

28.5.2020

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 29/2020  
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika 23.4.2020 klo 10.00-16.00  
Paikka STM, nh Innostamo, Meritullinkatu 8 / Skype  
Osallistujat x Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, k.1-7, 10-11

**Jäsenet**

x Tuija Kumpulainen, varapj, k.1-2, 6-18  
x Pekka Rissanen, varapj, pj. k.8-9, 12-18  
x Risto Heikkinen, varapj.  
x Janne Leinonen  
x Juha Koivisto  
x Päivi Koivuranta  
- Vesa Kiviniemi  
- Taina Remes-Lyly  
x Miia Turpeinen, k.1-8, 11, 15-18  
x Pekka Mäntyselkä, k 1-15  
x Kari-Matti Hiltunen  
x Katri Vehviläinen-Julkunen, k.1-11  
x Mirva Lohiniva-Kerkelä  
x Sirku Pikkujäämsä  
x Jarmo Koski

**Varajäsenet**

- Liisa Siika-aho  
- Marja Blom  
- Jussi Holmalahti  
x Kirsi Vainiemi, k.1-12  
- Riitta Aejmelaesus  
- Tuula Kock  
x Kari Punnonen  
x Olli-Pekka Lappalainen, k.1-13  
- Markku Mäkijärvi  
- Sari Mäkinen  
x Ilkka Kantola  
x Minna Kaila, k.7-10  
- Samuli Saarni  
- Leena Turpeinen  
x Matias Lahti

**Pysyvä sihteeristö**

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri  
x Reima Palonen, erityisasiantuntija  
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija  
x Laura Sandström, korkeakouluharjoittelija  
x Leena Alanne, assistentti

**Asiantuntijat**

- Riitta Burrell  
x Marjukka Mäkelä, k. 6-19  
- Lauri Pelkonen  
x Jorma Komulainen  
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki  
x Antti Malmivaara  
- Timo Keistinen



1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (19.3.2020), *Liite 1*

Puheenjohtaja avasi kokouksen klo 10.00.

**Päätös:** Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Edellisen kokouksen pöytäkirja merkittiin tiedoksi.

### Seksuaaliterveyden jaosto

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

Käsiteltiin yhteenveto otakantaa.fi kommentteista.

Todettiin, että viestitään psykososiaalisen tuen osaamistarpeesta järjestämisvas-  
tuussa oleville.

**Päätös:** Hyväksyttiin muunsukupuolisten ja alaikäisten käsitteleminen erilli-  
sissä suosituksissa.

**Päätös:** Hyväksyttiin jaoston esittämät sisällölliset muutostarpeet. Jaosto val-  
mistelee lopulliset sanamuodot ja sisällön.

### Seulonta-jaosto: SCID

3. SCID-seulonta, *Ilona Autti-Rämö*

Dos Matti Salon raportti ”Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seu-  
lannon nykytilanteen selvitys” on luovutettu STM:lle ja se julkaistaneen huhti-  
toukokuun vaihteessa. Käsiteltiin selvitysraportin keskeiset tulokset ja ehdotuk-  
set..

**Päätös:** Todettiin, että keskittämisesetuksen mukaisesti Yliopistosairaaloilla on  
vastuu vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seulontaprosessin laadun  
parantamisesta ja yhdenmukaistamisesta. Seulontaohjelmien kokonaisuudesta  
ml. uusien tautien lisääminen veritäpläseulontaan sekä jo lisättyjen, mutta seu-  
lontakriteerien mukaisesti ei-arvioitujen aineenvaihduntatautiin seulonnan  
osalta STM tekee erillisen päätöksen, kun Kaila-Lohiniva-Kerkelän selvitysra-  
portti on valmistunut.

### Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto

4. Alkoholiriippuvuuden hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät, *Sari Koskinen*,

PALKO hyväksyi kokouksessaan 19.3.2020 suositusluonnoksen ”Alkoholiriip-  
puvuuden hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät” laitettavaksi,  
pienin muutoksin, otakantaa.fi-palveluun.



Suositusluonnos on kommentoitavana 10.5.2020 saakka otakantaa.fi-palvelussa.

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.

5. Kognitiivinen adaptaatio asumisen tukea tarvitsevan skitsofreniapotilaan kuntoutuksena, *Sari Koskinen*

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ”kognitiivinen adaptaatio asumisen tukea tarvitsevan skitsofreniapotilaan kuntoutuksena” luonnosversio on jaoston käsiteltävänä 24.4.-kokouksessa. Jaosto keskustelee kokouksessaan jatkovalmistelun työsuunnitelmasta.

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.

**Elintapa ja omahoito –jaosto**

6. Elintapamuutosta tukevat tekijät elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmissä epäterveellisen ravitsemuksen ja vähäisen liikunnan aiheuttaman sairastumisriskin pienentämiseksi, *Sari Koskinen ja Laura Sandström*

Palkon elintapa ja omahoito –jaostossa on ollut valmisteilla laaja, elintapaohjausta ja omahoidon tukea koskeva suosituskokonaisuus, jossa kohderyhmänä ovat kansantauteihin sairastumisen kannalta korkean riskin potilaat. Suosituskokonaisuuden keskiössä on tunnistaa elintapamuutosta tukevat tekijät elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmissä.

Palko on päättänyt käsitellä kokonaisuutta osa-alueittain. Toinen osa käsittelee elintapamuutosta tukevia tekijöitä elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmissä epäterveellisen ravitsemuksen ja vähäisen liikunnan aiheuttaman sairastumisriskin pienentämiseksi. Kokouksessa esiteltiin suosituksen taustaineistoksi tulevaa valmistelumuistiotia.

**Päätös:** Ohjeistettiin jatkotyöskentelyä.

7. Elintapamuutosta tukevat tekijät elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmissä tupakoinnin aiheuttaman sairastumisriskin pienentämiseksi, *Sari Koskinen*

PALKO hyväksyi kokouksessaan 19.3.2020 suositusluonnoksen ”Elintapamuutosta tukevat tekijät elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmissä tupakoinnin aiheuttaman sairastumisriskin pienentämiseksi” laitettavaksi, pienin muutoksin, otakantaa.fi-palveluun.

Suositusluonnos on kommentoitavana 3.5.2020 saakka otakantaa.fi-palvelussa.

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.





## Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto

### 8. Selkäydinkanavan ahtauman leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus, *Reima Palonen*

Tules-jaosto on valmistellut suosituksen ja valmistelumuistion luonnokset hyväksyttäväksi vietäväksi kommenteille otakantaa.fi –palveluun. Suositus perustuu hankittuun kirjallisuuskatsaukseen, jossa saatu näyttö jäi varsin vaatimattomaksi. Tämän vuoksi jaoston asiantuntemuksella on ollut keskeinen rooli suosituksen sisällön valmistelussa.

Suosituksen valmistelussa on pyritty yhdenmukaisuuteen aiempien selkäsuositusten kanssa ja myös mahdollisuuksien mukaan tukeutumaan niiden periaatteisiin.

Päätettiin, että alkuvaiheen tutkimuksen ja hoidon kohdalle lisätään maininta omatoimiseen kuntoutumiseen ohjaamisesta. Lisäksi keskusteltiin siitä, voiko Palko toimivaltansa puiteissa ottaa kantaa sairauspoissaolon pituuteen. Tältä osin ratkaisu siirrettiin lopullisen suosituksen hyväksymisen yhteyteen.

**Päätös:** Hyväksyttiin suosituksen ja valmistelumuistion luonnokset sovituin lisäyksin julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa.

### 9. Lanneselän luudutusleikkaus ja sen jälkeinen kuntoutus (työnimi), *Reima Palonen, Liite 9*

Jaosto on käsitellyt asiaa kirjallisuuskatsauksen PICO-asetelman kautta kolmen aiemman selkäsuosituksen kokemukset huomioiden. Luudutusleikkauksen voidaan päätyä hyvin monien erilaisten, osin harvinaistenkin syiden perusteella ja leikkausten perusteet voivat olla hyvin erilaisia. Aiheen rajaamiseksi ja suosituksen vaikuttavuuden varmistamiseksi on perusteltua keskittyä tarkastelemaan diagnoosipohjaisesti leikkauksen yleisimpiä syitä, joista todennäköisimmin on saatavilla riittävää näyttöä.

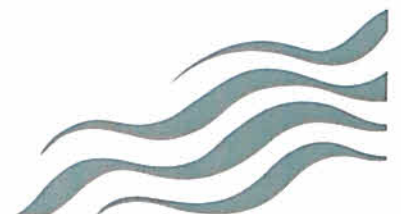
Yleisimmät lannerangan luudutusleikkauksen syyt ovat spondylolyysi (nikamankaaren valenivel) tai spondylolyyttinen spondylolisteesi (nikaman siirtymä), tietyn tyyppinen ahtauma, välilevyrappeuma sekä välilevytyräleikkauksen jälkitilana syntynyt epävakaus. Näistä ahtauma tulee käsiteltyä jo sitä koskevassa suosituksessa.

Asian tarkempi esittely on liitteessä 9.

**Päätös:** Hyväksyttiin aiheen rajaaminen liitteessä esitetyin tavoin.

## Suun terveydenhuolto

### 10. Pitkälle vaurioituneiden hampaiden korjaaminen suun ulkopuolella valmistetuilla paikoilla/täytteillä ja kruunuilla, *Sari Koskinen*



Jaosto ei ole kokoontunut viimeisimmän Palkon kokouksen jälkeen.

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.

## Lääkejaosto

11. Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa, *Reima Palonen, Liitteet 11a-c*

Aihe perustuu Fimean laatimaan EUnetHTA-raportin yhteenvedoon ja budjetti-vaikutusten arviointiin

[https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini\\_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212](https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212)

Myyntiluvan haltija ja Suomen Lymfoomaryhmä ovat antaneet Fimealle vastineensa raporttiin.

Lääkejaosto on 20.4.2020 hyväksynyt suositusluonnoksen esitettäväksi Palkolle hyväksyttäväksi kommentoitavaksi julkaistavaksi.

**Päätös:** Hyväksyttiin suositusluonnos julkaistavaksi kommentoitavaksi otakanta.fi -palvelussa.

## Puheenjohtajien jaosto

12. Palkon käsikirja, *Reima Palonen, Liite 12*

Pj-jaosto on 14.4.2020 käsitellyt käsikirjan kappaleita ”Lääketieteellisesti perusteltu” ja ”Suosituksen päivitys”.

Keskusteltiin mm. siitä, missä määrin on olemassa oikeuskäytäntöä lääketieteellisesti perustellun määrittelyssä ja todettiin, että sitä on etenkin sosiaalivaikutuksen puolella, mutta kyse on yleensä yksilötason arvioinnista. Todettiin, että se mitä pidetään lääketieteellisesti perusteltuna, on palvelujärjestelmäsidoista.

Hyväksyttiin suosituksen päivittämistä koskevat kriteerit ilman muutoksia.

**Päätös:** Lääketieteellistä perusteltavuutta koskevan tekstin osalta ohjeistettiin jatkovalmistelua. Hyväksyttiin suosituksen päivittämistä koskeva osio.

13. Eduskunnan oikeusasiamiehen selvityspyyntö, *Reima Palonen*

Kantelu koskee Palkon maaliskuussa 2018 hyväksymää nusinerseeni-suositusta ja siitä jo aiemmin tehtyä kantelua ja sen ratkaisua.



**Päätös:** Asian käsittely siirrettiin seuraavaan Palkon kokoukseen 11.6.2020.

### Uudet aihe-ehdotukset

#### 14. Nusineraseeni-suosituksen päivittämistarve, Ilona Autti-Rämö

Keskusteltiin alustavasti nusineraseeni-suosituksen päivittämisen aikaistamisesta kohdassa 12 esitettyjen ja hyväksytyjen päivittämiskriteerien mukaisesti.

**Päätös:** Lopullinen päätös siirrettiin seuraavassa Palkon kokouksessa käsiteltäväksi.

#### 15. Azoospermia, Ilona Autti-Rämö

Palko käsitteli 31.1.2020 kokouksessaan FinCCHTAn kautta saatua aihe-ehdotusta, joka koskee ei-lääketieteellisistä syistä käytetyn testosteronin ja anabolisten androgeenisten steroidien aiheuttaman siittiöiden tuotantohäiriön hoitoa. Tilanne usein korjaantuu spontaanisti viimeistään 2 vuoden aikana, mutta kyseiset henkilöt toivovat jo sitä ennen hedelmällisyyden palauttamiseksi avohoidossa annettavaa hCG-FSH hoitoa. Kuvatusta syystä johtuvan azoospermian prevalenssi on lisääntynyt ja toivotaan kansallista suositusta hoitolinjoista. Kokouksessa ehdotettiin, että aiheesta voisi tehdä Käypä Hoito suosituksen. Käypä Hoito -verkostovaliokunta ei kuitenkaan hyväksynyt aiheesta tehtävän suosituksen aloitustyötä.

**Päätös:** Asia siirrettiin seuraavan Palkon kokouksen käsiteltäväksi.

#### 16. Lasten skolioosin seulonta kouluterveydenhuollossa, *Ilona Autti-Rämö*

Jatkotyöstäminen STM:n vastuulla.

**Päätösesitys:** Tiedoksi.

### Muut asiat

#### 17. Muut asiat, *Ilona Autti-Rämö*

- Kevään kokousaikataulut  
to 11.6. klo 10-16
- Kesäkuun kokouksen jälkeinen iltatilaisuus pidetään edelleen optiona
- Vanhan ja uuden neuvoston yhteistilaisuus syksyllä
- Uuden Palkon nimitysprosessi, *Reima Palonen*





- Jäsenedityspyyntö –kirje lähti 23.4.2020 laajalla jakelulla. Esitykset on pyydetty 15.5. mennessä, jonka jälkeen STM laatii esityksen valtioneuvostolle. Syksyn kokousajat pyritään vahvistamaan ennen kesälomakauden alkua.
- o Kirjallisuuskatsausten hankinnan puitesopimuksen kilpailutus aukeaa seuraavalla viikolla.

## 18. Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 16.02.

Puheenjohtaja



Päivi Sillanaukee

Varapuheenjohtaja



Pekka Rissanen

Pääsihteeri



Ilona Autti-Rämö

Erityisasiantuntija



Reima Palonen

Erityisasiantuntija



Sari Koskinen



## LIITTEET

Liite 1. Palkon kokouksen pöytäkirja  
Liite 9. Muistio: Lanneselän luudutusleikkaus ja sen jälkeinen kuntoutus  
Liite 11a. Roche oy:n vastine  
Liite 11b. Suomen lymfoomaryhmän vastine  
Liite 11c. Suositusluonnos: Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustii-  
nin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisolui-sen B-solulymfooman hoidossa  
Liite 12. Palkon käsikirja: Suosituksen päivittäminen

## JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet  
Asiantuntijat  
Sihteeristö





**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 28/2019  
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika 19.3.2020 klo 9-15.30

Paikka Kh. Innostamo / STM Meritullinkatu 8 / Skype

Osallistujat - Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja

**Jäsenet**

- Tuija Kumpulainen, varapj  
x Pekka Rissanen, varapj  
- Risto Heikkinen, varapj.  
x Janne Leinonen, (k.2, k. 6-9)  
x Juha Koivisto  
x Päivi Koivuranta  
x Vesa Kiviniemi (k.1-12)  
x Taina Remes-Lyly  
x Miia Turpeinen  
x Pekka Mäntyselkä  
x Kari-Matti Hiltunen (k. 1-11)  
x Katri Vehviläinen-Julkunen  
x Mirva Lohiniva-Kerkelä  
x Sirkku Pikkujämsä  
x Jarmo Koski

**Varajäsenet**

- Liisa Siika-aho  
- Marja Blom  
- Jussi Holmalahti  
- Kirsi Vainiemi  
x Riitta Aejmelaeus (k.1-2)  
- Tuula Kock  
- Kari Punnonen  
x Olli-Pekka Lappalainen  
- Markku Mäkijärvi  
x Sari Mäkinen (k. 3-9)  
x Ilkka Kantola (k. 1-10)  
- Minna Kaila  
x Samuli Saarni (k. 1-4)  
- Leena Turpeinen  
x Matias Lahti

**Pysyvä sihteeristö**

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteer  
x Reima Palonen, erityisasiantuntija  
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija  
x Leena Alanne, assistentti

**Asiantuntijat**

- Riitta Burrell  
x Marjukka Mäkelä (k. 6-13)  
- Lauri Pelkonen  
x Jorma Komulainen  
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki  
x Antti Malmivaara  
- Timo Keistinen



## 1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (31.1.2020), Liite 1

Puheenjohtaja avasi kokouksen. Todettiin läsnäolijat ja kokouksen päätösvaltaisuus. Paikan päällä kokoukseen osallistuivat puheenjohtajana toiminut Pekka Rissanen sekä Olli-Pekka Lappalainen, Jarmo Koski, Samuli Saarni sekä pysyvän sihteeristön edustajat. Muut osallistuivat etäyhteyden välityksellä.

Todettiin, että johtaja Tarja Holi ja johtava asiantuntija Pia Maria Jonsson ovat eronneet neuvoston varajäsenyydestä ja STM on 10.3.2020 nimittänyt heidän tilalleen johtaja Jussi Holmalahden Valvirasta ja budjettineuvos Riitta Aejmelaeksen VM:stä. Päätettiin, että Aejmelaeksen asiantuntijan tehtävä Palkossa päättyy samalla.

Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

**Päätös:** Todettiin muutokset Palkon jäsenistössä, kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Päätettiin, että Riitta Aejmelaeksen asiantuntijatehtävä päättyy.

## Seksuaaliterveyden jaosto

### 2. Sukupuoli-identiteetin variaatiot, *Ilona Autti-Rämö*

Käsiteltiin seksuaaliterveydenjaoston valmistelemat suosituluonnokset, jotka perustuivat neuvoston käytettävissä oleviin taustamateriaaleihin.

Todettiin, että arvioidaan tarve jakaa ”Aikuisten muunsukupuolisuuteen ja kehitysikäisten sukupuoli-identiteetin variaatioihin liittyvän dysforian lääketieteelliset hoitomenetelmät” suositus kahteen erilliseen suositukseen vasta saatujen kommenttien jälkeen.

**Päätös:** Hyväksyttiin suosituluonnokset ja niihin liittyvä taustamateriaali otakantaa.fi-palveluun vietäväksi.

## Seulonta-jaosto: SCID

### 3. SCID-seulonta, *Ilona Autti-Rämö*

Jaoston kokous on 25.3. ja suosituluonnos pyritään tuomaan Palkon 23.4 kokoukseen. Tätä varten pyydettiin Palkolta ohjeistusta.

**Päätös:** Annettiin ohjeistusta suosituksen valmisteluun.



## Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto

### 4. Alkoholiriippuvuuden hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät, *Sari Koskinen*

Miepä-jaosto oli valmistellut suositusluonnoksen ja siihen liittyvän valmistelu-  
muistion otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi. Käsiteltiin suositusta.  
Siihen ehdotettiin muutamia sanamuototäsmennyksiä.

**Päätös:** Hyväksyttiin suositusluonnos ehdotetuilla sanamuototäsmennyksillä ja  
siihen liittyvä taustamateriaali otakantaa.fi-palveluun vietäväksi.

### 5. Kognitiivinen adaptaatio asumisen tukea tarvitsevan skitsofreniapotilaan kuntoutuksena, *Sari Koskinen*

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus on tekeillä. Jaosto jatkaa aiheen valmistelua  
katsauksen valmistuttua.

**Päätös:** Merkitään tiedoksi.

## Elintapa ja omahoito –jaosto

### 6. Elintapamuutosta tukevat tekijät elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmissä tupakkatuotteiden käytön aiheuttaman sairastumisriskin pienentämiseksi, *Sari Koskinen*

Elo-jaosto oli valmistellut suositusluonnoksen ja siihen liittyvän valmistelu-  
muistion otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi. Käsiteltiin suositusta. Sii-  
hen ehdotettiin muutamia sanamuototäsmennyksiä.

**Päätös:** Hyväksyttiin suositusluonnos ehdotetuilla sanamuototäsmennyksillä ja  
siihen liittyvä taustamateriaali otakantaa.fi-palveluun vietäväksi.

## Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto

### 7. Selkäydinkanavan ahtauman leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus, *Reima Palonen*,

Tules-jaosto käsitteli 2.3.2020 kirjallisuuskatsausta ja suositus- ja valmistelu-  
muistioluonnoksia. Sekä leikkauksia että kuntoutusta koskeva näyttö jäi yllät-  
tävän vähäiseksi. Tässä vaiheessa ei ole tullut ilmi kysymyksiä, jotka vaatisivat  
Palkon linjauksia. Suositusluonnos pyritään saamaan Palkon käsiteltäväksi  
23.4.2020 kokoukseen.

**Päätös:** Merkittiin tiedoksi.





## Uudet aihe-ehdotukset

### 8. Lasten skolioosin seulonta kouluterveydenhuollossa, *Ilona Autti-Rämö*

STM järjesti 12.2. THL:n ja sairaanhoitopiirien edustajien kanssa kokouksen, jossa sovittiin skolioosiseulontaa koskevista jatkotoimenpiteistä.

**Päätös:** Jatketaan yhteistyötä STM:n ja THL:n kanssa.

### 9. Nusinerseeni SMA taudin hoidossa koskevan suosituksen päivitys, *Ilona Autti-Rämö*, Liite 9a-c

Myyntiluvan haltija ja SMA Finland hallitus ovat pyytäneet Palkoa päivittämään Nusinerseenia koskevan suosituksen välittömästi, Palko on aiemmin päättänyt suosituksen päivittämisestä 2021. Fimea on Palkon pyynnöstä arvioinut uusien julkaistujen tutkimusten laadun ja tulokset. Todetaan, että näiden perusteella päivityksen aikaistamisen tarpeen arviointi edellyttää jatkoselvittelyä.

Todettiin, että kysymyksessä on ensimmäinen Palkon suositus, jonka päivittämisen tarve tulee arvioitavaksi. Ennen kuin siitä päätetään, Palkon tulee laatia ja hyväksyä kriteerit, joilla asia ratkaistaan. Sihteeristö ja puheenjohtajien jaosto valmistelevat kriteerit seuraavaan kokoukseen.

**Päätös:** Laaditaan yleiset suositusten päivittämisen kriteerit, joiden pohjalta asian käsittelyä jatketaan seuraavassa kokouksessa.

**Päätös:** Vastasyntyneiden SMA-seulontaa koskevasta arvioinnista voidaan päättää vasta kun kansallisten seulontojen arvioinnista ja ohjauksesta on sovittu STM:n kanssa.

## Suun terveydenhuolto

### 10. Pitkälle vaurioituneiden hampaiden korjaaminen suun ulkopuolella valmistetuilla paikoilla/täytteillä ja kruunuilla, *Sari Koskinen*

Jaosto ei ole kokoontunut viimeisimmän Palkon kokouksen jälkeen.

**Päätös:** Merkitään tiedoksi.

## Lääkejaosto

### 11. Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitaxelin kanssa kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa, *Reima Palonen*, liitteet 11a-c

Suositus perustuu Fimean arviointiraporttiin  
<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/KAI+9+2019.pdf/9693d765-4eba-0a42-dac5-d0b049e62969?t=1576134675619>

Raportin tiivistelmä





<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tiivistelm%C3%A4+9+2019.pdf/7cb332da-5903-4606-687a-d1f309f02718?t=1576134726998>

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa-palvelussa 11.2.-4.3.2020, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (liite 11a) lisäksi saatiin kommentti Suomen rintasyöpäryhmän hallitukselta (liite 11b).

Lääkejaosto on käsitellyt kommentit kokouksessaan 16.3.2020 ja tehnyt muutoksia potilasmäärää ja hinnanalennuksen suuruutta koskeviin kohtiin.

Kokouksessa päätettiin vielä lisätä maininta, että saavutettu elinajan pidennys on todettu 18 kuukauden seurannassa.

**Päätös:** Hyväksyttiin lopullinen suositus julkaistavaksi.

## Puheenjohtajien jaosto

### 12. Käsikirja, *Reima Palonen*

Merkittiin tiedoksi päivitetty käsikirjan jäsenitys ja aikataulu.

Käsiteltiin seuraavat tekstit (teksteihin voi tulla vielä kielenhuollollisia muutoksia):

- terveysongelman merkittävyys (jatkovalmisteltu 31.1. kokouksen jälkeen)
  - terveysongelma-sanaa ei korvata terveystarve-sanalla, vaikka se voisi sopia paremmin mm. ennaltaehkäiseviin palveluihin
  - keskusteltiin siitä, että potilaan tutkimuksen, hoidon ja kuntoutuksen tarve tulisi aina tavalla tai toisella arvioida ennen kuin ratkaistaan, onko kyse julkisin varoin hoidettavasta terveysongelmasta
  - keskusteltiin terveyden määritelmästä
- Lainsäädäntö ja palveluvalikoiman määrittelyn yleiset periaatteet
  - tarkennetaan satunnaistettuja ja havainnoivia tutkimuksia koskevaa kohtaa
  - huomioidaan myös menetelmän käytöstä poisto järjestämisessä tuodaan ilmi julkisen vallan tarjoamien palveluiden kokonaisuutta, erityisesti sosiaalipuolta
- Kansalaisnäkökulma ja potilaskokemus
  - tarkennettiin potilasryhmiä koskevaa kohtaa
- Palveluvalikoima ja yksilön oikeus riittäviin terveystarpeisiin
  - ei kommentteja
- Palkon muut tehtävät
  - ei kommentteja

Todettiin, että puheenjohtajien jaosto jatkaa tekstien muokkaamista.

**Päätös:** Ohjeistettiin jatkotyöskentelyä.

## Muut asiat



13. Toimintakertomus 2019, *Ilona Autti-Rämö*, Liite 13,

Keskusteltiin toimintakertomuksen sisällöstä.

**Päätös:** Toimintakertomus 2019 hyväksyttiin.

14. Muut asiat, *Ilona Autti-Rämö ja Reima Palonen*,

- Pääsihteerin kertoi yhteenvedon 25.2. pidetystä ”priorisointi näkyväksi” kutsuminääristä. Suunniteltu kevään jatkoilaisuus oikeudellisista reunaehdoista siirtynee alkusyksyyn 2020.
- Palveluvalikoimaan vaikuttavia suosituksia koskeva selvitystyö valmistuu 30.4.2020 mennessä, julkaiseminen touko-kesäkuussa
- Uuden Palveluvalikoimaneuvoston asettaminen käynnistyy
- Palkon kokouksiin liittyvät matkat
  - käytiin läpi Palkon kokouksiin liittyviä matkoja koskevat ohjeet
- Kevään kokousaikataulut ja seminaarit
  - Palkon kokous to 23.4. klo 10-16
  - Palkon kokous to 11.6. klo 10-16, kokouksen jälkeen iltatilaisuus

## 15. Kokouksen päätös

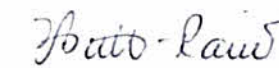
Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.20.

Varapuheenjohtaja



Pekka Rissanen

Pääsihteerin



Ilona Autti-Rämö

Erityisasiantuntija



Reima Palonen

Erityisasiantuntija



Sari Koskinen

LIITTEET

Liite 1 Palkon kokouksen pöytäkirja 31.1.2020  
Liite 9a Biogen kirje



Liite 9b\_SMA hallitus kirje  
Liite 9c\_Fimea arviointikooste  
Liite 11a\_Roche Oy:n vastine  
Liite 11b Suomen rintasyöpäryhmän hallituksen kommentit  
Liite 11c Suositus Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitaxelin kanssa kolmois-  
negatiivisen rintasyövän hoidossa  
Liite 13 Toimintakertomus 2019

**JAKELU**

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet  
Asiantuntijat  
Sihteeristö







17.4.2020

Liite 9.

## LANNERANGAN LUUDUTUSKIRURGIA JA SEN JÄLKEINEN KUNTOUTUS

**Päätösesitys:** Palko hyväksyy, että lanneselän instabiliteettia koskeva suositus rajataan koskemaan kolmen diagnoosin (spondylolyysi/spondyloliittinen spondylolisteesi, välilevyrappeuma ja välilevytyräleikkauksen jälkitila).

### **Perustelut:**

Palko on aiemmin päättänyt, että se antaa kolme lanneselän kirurgiaa koskevaa suositusta, jotka korvaavat vuodelta 2005 olevat yhtenäisten hoidon perusteet. Viimeisenä on alkamassa lanneselän yliliikkuvuutta (instabiliteetti) koskeva suositustyö.

Korvattavan suosituksen sisältö on seuraava:

#### KIRURGIA

#### NEUROKIRURGIA, ORTOPEDIA

---

### **LANNESELÄN YLILIIKKUVUUDEN (INSTABILITEETTI) KIIREETÖN LEIKKAUSHOITO**

#### ***ICD-tautiluokitus***

M53.2 Instabilitates dorsi

#### ***Kiireettömän leikkaushoidon perusteet erikoissairaanhoidossa***

Leikkaushoidon aiheellisuus perustuu aina yksilölliseen arvioon. Leikkausta ei tehdä, jos siitä ei ole odotettavissa hyötyä potilaan liitännäissairaudet ja muut tekijät huomioiden.

#### ***Kiireettömän hoidon piiriin kuuluu***

- *normaalielämän estävä vaiva, joka ei ole hyötynyt konservatiivisesta hoidosta (hoito ilman leikkausta)*

#### ***Käypä hoito -suositus*** (alaselän sairaudet)

[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

#### ***Työryhmä:***

##### ***Neurokirurgia:***

Simo Valtonen TYKS, Hanna Järvinen KELA, Esa Kotilainen TYKS, Kristiina Matintalo-Mäki TYKS, Jaakko Rinne KYS, Anne Santalahti Turun kaupunki, Matti Seppälä HYKS, Turkka Tunturi TYKS

##### ***Ortopedia:***

Eero Hirvensalo ([eero.hirvensalo@hus.fi](mailto:eero.hirvensalo@hus.fi)), Pekka Paavolainen, Jarmo Vuorinen, Jyrki Kankare, HUS

#### ***Yhteyshenkilö:***

[simo.valtonen@tyks.fi](mailto:simo.valtonen@tyks.fi)



Tules-jaosto käsitteli kokouksessaan 26.3.2020 ja totesi seuraavan:

Vuoden 2005 suosituksen ohjausvaikutus on ollut vähäinen, koska sen mukaan arvio on yksilöllinen. Keskusteltiin siitä, lähestytäänkö asiaa menetelmä- vai diagnoosilähtöisesti ja päätettiin, että diagnoosilähtöinen linja on parempi ja yhdenmukainen muiden selkäkirurgiasuositusten kanssa. Selkärekin mukaan kolme yleisintä luudutuksen syytä ovat spondylolyysi/spondylolisteesi, tietyn tyyppinen ahtauma ja välilevyrappeuma. Tämän perusteella voitaisiin ottaa käsiteltäväksi spondylolyysi/spondylolisteesi ja välilevyrappeuma, koska ahtaumaan liittyvä luudutus tulee käsiteltäväksi ahtaumaa koskevassa suosituksessa. Kysymyksessä on kaksi eri sairautta, joten tulee myös kaksi sairauden kuvausta. Instabiliteettia ei ole tarpeen korostaa suosituksissa.

Keskusteltiin myös siitä, sisällytetäänkö PICOihin myös leikkausmenetelmien vertailu, mutta siitä päätettiin luopua yhdenmukaisesti muiden suositusten kanssa ja koska työ laajenisi huomattavasti.

Sihteeristö varmistaa STM:n kannan siihen, että uusi suositus ei kata koko aiemman suosituksen aluetta. Rajauksen muutos viedään Palkon käsiteltäväksi 23.4.

Jaoston kokouksessa 15.4.2020 rajausta tarkennettiin niin, että myös välilevytyräleikkauksen jälkitilana syntynyt instabiliteetti otettaisiin mukaan ja että spondylolisteesi tarkennetaan spondyloliittiseksi spondylolisteesiksi. Samalla päätettiin ottaa suosituksen työnimeksi ”Lannerangan luudutuskirurgia ja sen jälkeinen kuntoutus”, mutta myöhemmin täydennetään nimeä niin, että rajaukset ilmenevät nimestä.

#### **Yhteenveto:**

Yhteenvetona edellisestä voidaan todeta, että diagnoosipohjaisten rajausten ottaminen suositukseen rajaa sen soveltamisalueen suppeammaksi kuin korvattava suositus. Toisaalta suosituksen ohjausvaikutus tulee olemaan aiempaa parempi, kun kunkin diagnoosin osalta voidaan laatia omat kriteerinsä.





Roche Oy:n kommentti Fimean 10.3.2020 julkaisemaan arviointiraporttiin koskien polatutsumabi-vedotiinia yhdessä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa käyttöaiheessa uusiutunutta/refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoito, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

## 1. Bendamustiini-rituksimabi-yhdistelmä (BR-yhdistelmä) vertailuhoitona tutkimuksessa GO29365

FIMEA pitää arviossaan BR-yhdistelmän valintaa tutkimuksen GO29365 verrokkihaaraksi yhtenä tutkimuksen keskeisenä rajoitteena.

Bendamustiini-rituksimabi-yhdistelmä valittiin tutkimuksen GO29365 verrokkihoidoksi ja yhdistettäväksi polatutsumabi-vedotiiniin, jotta vältetään platinapohjaisten lääkkeiden aiheuttama perifeerisen neuropatian riskin yhdistyminen mahdolliseen polatutsumabi-vedotiinin aiheuttamaan perifeerisen neuropatian riskiin. Polatutsumabi-vedotiiniin yhdistettävän hoidon ja verrokkihoidon valinta on perusteltu EuNetHTA submissiodokumentissa: *“As one of the first chemotherapy combinations explored in the clinical development plan, BR was selected to partner with polatuzumab vedotin to avoid potential overlapping peripheral neuropathy that may be seen with platinum-based therapies.”* (EuNetHTA submission -dokumentti s.73)

BR-yhdistelmä on yhdysvaltalaisen National Comprehensive Cancer Networkin NCCN:n suosittelema hoito uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa, kun potilas ei sovellu kantasolusiirtoon, ja suositeltu lääkeyhdistelmä myös Ruotsissa (NCCN guideline v1 2020, Aggressiva B-cellslymphoma - Nationellt vårdprogram). BR-yhdistelmähoitoa käytetään jossain määrin myös Suomessa. BR-hoidon hoitotuloksista uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa on julkaistu tuloksia sekä prospektiivisistä kliinisistä tutkimuksista että retrospektiivisistä aineistoanalyyseistä (mm. Ohmachi ym. 2013, Hong ym. 2018, Dang et al 2018).

Uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa käytettyjen lääkeyhdistelmien käyttö ei perustu satunnaistettuun kontrolloituun tutkimusnäyttöön eikä, kuten raportissakin todetaan, käytetyillä lääkeaineilla tai niiden lääkeyhdistelmillä ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa. Kantasolusiirtoon soveltumattomille uusiutunutta tai refraktorista DLBCL:ää sairastavien potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa.

Arviointiraportissa mainitaan tutkimuksen GO29365 verrokkihaaran BR rajoitukseksi se, ettei HTA-arvioinnissa tunnistettu kliinisiä tutkimuksia, joissa BR-hoitoa olisi verrattu immunokemoterapioihin uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa. Kun huomioidaan, että käytössä olevat lääkehoidot ja niiden yhdistelmät eivät perustu satunnaistettuun ja kontrolloituun tutkimusnäyttöön ja että verrokkihaaran valinta tutkimuksessa GO29365 perustui arvioon lääkeaineyhdistelmän turvallisuusprofiilista, on epäselvää miksi vertailevan kliinisen tutkimusnäytön puuttuminen BR-hoidon osalta arvioidaan tutkimuksen rajoitukseksi. Tutkimus GO29365 on yksi harvoja satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa.

Niinikään on epäselvää miksi arviointiraportissa tutkimuksen GO29365 ja siinä käytetyn verrokkihaaran BR rajoitukseksi esitetään, että BR-yhdistelmästä on olemassa vain vähäistä tutkimusnäyttöä DLBCL:n ensilinjan hoitona. DLBCL:n ensilinjan vakiintunut hoito on rituksimabi yhdistettynä CHOP-hoitoon. DLBCL:n ensilinjan hoito ei ole arvioitavan lääkehoidon kohteena.

## 2. Polatutsumabi-vedotiinin ja rituksimabi-bendamustiiniyhdistelmän suhteellinen tehoero BR-yhdistelmään verrattuna

Tutkimukseen GO29365 satunnaistetut potilaat ositettiin edelliselle hoidolle saavutetun vasteen pituuden mukaan ( $\leq 12$  kuukautta tai  $>12$  kuukautta). Polatutsumabi-vedotiini+BR-yhdistelmä vähensi kuoleman riskiä 58 % (HR 0,42 95%CI 0,24 – 0,75,  $p=0,002$ ). Kun huomioidaan lähtötilanteen ennusteeseen vaikuttavat tekijät, polatutsumabi-vedotiini-BR-yhdistelmä osoitti edelleen tehoeron BR-hoitoon verrattuna:

“Multiple Cox regression analyses showed that after adjusting for potential prognostic factors and baseline characteristics, the treatment effects on survival of pola-BR remained consistent with the primary analysis. For investigator-assessed PFS, the adjusted HR was between 0.34 (95% CI, 0.20 to 0.58; P, .001) and 0.38 (95% CI, 0.22 to 0.64; P, .001), whereas for IRC-assessed PFS, the adjusted HR was between 0.37 (95% CI, 0.21 to 0.66; P, .001) and 0.40 (95% CI, 0.23 to 0.70; P = .001). For OS, the adjusted HR was between 0.43 (95% CI, 0.24 to 0.78; P = .005) and 0.46 (95% CI, 0.26 to 0.82; P = .008).” (Sehn ym. 2019)

Euroopan lääkearviointiviranomaisen CHMP:n arvio vahvistaa tämän näkemyksen ja heidän johtopäätöksensä on seuraava: “A limited impact of these imbalances observed in terms of IPI and bulky disease was demonstrated via a multiple Cox Regression analysis.” (EPAR s.122)

Verrokkihaaran (BR) tutkimustulos on myös yhdenmukainen ja odotettu julkaistun BR-yhdistelmähoidon tutkimusnäytön kanssa (EPAR s.123)

Tutkimusaineiston analyysit osoittavat, että polatutsumabi-vedotiini yhdistettynä BR-hoitoon on pelkkää BR-hoitoa tehokkaampi uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidossa.

## 3. Yhteenveto

Polatutsumabi-vedotiinia sisältävälle Polivy-valmisteelle on hyväksytty ehdollinen myyntilupa, joka voidaan myöntää valmisteella, joka on tarkoitettu sellaisen vakavan tai hengenvaarallisen sairauden hoitoon, johon ei ole käytössä hyviä hoitovaihtoehtoja. Ehdollisen myyntiluvan on siten tarkoitus mahdollistaa potilaan hoito tilanteessa, jossa hyviä hoitovaihtoehtoja ei ole. Uusiutunutta tai refraktorista DLBCL:aa sairastaville potilaalle, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon, ei ole olemassa standardihoitoa. Käytetyt lääkevaihtoehdot ja niiden yhdistelmät eivät perustu satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimusnäyttöön.

Polatutsumabi-vedotiini+RB-yhdistelmä on yksi harvoista lääkeyhdistelmistä, joita on tutkittu satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimusasetelmassa osoittaen hoidon elinaikahyöty ja hyväksyttävä turvallisuusprofiili. Tutkimus osoitti, että osa potilaista sai polatutsumabi-vedotiini-BR-yhdistelmähoidolla huomattavan pitkäkestoisen vasteen (18 %:lla, 7/39, pola+BR-hoitohaaran potilaista vasteen kesto oli yli 20 kk, kun vastaava tulos verrokkiryhmän potilaista oli 5 %, 2/39, Sehn ym. 2019).

Hoitokustannuksia arvioitaessa tulee myös huomioida, että polatutsumabi-vedotiini-hoito ei ole jatkuvaa, vaan hoidon kesto on rajautuu kuuteen hoitosykliin. Tukkuhinnan käyttäminen taloudellisessa arvioinnissa ei anna todellista kuvaa valmisteen taloudellisesta arvosta, sillä myyntiluvan haltijalla on yleensä valmius antaa luottamuksellisia sairaalakohtaisia alennuksia ja/tai solmia hallitun käyttöönotton sopimuksia. Roche Oy:lla on



valmius neuvotella sairaanhoitopiirien kanssa keinoista saada Polivy-valmiste sitä tarvitsevien potilaiden käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Roche Oy:n puolesta

Tea Blom, PhD  
Country Medical Manager  
Roche Oy, Klovinpellontie 3, 02180 Espoo  
[tea.blom@roche.com](mailto:tea.blom@roche.com)

Kaisa Tuppurainen, MSc Pharm  
Health Economics and Outcomes Research Manager  
Roche Oy, Klovinpellontie 3, 02180 Espoo  
[kaisa.tuppurainen@roche.com](mailto:kaisa.tuppurainen@roche.com)

Viitteet:

Aggressiva B-cellslymphoma - Nationellt vårdprogram

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggressiva-b-cellslymfom/vardprogram/behandling-av-aterfall/>

Dang NH, Ogura M, Castaigne S. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(4): 583–586

EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/004870/0000), Polivy - polatuzumab vedotin

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Hong JY, Yoon DH, Suh C. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Annals of Hematology* 2018; 97:1437–1443

NCCN guideline B-cell lymphomas v.2020 – January 22 2020

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103-2109.

Polatuzumab EuNetHa Pharmaceuticals Evidence Submission –dokumentti 2019

<https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Core-Submission-Dossier-by-Roche.pdf>

Sehn LH, Herrera AF, Flower CR ym. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;10;38(2):155-165.<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.00172> Epub 2019 Nov



**Suomen lymfoomaryhmän kannanotto polatutsumabivedotiinin käytöstä uusiutuneen tai refraktorisen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa kantasolusiirtoon soveltumattomilla potilailla (Dnro: FIMEA/2020/000016-1)**

Uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ennuste on huono, eikä hyviä hoitovaihtoehtoja ole. Myyntiluvan perusteena olevassa GO29365-tutkimuksessa selvitettiin bendamustiini-rituksimabi -yhdistelmään (BR) lisätyn polatutsumabivedotiinin (pola-BR) hyötyä uusiutunutta tai hoidolle refraktorista DLBCL:aa sairastavien potilaiden hoidossa. Vertailuhaaran potilaat hoidettiin pelkällä BR:lla. Tutkimushaarassa saavutettiin merkittävästi enemmän täydellisiä hoitovasteita (40% vs. 17,5%) ja vaste kesti pidempään. Seuranta-ajan mediaani, 26,5kk, on vielä liian lyhyt 5-vuotisselviytymislukujen arvioimiseksi. Kuitenkin DLBCL, jonka remissio kestää 24kk, voidaan sairauden aggressiivisen luonteen perusteella jo katsoa parantuneeksi. Hoito molemmissa haaroissa oli turvallista ja hyvin siedettyä.

Vertailuhaaran BR ei ole vielä vakiintunut Euroopassa uusiutuneen DLBCL:n hoitoon. Toisaalta, kuten raportissakin todetaan, toisen linjan hoidon valinnan pohjalle ei ole julkaistu laajoja tutkimuksia eri hoitojen välillä, vaan valinnassa käytetään paikallisia kokemuksia ja potilaskohtaista valintaa. Arvioimme raportin taulukossa 6 esitettyjen esimerkkitutkimusten valossa, että myyntiluvan haltijan toimittama kirjallisuuskatsaus on käsittänyt oleelliset uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoitoa koskeneet tutkimukset.

BR-yhdistelmää ei mainita ESMO:n hoitosuosituksessa eikä myöskään omassa suosituksessamme. On huomattavaa, että ESMO:n suositus on julkaistu jo vuonna 2015 ja yhdistelmä tullaan mainitsemaan ESMO:n kirjoitusvaiheessa olevassa päivityksessä. Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa korkea-annoshoitoon soveltumattomien potilaiden osalta mainitaan eri hoitojen selkeiden erojen puuttuessa vain esimerkkejä hoitovaihtoehtoista. Piksantronin teho yksittäisaineena on hyvin vaatimaton, eikä sitä ole suositukseen erikseen mainittu. Pohjoismaisen lymfoomaryhmän käynnissä olevassa faasi II hoitotutkimuksessa selvitetään parhaillaan rituksimabi-piksantroni-bendamustiini-etoposidi -yhdistelmähoidon tehoa uusiutuneen DLBCL:n hoidossa.

Bendamustiinin valintaa puoltavat tekijät:

- GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa osassa alle kolmannes potilaista oli saanut vain yhden aiemman hoitolinjan. Täten on oletettavaa, että hoitosuosituksissa kuvattuja toisen linjan hoitovaihtoehtoja potilaille oli paikallisten käytäntöjen mukaan jo käytetty. Aggressiivisen B-solulymfooman hoidossa aiempia solusalpaajalinjoja ei toisteta taudin uusiuduttua. Riittävän potilaskohortin saamiseksi tässä vaikeassa tilanteessa bendamustiinin käyttöä solusalpaajarunkona voidaan pitää perusteltuna.
- Bendamustiinin valintaa solusalpaajarungoksi tukee myös sen hyvä sieto. Platinapohjaiset hoidot eivät tule kaikille potilaille kyseeseen haittavaikutusten vuoksi.

BR-yhdistelmän käyttö uusiutuneen DLBCL:n hoidossa ei ole myyntiluvan mukaista. Kuten raportissa todetaan, tämä pitää paikkansa myös monille muille suosituksissa mainituille lääkkeille ja niiden yhdistelmille. Piksantronia lukuun ottamatta nämä solusalpaajahoidot ovat menettäneet patenttisuojansa eivätkä tutkijälähtöisten tutkimusten hyvätkään tulokset tule todennäköisesti johtamaan hakemuksiin myyntilupaindikaatioiden laajentamiseen näin harvinaisissa tautiryhmissä.

GO29365-tutkimuksen potilasmäärä on pieni verrattuna yleisempien syöpien kliinisten lääketutkimusten potilasmääriin, mutta vastaa aiemmin julkaistujen toisen linjan DLBCL:n tutkimusten potilasmääriä. Potilaiden taustaominaisuuksissa haarojen välillä on eroa. Vertailuhaarassa potilaat kuuluvat useammin IPI-riskipisteityksen mukaan korkean riskin ryhmään.



Riskipisteytyksen merkitys uusiutuneen taudin kohdalla on kuitenkin epäselvä. Ensimmäisen linjan vasteen lyhyt kesto tai jopa tehottomuus on tunnettu huonon ennusteen tekijä, ja tämän suhteen satunnaistaminen on GO29365-tutkimuksessa osoitettu. Toisaalta taulukosta 2 nähdään, että tutkimushaarassa suurempi osa potilaista oli soveltumattomia korkea-annoshoitoon aiemman korkea-annoshoiton epäonnistumisen (25% vs. 15%) tai induktiohoidon riittämättömän vasteen (30 vs. 22,5%) vuoksi, mikä kuvastaa taudin vastustuskykyä solusalpaajille.

Raporteissa tuodaan esiin riittäväksi katsottavan tutkimusnäytön puute. Huomioitavaa kuitenkin on, että pienehköissä tautientiteeteissä tarkasti valikoidulla potilasaineistolla ei ole mahdollista suorittaa vertailevia tutkimuksia suurilla potilasmäärillä edes niissä tilanteissa, joissa vakiintunut vertailuhaara olisi olemassa. Pienet tautiryhmät ovat hyvin eriarvoisessa asemassa, kun vertailevien tutkimusten valossa lyhyestikin tautia jarruttavia kalliitakin hoitoja tarjotaan tilastollisesti merkittävien pienienkin tehoerojen perusteella suuriin tautiryhmiin.

Kuten kaikki uudet syöpälääkkeet, polatutsumabivedotiini tuo merkittävän kustannuslisän potilaiden hoitoon. Kustannuslaskelmissa ei ole huomioitu platinapohjaisten hoitojen osastohoidon kustannuksia eikä hoitokustannuksia haittatapahtumista, jotka erityisesti platinapohjaisilla hoidoilla ovat yleisiä. Hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arvioimme yhtenevästi Fimean raportin kanssa vakiintuvan noin 20-30 potilaaseen vuositasolla. Niin ikään jaamme huolen lääkkeen hinnasta, jonka pitää hintaneuvotteluissa merkittävästi laskea.

Huomattavaa on, että toisin kuin monissa muissa pahanlaatuisissa sairauksissa, DLBCL:ssa täydellisen, yli kaksi vuotta kestävä, vasteen saavuttaminen ei merkitse potilaalle ainoastaan pidentynyttä elinikää vaan myös pysyvää paranemista syövästään.

Euroopan komissio on myöntänyt polatutsumabivedotiinille ehdollisen myyntiluvan tammikuussa 2020, mikä velvoittaa myyntiluvan haltijaa jatkamaan tutkimuksia lääkkeen tehon osoittamiseksi. Tutkimukset ovat meneillään, mutta potilaiden pääsy tutkimuksiin on rajoittunutta, ja pääasiallisena rajoittavana tekijänä ovat alueellista eriarvoisuutta tuovat erot tutkimuksellisten hoitojen saatavuudesta.

Suomen lymfoomaryhmässä katsomme pola-BR -yhdistelmän olevan perusteltua hoitoa myyntiluvan mukaiselle potilasryhmälle.

Helsingissä 11.4.2020

Suomen lymfoomaryhmän puolesta



Susanna Mannisto, LT, EL, puheenjohtaja, HUS Syöpäkeskus



Hanne Kuitunen, LT, EL, varapuheenjohtaja, OYS Syöpätautien ja hematologian vastuualue



Sirpa Leppä, professori, DLBCL-alaryhmän puheenjohtaja, HY ja HUS Syöpäkeskus





versio 21.4.2020

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

# **Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa**

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan kliinisen tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, mikä on pola-BR-hoidon hyöty verrattuna yleisemmin Suomessa käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kustannus on liian korkea suhteessa kliiniseen näyttöön liittyvään epävarmuuteen.



versio 21.4.2020

## Sisällys

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



versio 21.4.2020

## Lyhenteet

|              |   |
|--------------|---|
| BR           | Bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito                          |
| CHOP         | syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni              |
| CR           | Täydellinen hoitovaste (Complete response)                              |
| DLBCL        | Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma                                   |
| IPI-luokitus | International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma        |
| OS           | Kokonaiselinaika (Overall survival)                                     |
| PFS          | Aika ennen taudin etenemistä (Progress free survival)                   |
| Pola-BR      | Polatutumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmähoito |
| PR           | Osittainen hoitovaste (Partial response)                                |
| R/R          | Uusiutunut tai refraktorinen eli huonosti hoitoon reagoiva              |
| R+DHAP       | Rituksimabi + deksametasoni, sytarabiini, sisplatiini                   |
| R+GDP        | Rituksimabi + gemsitabiini, deksametasoni ja sisplatiini                |
| R+GemOx      | Rituksimabi + gemsitabiini, oksaliplatiini                              |
| R+ICE        | Rituksimabi + ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi                      |
| R+MINE       | Rituksimabi + mesna + ifosfamidi + mitoksantroni + etoposidi            |



STM038:00/2017

## 1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean maaliskuussa 2020 julkaisemaan EUnetHTA-raportin yhteenvedoon ja budjettivaikutusten arviointiin<sup>1</sup>. Muun taustamateriaalin viitteet ja suosituksen valmisteluvaiheet ovat kuvattu suosituksen liitteessä.

## 2. Suosituksen kohderyhmä

Euroopan komissio on myöntänyt polatutsumabi-vedotiini -valmisteelle ehdollisen myyntiluvan tammikuussa 2020. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe polatutsumabi-vedotiinin, bendamustiinin ja rituksimabin -yhdistelmälle (pola-BR) on uusiutunutta tai refraktorista (hoitoon huonosti reagoiva) diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoito, kun hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

DLBCL on nopeakasvuinen imusolujen syöpä ja non-Hodgkinin lymfoomien yleisin alatyyppe. Suomessa todetaan vuosittain noin 600 uutta DLBCL tapausta. Ensilinjan hoidolla DLBCL:aan sairastuneista potilaista paranee noin 60–70 %. Arviolta 10–15 % potilaista ei saa vastetta ensilinjan hoitoon ja 20–30 %:lla tauti uusiutuu. Näille potilaille ensisijainen hoitovaihtoehto on kantasolusiirto. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan sovellu kantasolusiirtoon esimerkiksi korkean iän tai oheissairauksien vuoksi. Ensilinjan hoidon jälkeen uusiutuneen tai refraktorisen taudin ennuste on huono, usein alle kuusi kuukautta.

## 3. Arvioitava menetelmä

Polatutsumabi-vedotiini sisältää humanisoitua monoklonaalista immunoglobuliini G1 -vasta-ainetta ja solujen jakautumista estävää lääkeainetta (monometyyliauristatiini E eli MMAE). Monoklonaalinen vasta-aine sitoutuu B-solujen pinnalla ilmenevään CD79b-proteiiniin. Sitoutumisen seurauksena polatutsumabi-vedotiini siirtyy solujen sisään ja yhdistelmästä vapautuva MMAE tappaa soluja estämällä niiden jakautumista ja käynnistämällä ohjelmoidun solukuoleman.

Polatutsumabi-vedotiini annetaan 90 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona. Suositeltu annos on 1,8 mg/kg infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein kuuden hoitosyklin ajan yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa. Bendamustiinin suositeltu annos on 90 mg/m<sup>2</sup>/vrk kunkin hoitosyklin ensimmäisenä ja toisena päivänä. Rituksimabin suositeltu annos on 375 mg/m<sup>2</sup> kunkin hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.

## 4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

---

<sup>1</sup> [https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini\\_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212](https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212)





STM038:00/2017

Suomen lymfoomaryhmä on päivittänyt hoitosuosituksen nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta maaliskuussa 2020. Suosituksen mukaan ensilinjan hoidolle huonosti reagoivassa tilanteessa suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa (esim. R-ICE, R-DHAP tai R-GDP), ja jos saadaan täydellinen tai osittainen hoitovaste, siirtokuntoisille potilaille (<65-70 vuotiaille) suositellaan autologisella kantasolusiirteellä tuettua intensiivihoidoa. Myös taudin uusiutuessa ensisijainen lääkehoitosuositus on platinapohjainen immunokemoterapia. Nuoremmille (< 65 v) suositellaan R-DHAP, R-ICE tai R-GDP-hoitoa, ja iäkkäämmillä esim. R-GemOx, R-GDP tai R-MINE. Jos kantasolusiirron mahdollisuutta ei ole tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan hoidoksi 6 sykliä R-bendamustiinia yhdistettynä polatutsumabi-vedotiiniin. Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneen tai solunsalpaajahoidoille vastaamattoman taudin hoitosuosituksena hyväkuntoisille potilaille (WHO 0 - 1) on CAR-T -soluterapia. Jos soluterapioiden mahdollisuutta ei ole, niin suosituksena on antaa (immuno)kemoterapiaa ja paikallisissa taudeissa sädehoitoa.

Suomen lymfoomaryhmä suosittelee uusiutuneen tai refraktorisen DLBCL:n hoidoksi platinapohjaista kemoimmunoterapiaa. Suosituksessa ei ole mainittu pelkän bendamustiinin ja rituksimabin (BR) – yhdistelmähoitoa hoitovaihtoehtoksi näissä tilanteissa. Valmisteyhteenvedon mukaan bendamustiinilla on käyttöaihe kroonisen lymfaattisen leukemian, hidaskasvuisten non-Hodgkinin lymfoomien ja multippelin myelooman hoidossa. Rituksimabilla on useita eri käyttöaiheita ja DLBCL:n hoitoon se on tarkoitettu yhdessä CHOP-solunsalpaajahoidon kanssa.

Näyttö pola-BR-hoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu yhteen faasin Ib/II monikeskustutkimukseen (GO29365), jonka tavoite oli arvioida polatutsumabi-vedotiinia, bendamustiinia ja rituksimabia (pola-BR) tai obinututsumabia (pola-BG) sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa (R/R) follikulaarista lymfoomaa tai DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksen satunnaistetuissa osissa vertailuhaaran hoitona on käytetty bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää.

## 5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

GO29365-tutkimus on kuvattu yksityiskohtaisesti EUnetHTA:n raportissa (PTJA06), myyntiluvan haltijan EUnetHTA:lle toimittamassa dokumentaatiossa, Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointilausunnossa EPAR:ssa ja vertaisarvioituna julkaisuna Journal of Clinical Oncology -lehdessä (Sehn LH ym. 2020). EUnetHTA-raportissa ja sen yhteenvedossa on huomioitu myyntiluvan käyttöaiheen mukaisesti tulokset vain uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa (R/R) DLBCL potilaista, joita hoidettiin pola-BR-yhdistelmällä.

GO29365-tutkimus koostuu kahdesta vaiheesta (faasi Ib ja II) sekä useasta eri kohortista ja hoitohaarasta. Palkon suosituksessa on huomioitu GO29365-tutkimuksen tulokset siltä osin, kun ne koskevat polatutsumabi-vedotiini-valmisteen myyntiluvan mukaista käyttöaihetta. Tutkimuksen ensimmäisen vaiheen (faasi Ib) osalta se tarkoittaa kuutta potilasta. Tutkimuksen toinen vaihe (faasi II) sisältää satunnaistetun osion, jossa on mukana 80 DLBCL-potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko pola-BR tai BR-hoitoa. Lisäksi GO29365-tutkimukseen lisättiin myöhemmässä vaiheessa uusi hoitoaara



STM038:00/2017

(hoitohaara G), johon otettiin mukaan 42 DLBCL-potilasta. Tutkimukseen on lisätty myös hoitohaara H, jonka tuloksia ei ole vielä raportoitu. GO29365-tutkimuksesta siis on raportoitu tuloksia yhteensä 88 DLBCL-potilaasta (faasin Ib potilaat, faasin II satunnaistettu kohortti ja hoitohaaran G potilaat), joita on hoidettu pola-BR-yhdistelmällä. Palkon suosituksen näkökulmasta keskeisiä ovat satunnaistetun osion tulokset. Tutkimuksen ensimmäisen vaiheen ja satunnaistetun osion potilaat saivat polatutsumabi-vedotiinin alkuperäistä nestemäistä formulaatiota. Hoitohaaran G ja H potilaat saivat kylmäkuivattua (lyofilisoitua) polatutsumabi-vedotiinia. Kylmäkuivattu lääke muoto vastaa kaupallista valmistetta. Tarkempi kuvaus GO29365-tutkimuksesta on Fimean raportissa sivulla 7 ja kuviossa 1 sivulla 8.

GO29365-tutkimuksen keskeiset hoitotulokset on esitetty Fimean polatutsumabi-vedotiinista julkaiseman yhteenvedon ja arvioinnin Taulukossa 3 (s. 10). GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %). Hoitohaarassa G täydellisen hoitovasteen pola-BR-hoidolle sai tasan kolmannes potilaista (33,3 %). Osalla potilaista täydellinen hoitovaste saattaa johtaa pidentyneeseen elinaikaan tai jopa taudin paranemiseen. Osa Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä kiinnitti huomioita siihen, että satunnaistetun kohortin BR-hoitohaaran täydellisen hoitovasteiden määrä vaikuttaa pienemmältä kuin mitä BR-hoidon osalta on raportoitu kirjallisuudessa aiemmin.

Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa pola-BR-hoitoa saaneiden potilaiden mediaanielinaika ennen taudin etenemistä (PFS 9,5 kk vs. 3,7 kk) ja myös mediaani kokonaiselinaika (OS 12,4 kk vs. 4,7 kk) olivat pidemmät kuin BR-hoitoa saaneilla. Hoitohaarassa G toistaiseksi raportoitu kokonaiselinaikan mediaani on yli 3 kuukautta lyhyempi (OS 9,1 kk) kuin satunnaistetussa kohortissa pola-BR hoitoa saaneilla. Kokonaisuudessaan tutkimus on vielä keskeneräinen. Hoitohaaran G seuranta-aika on lyhyt (8,4 kk) ja hoitohaaran H osalta tuloksia ei ole vielä raportoitu.

Satunnaistetun potilaskohortin potilasryhmien välillä on kuitenkin havaittavissa eroja taudin ennustekijöissä (Fimean yhteenvedon ja arvioinnin Taulukko 2, s. 9). Lymfoomien ennustetta määrittävä IPI-riskiluokka oli korkea (IPI 4 - 5) suuremmalla osalla BR- kuin pola-BR-hoitoa saaneista potilaista (42,5 % vs. 22,5 %). Lisäksi suurempi osa pola-BR hoitoa saaneista kuului pienen riskiluokan (IPI 0 - 1) potilaisiin (22,5 % vs. 7,5 %).

Satunnaistetussa kohortissa suurempi osa potilaista sai kaikki kuusi hoitosykliä pola-BR-hoitohaarassa (18/40) kuin BR-hoitohaarassa (9/40). Hoidon keston mediaani oli 3,2 kuukautta (5 hoitosykliä) pola-BR-ryhmässä ja 1,4 kuukautta (3 hoitosykliä) BR-ryhmässä. Satunnaistetun potilaskohortin osalta potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 22,3 kuukautta (data cut-off date 30.4.2018).

Tutkimuksen satunnaistetusta potilaskohortista on raportoitu useita alaryhmäanalyysien tuloksia. Tulosten perusteella pola-BR-hoidon vaikutus BR-hoitoon verrattuna (hasardisuhde, HR) on tilastollisessa mielessä samansuuntainen useimmissa raportoiduissa alaryhmissä.

GO29365-tutkimuksessa yleisimmät pola-BR hoitoon liittyvät haittatapahtumat (> 30 % hoitoa saaneista) olivat anemia, trombosytopenia, neutropenia, väsymys, ripuli, pahoinvointi ja kuume. Yleisimmät pola-BR-





STM038:00/2017

hoidon vakavat haittatapahtumat olivat kuumeinen neutropenia (11,1 % faasin 1b ja satunnaistetun kohortin potilaista, n = 45), keuhkokuume (8,9 %), kuume (8,9 %), sepsis (4,4 %), anemia (4,4 %), trombosytopenia (4,4 %) ja neutropenia (2,2 %).

Satunnaistetussa potilaskohortissa pola-BR-ryhmän potilailla raportoitiin vertailuryhmää enemmän vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) haittatapahtumia (84,6 % vs. 71,8 %; Fimean yhteenvedon ja arvioinnin Taulukko 7, s. 14). Ero raportoiduissa haittatapahtumissa aiheutui lähinnä sytopenioista eli verisolujen alenemasta. Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli pola-BR ja BR-ryhmissä samaa suuruusluokkaa (64,1 % vs. 61,5 %). Hoitohaarassa G vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3-4) haittatapahtumia raportoitiin 78,6 %:lla potilaista ja vakavia haittatapahtumia 61,9 %:lla. Satunnaistetun kohortin molemmissa ryhmissä ja myös hoitohaarassa G oli kuolemaan johtaneita haittatapahtumia.

GO29365-tutkimuksessa ei kerätty tietoja potilaiden terveyteen liittyvästä elämänlaadusta. Tutkimuksessa oli tarkoitus kerätä potilaiden raportoimia tuloksia TINAS-mittarilla (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, v1.0). Näitä TINAS-tuloksia ei kuitenkaan pidetty EUnetHTA-arvioinnissa luotettavina johtuen muun muassa puuttuvan tiedon määrästä.

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA:n arviointia varten kirjallisuuskatsauksen. Kirjallisuushaussa tunnistettiin yhteensä 19 tutkimusta, joissa oli mukana uusiutunutta tai hoidolle huonosti reagoivaa sairastavia DLBCL-potilaita, joille hematopoeettinen kantasolusiirto ei sovellu. Suuri osa tutkimuksista on yksihaaraisia ja tutkituista interventioista ainoastaan R-GemOx on yksi Fimean arvioinnin vertailuhoidoista. EUnetHTA-arvion mukaan hakustrategiassa havaittiin puutteita ja ei ole varmuutta siitä, onko myyntiluvan haltija tunnistanut kaikki oleelliset tutkimukset kirjallisuushaussa.

## 6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Pola-BR-hoidon kustannuksia verrattiin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaisiin uusiutuneen tai hoidolle huonosti reagoivan DLBCL:n hoitovaihtoehtojen (R+DHAP, R+ICE, R+GDP, R+MINE, R+GemOx) kustannuksiin. Fimean raportin ja arvioinnin mukaan kuuden hoitosyklin pola-BR-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat julkisella tukkumyyntihinnalla laskettuna noin 73 300 € ja sen hoitovaihtoehtojen kustannukset ovat 11 100–25 400 €. Edellä olevasta laskettuna yhden potilaan pola-BR-hoitokokonaisuuden lisäkustannus sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna on keskimäärin 54 500 €.

Fimean arvioinnissa lääke- ja annostelukustannukset on laskettu kuudelle hoitosyklille, mikä on polatutsumabi-vedotiinin valmisteyhteenvedon mukainen hoidon enimmäiskesto ja myös Suomen lymfoomaryhmän suositteleman hoidon kesto. GO29365-tutkimuksessa toteutuneiden hoitosykliden mediaani oli 5 ja keskiarvo 4,4. Mikäli kustannukset kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta lasketaan 4,4 hoitosyklin mukaan, niin pola-BR-hoidon kustannukset yhtä potilasta kohden olisivat 53 700 €, ja lisäkustannukset hoitovaihtoehtoihin verrattuna olisivat keskimäärin 40 000 €. Arvioinnissa on käytetty lääkkeiden verotonta tukkumyyntihintaa ja kustannukset on laskettu 78 kg painavalle esimerkkipotilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,8 m<sup>2</sup>.



STM038:00/2017

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan pola-BR yhdistelmää saisi ensimmäisen vuoden aikana noin 10 potilasta ja toisen vuoden aikana noin 20 potilasta, jonka jälkeen vuosittain hoidettavien potilaiden lukumäärä vakiintuisi noin 20 - 30 potilaaseen. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan, myyntiluvan haltijan arvio pola-BR-hoidon kohderyhmän koosta ja varsinaisesti pola-BR-hoitoa saavien potilaiden määrästä (10–30 potilasta vuosittain) on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, vaikka arvioon liittyykin huomattavaa epävarmuutta. Vuosittain pola-BR yhdistelmällä hoidettavien 20 - 30 potilaan kuuden hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä noin 1,5 – 2,2 miljoonaa euroa (73 300 €/potilas). Vaihtoehtoisesti vastaavan potilasmäärän vuosittaisen 4,4 hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä 1,1 – 1,6 miljoonaa euroa (53 700 €/potilas).

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan pola-BR-hoidon käytöstä aiheutuva lisäkustannus keskimääräisen standardihoidon kustannuksiin verrattuna on arviolta 0,8 - 1,6 miljoonaa euroa vuosittain. Vaihtelu arviossa johtuu epävarmuuksista hoidettujen potilaiden määrässä (20 - 30 potilasta/vuosi) ja hoidon kestossa (4,4 - 6 sykliä/per potilas). Pola-BR-hoidosta suosituksen mukaisessa käyttöaiheessa ei ole tehty kustannusvaikutusanalyysiä.

## 7. Johtopäätökset

Uusiutunut tai hoitoon huonosti vastaava DLBCL on vakava sairaus. Kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoitoon ei ole olemassa standardihoitoa ja käytössä on laaja kirjo eri solunsalpaajayhdistelmiä. Tutkimusnäyttö hoitosuosituksen mukaisten immunokemoterapioiden hyödyistä kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden hoidossa on hyvin rajallista.

Pola-BR-hoidon hyöty BR-hoitoon verrattuna on osoitettu yhdessä faasin Ib/II-tutkimuksessa (GO29365). Se on avoin ja osin satunnaistettu tutkimus, joka on keskeneräinen ja luonteeltaan alustava. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia polatutsumabi-vedotiinia sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa. Tutkimuksessa on mukana vain rajallinen määrä potilaita.

GO29365-tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa (pola-BR vs. BR) havaittiin pola-BR-hoidon suotuisa vaikutus täydellisiin hoitovasteisiin (CR: 40,0 % vs. 17,5 %), mikä saattaa johtaa pidentyneeseen elinaikaan tai jopa taudin paranemiseen. Tutkimuksen satunnaistetussa kohortissa pola-BR-hoitoa saaneiden potilaiden mediaani elinaika ennen taudin etenemistä (PFS 9,5 kk vs. 3,7 kk) ja myös mediaani kokonaiselinaika (OS 12,4 kk vs. 4,7) olivat pidemmät kuin BR-hoitoa saaneilla.

GO39942- tutkimukseen liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia, joista keskeisimpiä ovat epätarkoituksenmukainen vertailuhoito ja satunnaistettujen potilasryhmien väliset erot taudin ennustekijöissä. Pola-BR-hoidon epäsuora vertailu hoitosuosituksen mukaisiin immunokemoterapioihin ei ole mahdollista, johtuen kliiniseen tietopohjaan liittyvistä rajoituksista. BR-hoito, johon pola-BR hoitoa tutkimuksessa verrattiin, ei ole hoidon valmisteiden myyntiluvan mukaisen käyttöaiheen mukaista tai yleisesti käytössä DLBCL:n hoidossa Suomessa. On kuitenkin hyvä huomioida, että kliinisessä käytössä olevilla ja Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa mainituilla lääkeaineilla ja niiden yhdistelmillä (R-





STM038:00/2017

DHAP, R-ICE tai R-GDP, R-GemOx, R-GDP tai R-MINE) ei myöskään ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta uusiutuneen ja refraktorisen DLBCL:n hoidossa. GO29365-tutkimuksen satunnaistettujen potilasryhmien välillä vaikuttaa myös olevan eroja taudin ennustekijöissä pola-BR hoitohaaran hyväksi. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat ovat saaneet 1–7 aiempaa hoitolinjaa ja tutkimuspotilaat ovat taudin ennusteen (IPI-riskiluokan) näkökulmasta hyvin heterogeeninen joukko. GO29365-tutkimuksen satunnaistettujen ryhmien välillä vaikuttaa olevan eroja taudin ennustekijöissä pola-BR hoitohaaran hyväksi. Se tarkoittaa, että tutkimukseen perustuva arvio vaikutuksen suuruudesta voi olla satunnaistamisesta ja sen jälkikäteisestä matemaattisesta mallintamisesta huolimatta harhainen. Onkin epävarmaa, onko pola-BR-hoidon teho yhtä hyvä vai parempi kuin muilla mahdollisilla hoitovaihtoehdoilla. Koska GO29365 on potilasmäärältään pieni tutkimus, ei sen perusteella ole mahdollista tunnistaa potilasryhmiä, jotka mahdollisesti hyötyisivät hoidosta eniten.

Pola-BR-hoitoon liittyy yleisenä haittana verisoluarvojen mataluutta ja vakavia haittoina lisäksi kuumetta sekä infektioita. Noin neljällä potilaalla viidestä pola-BR-hoitoon liittyy vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Tutkimuksen satunnaistetun kohortin mukaan vaikeat tai henkeä uhkaavat haitat olivat yleisempiä pola-BR-hoidossa kuin BR-hoidossa. Hoitoon liittyi myös kuolemaan johtaneita haittatapahtumia, mutta myyntilupa-arvioinnissa pola-BR-hoidon haittaprofiilin on todettu olevan hyväksyttävässä potilasryhmässä huomioiden hoidon odotetut hyödyt potilaille.

Pola-BR-hoito on huomattavasti kalliimpaa kuin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen mukaiset immunokemoterapiahoitot. Niihin verrattuna Pola-BR-hoidosta aiheutuu noin 40 000 - 55 000 € lisäkustannus potilasta kohden, jos hoidon kesto on 4,4 - 6 hoitosykliä. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan polatutsumabin hinnasta.

Pola-BR-hoitoa voisi Suomessa saada noin 20 - 30 potilasta vuodessa. Vaikka potilasryhmä on pieni, pola-BR-hoidon käyttöönotosta voi seurata 0,8 - 1,6 miljoonan euron lisäkustannus julkisella tukkumyyntihinnalla laskien.

Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kliiniseen näyttöön liittyy merkittäviä rajoituksia ja epävarmuutta. Kliininen näyttö, valmisteelle myönnetty ehdollinen myyntilupa ja Euroopan lääkeviraston EMA:n myyntiluvan haltijalle asettamat lisänäytön toimittamisveloitteet huomioiden pola-BR-hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset eivät vaikuta perustelluilta. EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP) jäsenistä seitsemän jätti eriävän mielipiteen EMA:n kannanottoon, joka puolsi myyntiluvan myöntämistä polatutsumabi-vedotiinille. Perusteluina eriävälle mielipiteille mainittiin muun muassa se, että on epävarmaa, onko pola-BR-hoidolla yhtä hyvä tai parempi teho kuin käytössä olevilla hoitovaihtoehdoilla. Palkon näkemyksen mukaan on tarkoituksenmukaista odottaa mm. GO39942-tutkimuksen tulosten raportointia ennen pola-BR-hoidon käyttöönoton uutta arviointia.

## 8. Palkon suosituslause



STM038:00/2017

Polatutsumabi-vedotiini yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (pola-BR) ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutunutta tai refraktorista diffusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavien aikuispotilaiden hoidossa, kun hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan kliinisen tutkimusnäytön perusteella ei tiedetä, mikä on pola-BR-hoidon hyöty verrattuna yleisemmin Suomessa käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Palkon näkemyksen mukaan pola-BR-hoidon kustannus on liian korkea suhteessa kliiniseen näyttöön liittyvään epävarmuuteen.

## 9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Pola-BR-hoidolle on myönnetty ehdollinen myyntilupa. Jatkossa myyntiluvan haltijan tulee toimittaa EMA:an GO29365-tutkimuksen päivitetty tulokset ja tulokset satunnaistetusta GO39942- tutkimuksesta, jossa polatutsumabi-vedotiinin ja R-CHP-hoidon yhdistelmää verrataan R-CHOP-hoitoon aiemmin hoitamattomia DLBCL:a sairastavien potilaiden hoidossa. Lisäksi käynnissä on faasin II MO40598-tutkimus, jossa pola+R-GemOx-hoitoa verrataan R-GemOx-hoitoon. Tämän tutkimuksen odotetaan valmistuvan loppuvuodesta 2023. Suosituksen päivittämisen tarve voidaan ottaa arvioitavaksi, kun tutkimusten tulokset on julkaistu.

## Suosituksen valmistelu

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto

dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

professori Marja Blom, Helsingin yliopisto

lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö sekä osa-aikaisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

## Suosituksen valmistelun vaiheet

Maaliskuu 2020

EUnetHTA-raportin yhteenvedon ja budjettivaikutusten arvioinnin julkaisu





STM038:00/2017

|                 |   |
|-----------------|---|
| 20.4.2020       | Lääkejaoston kokous   |
| 23.4.2020       | Palkon kokous: Suositusluonnoksen hyväksyminen julkaistavaksi otakantaa.fi – palvelussa |
| xx.4.-xx.5.2020 | Kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa   |

## Lähteet

EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/004870/0000), polatutsumab vedotin (Polivy®) [julkaistu 27.01.2020]. [www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf).

EUnetHTA PTJA06. IQWiG, HAS. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; [cited 18.3.2020]. Report No.: PTJA06. <https://eunetha.eu/ptja06/>

Leppä S, Aromaa-Häyhä, Hernberg M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Kuittinen O, Kuitunen H, ym. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2019 [päivitetty 4.3.2020]. [www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/](http://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/)

Rannanheimo P, Oravilahti T, Wikman E. Polatutsumabi-vedotiini. EUnetHTA-raportin yhteenveto ja budjettivaikutusten arviointi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2020. [https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini\\_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212](https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Polatutsumabi-vedotiini_yhteenvedo.pdf/86223e3f-74f2-0047-7cc7-273dcd40c887?t=1583826892212)

Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, ym. Polatuzumab Vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38(2):155-65.





## Hyväksytty Palkossa 23.4.2020

### Suosittelusten päivittäminen

Palveluvalikoimaneuvoston suositukset ovat voimassa joko toistaiseksi tai vaihtoehtoisesti neuvosto voi suositusta hyväksyessään ilmoittaa ajankohdan, jolloin suosituksen päivittämistarvetta arvioidaan. Päivittämisen tarpeen arviointi voi nousta esille myös muulla tavoin.

#### 1. Päivittämisen tarve arvioidaan suunnitellusti

Palko voi suositusta antaessaan päättää ajankohdasta, jolloin suosituksen päivitystarve viimeistään arvioidaan, jos

- on tiedossa, että tietyn ajankohdan jälkeen julkaistaan uusia tutkimustuloksia, jotka voivat vaikuttaa suosituksen sisältöön ja sen ehtoihin, tai
- halutaan saatujen kokemusten perusteella arvioida suosituksen soveltuvuutta kliiniseen käyttöön (käytäntöä ohjaava vaikutus), sitoutumista siinä asetettuihin ehtoihin (erityisesti kohdentaminen) tai sen vaikutuksia (saavutettavissa oleva terveyshyöty kliinisessä käytännössä).

#### 2. Päivittämisen tarve tulee arvioidavaksi muusta syystä tai ennalta suunniteltua arviointia halutaan aikaistaa. Päätettäessä päivityksen käynnistämisestä otetaan huomioon

- uudet aiheeseen liittyvät julkaistut tutkimukset ja niiden tulokset
- uusien tutkimustulosten johdosta mahdollisesti merkittävästi muuttuvat hoitokäytännöt (huomioidaan myös muut käyttöön tulleet tai käytöstä poistuneet menetelmät)
- kustannusvaikuttavuuden arvion mahdollisesti muuttuneet perusteet
- hoidon kohdentamisen tarkentuminen (hyöty-haitta –analyysin tulos muuttuu)
- systemaattisesti kerätty tieto menetelmän kliinisestä käytöstä osoittaa hoitoon liittyvän odottamattomia tai odottaman paljon haittoja.

Tutkimustuloksia ja niiden pätevyyttä verrataan voimassa olevan suosituksen perusteisiin. Uuden tutkimustiedon on pystyttävä vahvistamaan näyttöä suuntaan tai toiseen. Heikko tutkimusasetelma ei vahvista päätöksentekoa.

Tahon, joka esittää Palkolle suosituksen päivitystarpeen arvioinnin käynnistämistä, tulisi liittää esitykseensä perusteet, miksi se katsoo päivityksen olevan perusteltu. Samoin siihen tulisi liittää artikkelit ja tutkimustulokset, joihin halutaan vedota. Arvioidessaan päivitystarvetta Palko voi ottaa huomioon kaiken uuden saatavilla olevan selvityksen, ei vain esityksen tekijän toimittamaa.

