12.2023 2. käsittely lääkejaostossa



- 22.1.2024 3. käsittely lääkejaostossa
- 1.2.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- pv.kk.2024 suositusluonnoksen 4. käsittely lääkejaostossa
- pv.kk.2024 Palko hyväksyi suosituksen

## 10 Lähteet

Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood*. November 15, 2022;140(Supplement 1):1467–70. DOI:10.1182/blood-2022-157691

Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. August 1, 2022;23(8):1055–65. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00335-7

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. March 2021;32(3):298–308. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.008

European Medicines Agency. Lunsumio: EPAR - Public Assessment Report. 2022 Apr [Cited 03/09/2023]. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Jiang, T., Youn, B., Paradis, A.D. et al. A Critical Appraisal of Matching-Adjusted Indirect Comparisons in Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther* 40, 2985–3005, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02520-2>

NICE. Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma



Technology appraisal guidance [TA892]. Published: 31 May 2023.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta892>

Nousiainen P, Rahkonen A, Ruotsalainen J. Mosunetutsumabi hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2023

<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-53-1>

Roche. Myyntiluvan haltijan kommentti. Vastine Fimealle\_mosunetutsumabi.

<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/146837/Kommentti%20Roche%20KAI%207%202023.pdf?sequence=6&isAllowed=y>

Schuster SJ, Sehn LH, Bartlett NL, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after  $\geq 2$  Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study.

<https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173692.html>

Suomen Lymfoomaryhmä. Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus. 2023 Mar.

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. [Viitattu 4.4.2023].

<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

## Miepäki-jaoston täydentäminen

Suositusvalmistelussa pyritään arvioimaan menetelmien käytöstä terveydenhuoltojärjestelmälle aiheutuvia kustannuksia ja menetelmien kustannusvaikuttavuutta. Mielen terveyteen, päihteisiin ja kipuun liittyvissä arvioinneissa kustannukset pitää huomioida suoria, menetelmän käytöstä terveydenhuoltojärjestelmälle aiheutuvia kustannuksia, laajemmin. Arvioinneissa pyritään kuvaamaan mm. potilaiden terveydentilan muutosten yhteyttä sairauspoissaoloihin ja mahdollisiin sairauseläkkeelle jäämisiin.

Miepäki-jaostossa ei tällä hetkellä ole terveystaloustieteen asiantuntija-jäsentä, koska aiemmin asiantuntijana toiminut henkilö ei ole enää käytettävissä, vaan lopetti jaostotyöskentelyn sovitusti viime vuoden loppuun. Jaostotyöskentelyssä tarvitaan jatkossakin terveystaloustieteen osaamista.

Uudeksi jäseneksi esitetään terveystaloustieteen maisteri, filosofian tohtori Mervi Rantsia Itä-Suomen yliopistosta.

Hän on tehnyt väitöskirjansa aiheesta: *“Health economic evaluation of implementation strategies for reducing inappropriate medication use in older people with dementia”*. Rantsin CV on liitteenä 5b.