

18.5.2021

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 9 /2021 toimikausi 2020-2023

Aika 5.5.2021 klo 10.00-16.00

Paikka Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, TEAMS

Osallistujat

x Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja

Jäsenet

x Tapani Hämäläinen, varapj
x Minna-Liisa Luoma, k. 1-4, 6-14
x Janne Leinonen, varapj., k. 5, 8-14
x Kaisa Riala
x Sari Raassina
x Vesa Kiviniemi
x Marja Pöllänen
x Juha Auvinen
x Miia Turpeinen
x Teppo Heikkilä
x Heikki Lukkarinen, k. 1-5, 8-12
- Juhani Sand
x Katri Vehviläinen-Julkunen
x Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj
x Ismo Linnosmaa

Varajäsenet

- Jaska Siikavirta
- Heli Mattila
- Kirsi Vainiemi
- Jussi Holmalahti
- Tuula Kock
x Kari Punnonen, k. 1-7
x Nina Lindfors, k. 1-12
x Riitta Aejmelaeus, k. 1-4, 11-14
- Juha Korpelainen
- Anu Maksimow
- Niina Koivuviita
- Sari Mäkinen
x Teuvo Antikainen
x Jarmo J. Koski
- Marina Kinnunen

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
x Ritva Bly, erityisasiantuntija
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Laura Sandström, asiantuntija
x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
x Leena Alanne, assistentti

Asiantuntijat

- Kari Tikkinen
x Mika Gissler
x Jorma Komulainen
x Maija Miettinen
- Lauri Pelkonen

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (24.3.2021), liite 1

Todettiin nimitykset ja muutokset Palkon jäsenistössä.

Kokouksen työjärjestystä muutettiin niin, että kohta 5 käsitellään kohtien 6 ja 7 jälkeen.

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

Hyväksyttävät suositukset

2. Zynteglo beetatalassemian hoidossa, Sinikka Sihvo (liite 2a-b)

Suositus (liite 2a) perustuu pohjoismaiseen [Finose-yhteisarvioitiin](#) sekä Fimean [tiivistelmään](#) siitä.

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa-palvelussa 25.3.-15.4.2021, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (annettu otakantaa.fi:ssä) lisäksi saatiin yksi kommentti otakantaa.fi-palvelun kautta. (liite 2b)

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 19.4. ja on muokannut suositusluonnosta saatujen kommenttien perusteella.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

3. Belantamabi-mafodotiini multippelin myelooman hoidossa, Sinikka Sihvo, (liite 3a-b)

Suositus (liite 3a) perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos oli kommentoitava otakantaa.fi-palvelussa 25.3.-15.4.2021, mutta myyntiluvan haltijan vastineen (liite 3b) lisäksi ei saatu muita kommentteja.

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 19.4. ja on muokannut suositusta joiltakin osin vastineen perusteella.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

4. Ekulitsumabi neuromyelitis optican hoidossa, Sinikka Sihvo, (liite 4a-c)

Suositus (liite 4a) perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 25.3.-15.4.2021, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (liite 4a) lisäksi saatiin yksi kommentti otakantaa.fi-palvelun kautta. (liite 4b)

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 19.4. ja on muokannut suositusluonnosta niiden perusteella.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

Otakantaa-komentointiin hyväksyttävät suositusluonnokset

5. Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskiinosis tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean arviointikoosteeseen.

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Neuvostolle esiteltiin lääkejaoston laatima suositusluonnos, jonka lääkejaosto esittää julkaistavaksi kommentoitavaksi. Kokouksessa esitettiin muutosta suosituksen perusteluihin niin, että esille tuodaan erityisesti vaikutuksen suuruuden epävarmuus. Tehtiin tämä muutos suositusluonnokseen.

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

6. Atetsolitsumabi pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Pimeän arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin

Neuvostolle esiteltiin lääkejaoston laatima suositusluonnos, jonka lääkejaosto esittää julkaistavaksi kommentoitavaksi.

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

7. Durvalumabi pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Pimeän arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Neuvostolle esiteltiin lääkejaoston laatima suositusluonnos, jonka lääkejaosto esittää julkaistavaksi kommentoitavaksi. Kokouksessa tarkennettiin kohtaa liittyen elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PDF) tuloksia.

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

Muut päätettävät asiat

8. Huume ja lääkeriippuvuuksien psykososiaaliset hoidot suositus, Ilona Autti-Rämö

Jaosto on todennut, että kirjallisuushaun perusteella ei ole mahdollista tehdä suosituksia lääkeriippuvuuksien psykososiaalisista hoidoista. Tämän vuoksi suosituksen nimeksi ehdotetaan Huumeriippuvuuksien psykososiaaliset hoidot. Suositus kattaa sekakäytön (huumeet ja keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet).

Päätös: Hyväksyttiin nimen ja kohderyhmän muutos esityksen mukaisesti.

Esiteltiin eettisen analyysin keskeiset tulokset. Todettiin analyysin tuovan näkyväksi tärkeitä eettisiä näkökulmia, jotka on hyvä huomioida suosituksen laadinnassa.

Esiteltiin suunnitelma valmisteilla olevan suosituksen rakenteesta ja sisällöstä.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

9. Suun ulkopuolella tehtävät täytteet, Reima Palonen

Suosituksen valmistelu viivästyy aiemmin ilmoitetusta, koska kirjallisuuskatsauksen valmistuminen vie suunniteltua enemmän aikaa näytön kokoamiseen liittyvien haasteiden vuoksi.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

10. Käsikirja: avohoidon lääkkeet, Reima Palonen, (liite 10)

Käsikirjan prosessiosion avohoidon lääkkeiden käsittelemistä koskeva kohta ei vastaa Palkon nykyistä linjausta. Pj-jaosto on käsitellyt asiaa.

Esitettiin käsikirjan muuttamista liitteen 10 mukaisesti.

Päätös: Hyväksyttiin käsikirjan muutos.

11. Palkon edustaja translainsäädännön seuranta- ja arviointiryhmässä ja Kuvantamistutkimusten jaoston jäsenmuutos, Reima Palonen

STM on pyytänyt Palkoa nimeämään nais- ja miesehdokkaan edustajakseen translainsäädännön uudistamisen seuranta- ja arviointiryhmään. Ryhmän toimikausi kestää tämän vuoden loppuun.

Esitettiin Mirva Lohiniva-Kerkelän ja Reima Palosen nimeämistä ehdokkaiksi. Lohiniva-Kerkelä toimi edellisellä kaudella seksuaaliterveyden jaoston puheenjohtajana ja Palonen osallistui jaoston työskentelyyn. Lisäksi hän on kuulunut STM:n translainsäädännön uudistamisvaihtoehtoja selvittäneeseen työryhmään.

Päätös: Nimettiin Mirva Lohiniva-Kerkelä ja Reima Palonen Palkon edustajaehdokkaiksi STM:n translainsäädännön uudistamisen seuranta- ja arviointiryhmään.

Marja Ekholm on pyytänyt eroa kuvantamistutkimusten jaoston jäsenyydestä.

Päätös: Myönnettiin Marja Ekholmille ero jaoston jäsenyydestä.

Keskusteltavat asiat, tiedoksi

12. Kuvantamistutkimusten kriteerien valmistelu, Ritva Bly, (liite 12)

Esiteltiin meneillään olevien kriteerien valmistelun tilanne seuraavien oireettomiin henkilöihin kohdistuvien tutkimusten osalta: hampaiston röntgenpanoraamatutkimus, mammografia, keuhkojen TT keuhkosityövän löytämiseksi ja luun mineraalipitoisuuden mittaaminen DXA:lla. Lisäksi esiteltiin kuvantamistutkimusten valmistelun prosessi, josta käytiin lähetekeskustelu.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

Muut asiat

13. Ilmoitusasiat

- Sirkku Pikkujämsä kertoi yhteenvedon tapaamisista eduskunnan oikeusasiamiehen ja oikeuskanslerin toimistojen kanssa, Terveysfoorumista sekä terveydenhuollon priorisointia koskevan TEAS-hankkeen käynnistymisestä. STM on valmis ottamaan vastuun priorisointia koskevan tapahtuman järjestämisestä vuonna 2023.
- Syksyelle on suunniteltu kaksi Palkon sisäistä seminaaria, jotka pyritään järjestämään läsnäolotilaisuuksina/hybrideinä.
 - Lääkesuositukseen liittyvä seminaari yhteistyössä Hilan kanssa
 - Seminaari eettisestä arvioinnista osana suosituksen valmistelua
- Kevätkauden 2021 kokoukset:
 - 17.6.2021, klo 10-16
- Syyskauden 2021 kokoukset:
 - 1.9.2021, klo 10-16
 - 6.10.2021, klo 12-16 (pääpaino kuvantamissuosituksissa)
 - 27.10.2021, klo 10-16
 - 15.12.2021, klo 10-16

14. Kokouksen päätös Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 14.46

Puheenjohtaja **Sirkku Pikkujämä**

Pääsihteeri **Ilona Autti-Rämö**

Erityisasiantuntija **Sinikka Sihvo**

Erityisasiantuntija **Reima Palonen**

Erityisasiantuntija **Ritva Bly**

LIITTEET

Liite 1. Palkon kokouksen pöytäkirja 24.3.2021
Liite 2a. Zynteglo suositus
Liite 2b. Zynteglo otakantaa kommentit
Liite 3a. Balantamabi-mafodotiini suositus
Liite 3b. Belantamabi-mafodotiini myyntiluvan haltijan vastine
Liite 4a. Ekulitsumabi suositus
Liite 4b. Ekulitsumabi myyntiluvan haltijan vastine
Liite 4c. Ekulitsumabi otakantaa kommentit
Liite 10. Käsikirja: avohoidon lääkkeet
Liite 12. Kuvantamistutkimusten kriteerien valmisteluprosessi

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

26.4.2021

VN/8912/2020
STM051:00/2020

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 8/2021 toimikausi 2020-2023

Aika 24.3.2021 klo 10.00-16.00

Paikka Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, TEAMs

Osallistujat

x Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja (k. 5-13d)

Jäsenet

x Annakaisa Iivari, k. 1-15, pj k. 1-4
 - Minna-Liisa Luoma
 x Janne Leinonen, k. 6-15,
 pj. k. 13e-15
 x Kaisa Riala
 - Päivi Koivuranta
 x Vesa Kiviniemi
 x Marja Pöllänen
 x Juha Auvinen
 x Miia Turpeinen
 - Teppo Heikkilä
 x Heikki Lukkarinen
 - Juhani Sand
 x Katri Vehviläinen-Julkunen
 x Mirva Lohiniva-Kerkelä
 x Ismo Linnosmaa

Varajäsenet

- Jaska Siikavirta
 x Heli Mattila, k. 8-15
 - Kirsi Vainiemi
 - Jussi Holmalahti
 x Tuula Kock
 x Kari Punnonen, k. 2-15
 - Minna Kaila
 - Riitta Aejmelaesus
 - Juha Korpelainen
 x Anu Maksimow
 - Niina Koivuviita
 - Sari Mäkinen
 x Teuvo Antikainen, k. 6-15
 x Jarmo J. Koski
 - Marina Kinnunen

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
 x Sari Koskinen, erityisasiantuntija k. 1-4
 x Reima Palonen, erityisasiantuntija
 x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
 x Ritva Bly, erityisasiantuntija
 x Laura Sandström, asiantuntija
 x Leena Alanne, assistentti

Asiantuntijat

x Kari Tikkinen
 x Mika Gissler
 x Jorma Komulainen
 x Maija Miettinen
 - Lauri Pelkonen

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (4.2.2021, liite 1a sekä sähköpostikokouksen pöytäkirja (17-23.2.2021, liite 1b)

Todetaan, että

- Minna Kaila on pyytänyt eroa Palkon varajäsenyydestä ja jaostoihin liittyvistä tehtävistä 1.3.2021 alkaen.
- Päivi Koivuranta on pyytänyt eroa Palkon jäsenyydestä ja jaostoihin liittyvistä tehtävistä 1.4.2021 alkaen eläkkeelle jäämisen johdosta, Kuntaliittoa on pyydetty esittämään uusi jäsen
- Mirva Lohiniva-Kerkelä on tarkoitus nimittää Palkon kolmanneksi varapuheenjohtajaksi
- Päivi Sillanaukeen virkavapaus jatkuu 31.5.2022 asti.

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkitään tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja sekä sähköpostikokouksen pöytäkirja.

Hyväksyttävät suositukset

2. Luspatersepti punasolusirroista riippuvaisen anemian hoidossa beetatalassemiaa sairastavilla aikuisilla, Sinikka Sihvo (liitteet 2a-c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositus perustuu [Fimean arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa-palvelussa 17.12.2020-15.1.2021, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (liite 2b-c) lisäksi saatiin kommentti potilas-lääkäriltä koskien lääkkeen käyttöä toisessa indikaatiossa (MDS).

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 15.2. ja hyväksyi suosituksen esitettäväksi Palkolle hyväksyttäväksi.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

3. Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän punasolusiiirroista riippuvaisen anemian hoidossa, Sinikka Sihvo (liitteet 3a-c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositus perustuu [Fimean arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 5.2-5.3.2021, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (liite 3b) lisäksi saatiin kommentti Suomen Syöpäpotilaat ry:ltä (liite 3c).

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 15.3. ja hyväksyi suosituksen esitettäväksi Palkolle hyväksyttäväksi.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

4. Huono suuhygieniasuositus, Sari Koskinen (liitteet 4a-c)

Suositusluonnos oli kommentoitavana Otakantaa -palvelussa. Määräaikaan mennessä annettiin 7 kommenttia. Pääosa vastaajista kommentoi suosituksen eri kohtia positiivisesti. Jaosto käsitteli kokouksessaan 12.3.21 saadut kommentit ja teki niiden pohjalta tärkeiksi katsomansa muutokset suositukseen.

Päätös:

Hyväksyttiin valmistelumuistio, suositus ja sen tiivistelmä.

5. Kroonisen lanneselkävivun hoito luudutuskirurgialla ja sen jälkeinen kuntoutus, Reima Palonen (liitteet 5a-d)

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa-palvelussa 10.2.-3.3.2021. Kommentteja saatiin kymmeneltä taholta ja niistä on laadittu yhteenveto. Tules-jaosto on kokouksessaan 9.3.2021 käsitellyt kommentit ja tehnyt suositukseen tarpeelliseksi katsomansa muutokset.

Päätös:

Hyväksyttiin valmistelumuistio sekä suositus ja sen tiivistelmä.

Otakantaa-komentointiin hyväksyttävät suositusluonnokset

6. Zynteglo beetatalassemian hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos perustuu [FINOSE arviointiin](#) ja Fimean laatimaan tiivistelmään [FINOSE arvioinnista](#).

Lääkejaosto on hyväksynyt 15.2. suositusluonnoksen esitettäväksi Palkolle hyväksyttäväksi kommentoitavaksi julkaistavaksi.

Keskustelussa ehdotettiin, että johtopäätöksiin lisätään täsmennys, mitä seuranta-ajanjaksoa päätulos eli riippumattomuus punasolusiiirroista koski.

Päätös: Suositusluonnos hyväksyttiin kommentoitavaksi otakantaa.fi – palveluun huomioiden kokouksessa esitetty muutosehdotus kohtaan johtopäätökset.

7. Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos perustuu [Fimean arviointikoosteeseen](#).

Lääkejaosto on hyväksynyt 15.2. suositusluonnoksen esitettäväksi Palkolle hyväksyttäväksi kommentoitavaksi julkaistavaksi.

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

8. Ekulitsumabi neuromyelitis- kirjon häiriöiden hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos perustuu pääosin [arviointikoosteeseen](#), jonka Fimea laati Palkon pyynnöstä.

Lääkejaosto on hyväksynyt 15.3. suositusluonnoksen esitettäväksi Palkolle hyväksyttäväksi kommentoitavaksi julkaistavaksi.

Muotoiltiin Palkon perustelut poissulkevalle suositukselle muotoon: vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävän luotettavasti ja sen kustannukset ovat liian korkeat, kun huomioidaan kliinisen näyttöön liittyvä epävarmuus.

Päätösesitys: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi huomioiden kokouksessa hyväksytyt muutosehdotukset.

Muut päätettävät asiat

9. Uuden puheenjohtajan valinta Kuvantamistutkimusten jaostoon, Ritva Bly

Päätös: Minna Kailalle myönnettiin ero Kuvantamistutkimusten jaoston puheenjohtajan tehtävästä ja uudeksi puheenjohtajaksi valittiin Jarmo Koski.

10. Uudet aihe-ehdotukset, Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö (liitteet 10a-b)

Sihteeristö on saanut viisi ehdotusta, joista neljää on käsitelty puheenjohtajajaostossa ja yhtä lääkejaostossa. Yksi aihe-ehdotus vedettiin pois täydennyspyynnön jälkeen.

Aihe-ehdotukset ovat

- kalevalainen jäsenkorjaus
- farmakogeneettiset menetelmät lääkehoidon yhteydessä
- luovutetut sukusolut hedelmällisyyden hoidossa
- ivermektiini COVID-19 -infektion estossa ja hoidossa

Käytiin läpi kukin ehdotus ja mahdollisuudet tehdä Palkon suositus kyseisestä aiheesta.

Kalevalaisen jäsenkorjausta koskevaa suositusvalmistelua ei aloiteta liitteestä 10a ilmenevillä perusteilla.

Farmakogeneettiset testit/paneelit todettiin tärkeäksi aiheeksi, mutta suosituksen sisällön ja muodon tarkentaminen edellyttää vielä jatkoselvittelyä. Tavoitteena tulisi olla turvallisen, vaikuttavan lääkehoidon varmistaminen kustannusvaikuttavasti. Esitettiin, että suositus voisi esimerkiksi käsittää ne periaatteet, joilla eri menetelmiä otetaan käyttöön ja milloin. Tutkimustieto ja menetelmäkehitys tuonevat nopeasti uusia mahdollisuuksia, mikä suosituksessa tulisi ennakoita. Tekniset ratkaisut, kuten tiedon kirjaaminen potilastietojärjestelmään, ei kuuluisi suositukseen.

Luovutettuja sukusoluja koskevaa aihe-esitystä on käsitelty yhdessä STM:n kanssa. On tarpeen selvittää, miten tämä aihe liittyy laajempaan hedelmällisyshoitojen kokonaisuuteen, jota jo ohjaa lainsäädäntö ja kiireettömän hoidon perusteet.

Ivermektiivinillä ei ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta COVID-19-taudin ennaltaehkäisyssä tai hoidossa. Kysymyksessä on avohoidon lääke, joten se ei voi saada sairausvakuutuslain 6 luvun 5 §:n perusteella korvattavuutta tässä käyttöaiheessa. Näin ollen lääkettä ei ole mahdollista myöskään saada julkisesti rahoitettuna. Koska Palkon tehtävä on määritellä julkisesti rahoitetun terveydenhuollon palveluvalikoimaa, se ei ota aihetta käsiteltäväkseen.

Todettiin lisäksi, että Euroopan lääkevirasto on 22.3.2021 todennut, että ivermektiiniä tulisi toistaiseksi tässä käyttöaiheessa käyttää vain kliinisissä tutkimuksissa.

Päätös: Kalevalaista jäsenkorjausta koskevaa suositusvalmistelua ei käynnistetä.

Päätös: Tehdään esiselvitys farmakogeneettisiä testejä koskevan suosituksen sisällön ja muodon täsmentämiseksi ennen päätöstä suositusvalmistelun käynnistämisestä.

Päätös: Luovutettuja sukusoluja koskevaa suositusvalmistelua ei käynnistetä.

Päätös: Ivermektiiniä COVID-19-taudin ennaltaehkäisyssä tai hoidossa koskevaa suositusvalmistelua ei käynnistetä

Keskusteltavat asiat, tiedoksi

11. Huume- ja lääkeriippuvuuksien psykososiaaliset hoidot, Ilona Autti-Rämö

Suosituksen kohderyhmän näkemyksiä on kerätty haastattelujen ja lomakekyselyn avulla. Eettinen analyysi on tekeillä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Suun ulkopuolella tehtävät täytteet-suosituksen tilannekatsaus, Reima Palonen

Todettiin, että kirjallisuuskatsauksen pohjaksi tehdyssä kirjallisuushaussa saatu näyttö on jäänyt odotettua vähäisemmäksi mm. tutkimusasetelmien, käytettyjen materiaalien ja seuranta-aikojen kohdalla. Tämän vuoksi tarkastelua on jouduttu laajentamaan muihin kuin satunnaistettuihin

tutkimuksiin. Tästä puolestaan seuraa, että katsauksen valmistuminen siirtyy syksyyn.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

13. Puheenjohtajien jaoston asiat, Reima Palonen ja Laura Sandström

- a. Oikeusasiamiehen kannanotto esteellisyydestä annettaessa lausuntoa kilpirauhasasiassa 2015

Puheenjohtajien jaosto on katsonut, ettei asia anna aihetta toimenpiteisiin. Lausunto on aikanaan annettu yhdistykselle. Asiasta on päätetty aloittaa Käypä hoito –suosituksen laatiminen.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

- b. Sopimusmalli salassa pidettävien tietojen saamiseksi

Sihteeristö on neuvotellut erään lääkeyrityksen kanssa sopimuksen salassapidettävien tietojen saamiseksi Palkon käyttöön (koskee Fimean arviointiraportista peitettyjä tietoja). Palko tekee arviointikohtaisen sopimuksen ja Palkon ja lääkejaoston jäsenet ja asiantuntijat antavat toimikausikohtaisen vakuutukse sitoutumisesta Palkoa koskevaan salassapitovelvoitteeseen. Palkon hallussa olevien tietojen julkisuus määräytyy kaikissa tilanteissa julkisuuslain säännösten mukaan, eikä yritysten kanssa tehtävä sopimus vaikuta siihen.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

- c. Kotisivujen ”lyhytversio”

Esiteltiin sihteeristön valmistelemaa kotisivujen lyhytversiota.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

- d. Termit kotisivuille:

Esiteltiin Palkon kotisivuille tulevien termien tarkoitusta ja tavoitetta. Todettiin, että sanastossa on huomioitava, että käsitteet ja niiden määritelmät hyödyntäisivät mahdollisimman paljon aikaisempaa olemassa olevaa käsitteistöä. Keskusteltiin yhdenvertaisten palvelujen käsitteen määritelmästä sekä kustannusvaikuttavuuden käsitteen kynnsarvosta. Todettiin, että termien määritelmiä vielä hiotaan sihteeristössä ja ne käydään vielä uudestaan läpi pj-jaostossa.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

- e. Arviointiylilääkäreiltä tulevien aihe-ehdotusten käsittelyprosessi keskustelu:

Miia Turpeinen kertoi arviointiylilääkäriverkoston toiminnasta ja siitä, millä perusteilla se voi päätyä esittämään jonkin aiheen ottamista Palkon suositusvalmisteluun. FinCCHTA:n ”Ehdota aihetta” -sivusto on osoittautunut toimivaksi väyläksi ulkopuolisille aiheiden ehdottajille. FinCCHTA ohjaa ehdotetut aiheet tarkoituksenmukaisesti Fimeaan, Hotukseen, Käypä Hoitoon tai Palkoon.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Muut asiat

14. Ilmoitusasiat, Ilona Autti-Rämö

- Kevätkauden 2021 kokoukset:
 - 5.5.2021, klo 10-16
 - 17.6.2021, klo 10-16
- Syyskauden 2021 kokoukset
 - alustavasti 4 kokousta, joista yhdessä keskitytään kuvantamistutkimusten jaoston valmistelemien kiriteerien käsittelyyn. Ajankohdat pyritään varmistamaan viimeistään toukokuussa.

15. Kokouksen päätös klo 14.57.

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujämsä

Varapuheenjohtaja Annakaisa Iivari

Varapuheenjohtaja Janne Leinonen

Pääsihteeri	Ilona Autti-Rämö
Erityisasiantuntija	Ritva Bly
Erityisasiantuntija	Sari Koskinen
Erityisasiantuntija	Reima Palonen
Asiantuntija	Laura Sandström
Erityisasiantuntija	Sinikka Sihvo

LIITTEET

Liite 1a Palkon kokouksen pöytäkirja 4.2.2021
Liite 1b Palkon sähköpostikokouksen pöytäkirja 17-23.2.2021
Liite 2a Luspatersepti beetatalassemiasta johtuvan anemian hoidossa suositus
Liite 2b Luspatersepti beetatalassemiassa_ myyntiluvan haltijan vastine
Liite 2c Luspatersepti beetatalassemiassa_ liite myyntiluvan haltijan vastineeseen
Liite 3a Luspatersepti myelodysplastiseen oireyhtymään liittyvän anemian hoidossa suositus
Liite 3b Luspatersepti myelodysplastisessa oireyhtymän hoidossa_ myyntiluvan haltijan vastine
Liite 3c Luspatersepti myelodysplastisessa oireyhtymän hoidossa_ otakantaa kommentti
Liite 4a Huono suuhygienian valmistelumuistio
Liite 4b Huono suuhygienian -suositus
Liite 4c Huono suuhygienian suositustiivistelmä
Liite 5a Lanneselän luudutuskirurgia –suositus
Liite 5b Lanneselän luudutuskirurgia – valmistelumuistio
Liite 5c Lanneselän luudutuskirurgia – tiivistelmä
Liite 5d Lanneselän luudutuskirurgia –yhteenveto otakantaa-kommenteista
Liite 10a. Muistio Aihe-ehdotus kalevalainen jäsenkorjaus
Liite 10b Yhteenveto muista aihe-ehdotuksista
Liite 13c Kotisivujen ”lyhytversio”
Liite 13 d Termit kotisivuille
Liite 13e. FinCCHTA ja arviontiylilääkäriverkosto suositustarpeiden tunnistajana

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

Hyväksytty Palkon kokouksessa 5.5.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Zynteglo beetatalassemian hoidossa

Zynteglo-hoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan punasolusirroista riippuvaisen beetatalassemian hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan osoitetusta alkuvaiheen hoitovasteesta huolimatta hoidon pitkän aikavälin hyödyistä ja haitoista ei vielä ole tietoa. Hoidon kustannukset ovat korkeat suhteessa Zynteglo-hoidon odotettuihin hyötyihin ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen.

Sisällys

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, turvallisuus ja näytön arviointi.....	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat.....	5
8	Johtopäätökset.....	6
9	Yhteenveto suosituksesta.....	7
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	7
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	7
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet.....	8
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	8
14	Viitteet.....	9

Lyhenteet

FINOSE	Suomen, Ruotsin ja Norjan viranomaisten yhteishanke tuottaa lääkkeiden hoidollisia ja taloudellisia arviointeja
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

Palkon suosituksista

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

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [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 suositus koskee Zynteglo (betibeglogene autotemcel) -hoidon käyttöä beetatalassemia-nimisen verisairauden hoidossa vähintään 12-vuoden ikäisillä potilailla, jotka tarvitsevat säännöllisiä punasolusiirtoja eli transfuusioita. Suositus perustuu Suomen (Fimea), Ruotsin (TLV) ja Norjan (NoMA) lääkeviranomaisten yhteistyönä tuottamaan FINOSE arviointiin¹, sekä Fimean siitä julkaisemaan tiivistelmään².

2 Terveysongelma

Beetatalassemia on periytyvä harvinaissairaus, jota esiintyy erityisesti Välimeren ja Lähi-Idän alueella sekä Etelä-Aasiassa. Suomessa se on harvinainen. Beetatalassemia aiheuttaa anemiasa, ja tautiin liittyviä oireita ovat väsymys, hengästyminen, luustomuutokset ja lasten kasvuhäiriöt. Osa beetatalassemiaa sairastavista tarvitsee säännöllisiä punasolusiirtoja. Säännölliset punasolusiirrot voivat aiheuttaa epänormaalin suuria rautapitoisuuksia veressä ja kehon eri elimissä. Tämä voi olla haitallista ajan myötä.

Punasolusiirroista riippuvaisia beetatalassemiapotilaita arvioidaan olevan Suomessa noin 15 ja Zynteglo-hoitoon soveltuvia potilaita noin viisi.

3 Arvioitava menetelmä

Zynteglo-hoidossa (betibeglogene autotemcel) potilaan omiin verta muodostaviin kantasoluihin siirretään geneettisesti muunneltua toimivaa beeta globiinia koodaava geeni. Valmiste sai ehdollisen myyntiluvan Euroopassa toukokuussa 2019. Kun muokatut kantasolut annetaan takaisin potilaalle, ne hakeutuvat luuytimeen ja alkavat tuottaa

¹ FINOSE joint assessment report – Zynteglo (autologous cd34+ cells encoding β A-T87Q-globin gene). Fimea 004528/12.01.01/2019.

² Oravilahti T, Härkönen U, Rannanheimo P. Zynteglo FINOSE-raportin kansallinen versio (julkaistu 5/2020). Dnro Fimea: 004528/12.01.01/2019.

siirrettyä geeniä ilmentäviä punasoluja. Tavoitteena on, että potilaan oma hemoglobiinituotanto nousee sellaiselle tasolle, että punasolusiiroista voidaan luopua.

Zynteglo-hoito on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joilla on punasolusiiroistariippuvainen beetatalassemian muoto, joka ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä (jota sairastavilla β -globiinia syntyy hyvin vähän tai ei ollenkaan) ja joille kantasolusiirto olisi asianmukainen hoitomuoto, mutta heille ei ole yhteensopivaa kantasolujen luovuttajaa.

Kyseessä on kertahoito, mutta se sisältää useita vaiheita:

- Kantasolut kerätään noin kaksi kuukautta ennen Zynteglo-valmisteen antamista.
- Ennen Zynteglo-hoitoa, potilas saa neljä vuorokautta kestävän esihoidon busulfaanilla, jolla potilaan olemassa olevat verta muodostavat solut tuhoetaan.
- Sen jälkeen tarvitaan vähintään kahden vuorokauden tauko ennen Zynteglon antamista.
- Zynteglo-valmiste annetaan infuusiona potilaalle.
- Potilasta seurataan sairaalassa 3-6 viikkoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Nykyinen beetatalassemiaan liittyvän anemian hoito koostuu säännöllisistä punasolusiiroista ja rautakelaatiohoidosta. Punasoluja annostellaan useimmiten 3-4 viikon välein, 2-3 yksikköä kerrallaan. Punasolusiirojen seurauksena elimistöön kertyy ylimääräistä rautaa, joka kasaantuu mm. sydämeen, maksaan ja endokriinisiin elimiin. Tämän rautakuorman hillitsemiseksi potilaat tarvitsevat rautaa elimistöstä poistavaa rautakelaatiohoitoa, joka voidaan toteuttaa suun kautta otettavilla valmisteilla tai yön yli kestävänä infuusiona ihon alle, 5-7 yönä viikossa. Kaikille potilaille punasolusiirot eivät ole mahdollisia, koska heille kehittyy punasoluvasta-aineita.

Ainoa beetatalassemian parantava hoito on toiselta henkilöltä saatu (allogeeninen) kantasolusiirto, mutta ongelmana on sopivan luovuttajan löytyminen. Kantasolusiirto tehdään yleensä ennen aikuisikää. Zynteglolle vaihtoehtoinen hoito voisi olla luspatersepti.

Tässä suosituksessa Zyntegloa verrataan toistuviin punasolusiirtoihin ja niihin liittyviin rautakelaatiohoitoihin.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Zynteglon kliininen tutkimusnäyttö perustuu kolmeen yksihaaraiseen tutkimukseen (HGB-204, HGB-205, HGB-207), joissa ei ole mukana vertailuryhmää. Lisäksi on käynnissä yksi yksihaarainen tutkimus (HGB-212). Näissä tutkimuksissa on hoidettu yhteensä 32 beetatalassemiaa sairastavaa yli 12-vuotiasta potilasta joilla ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä. Hoidetuista potilaista 24:ltä voitiin arvioida punasolusiirtojen tarvetta. Lisäksi meneillään on faasin III HGB-212 (n=3) tutkimus sekä 15 vuoden seurantatutkimus LTF-303, johon kerätään tiedot edellä mainittujen yksihaaraisten tutkimusten potilaista, joilla on toteutunut 24 kuukauden seurantakäynti Zynteglo-infuusion jälkeen.

Päätulosmuuttuja oli transfuusioriippumattomuus, joka määriteltiin 12 kuukauden ajanjaksoksi, jolloin potilaan hemoglobiini oli keskimäärin ainakin 90 g/l ilman punasolusiirtoja. Tämän vasteen saavutti 24 potilaasta 20, eli 83 % (luottamusvälit 63-95 %). Myös niillä neljällä potilaalla, jotka eivät saavuttaneet tätä vastetta, punasolusiirtojen tarve väheni. Vaikutuksia elossaoloaikaan ei voida vielä arvioida lyhyen seuranta-ajan takia (mediaani 17-50 kuukautta, vaihteluväli 7-61 kuukautta). 17 potilaalla seuranta-aika oli kuitenkin yli kaksi vuotta ja seitsemällä potilaalla yli neljä vuotta. HGB-204 ja HGB-205 tutkimusten potilaista, joista on tiedot kuuden kuukauden kohdalta, 64 % (9/14) käytti edelleen rautakelaatiohoitoa. Niiden potilaiden, jotka olivat saavuttaneet transfuusioriippumattomuuden (n=7), seerumin ferritiinitaso oli 48 kuukauden kohdalla laskenut keskimäärin 70 % (39-85 %). Vastaavasti maksan rautapitoisuuden mediaani pieneni lähtötilanteesta 62,5 %. HGB-207 ja HGB-212 tutkimuksissa puolet potilaista (9/18) oli lopettanut rautakelaation vähintään kuudeksi kuukaudeksi. Vaikutusten arviointi potilaan rautakuormaan on vielä kesken. Vaikutuksia elämänlaatuun ei raportoitu.

Turvallisuus. Neljästä tutkimuksesta kootun aineiston (n=43) perusteella hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia ilmeni 37 %:lla ja itse valmisteeseen liittyviä vakavia haittoja 2,3 %:lla. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia (≥ 5 %) olivat maksalaskimoiden okklusiotauti, trombositopenia, anemia, neutropenia ja kuume. Euroopan lääkeviraston mukaan on vaikeasti arvioitavissa, mitkä haitoista liittyvät Zynteglo-valmisteeseen. Pitkän aikavälin riskit eivät ole arvioitavissa. Tiedetään, että Zynteglo-hoitoa edeltävä esihoido voimakkaalla sytotoksisella eli soluja tuhoavalla busulfaanilla, heikentää hedelmällisyyttä ja voi aiheuttaa useanlaisia solumuutoksia ja syöpää. Samaa hoitoa joudutaan käyttämään myös ennen kantasolusiirtoa.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Yritys toimitti FINOSE-arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin, joka oli lokalisoitu Ruotsiin. Fimean arvion mukaan tämän analyysin tulokset antavat riittävän kuvan Zynteglo-hoidon inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) suuruusluokasta Suomessa. Mallissa Zynteglo-hoitoa verrattiin koko elinajan jatkuviin punasolunsiirtoihin ja rautakelaatiohoitoon. Myyntiluvan haltijan mukaan ICER oli noin 128 000 euroa/QALY, lisäelinvuosia tuotettiin 4,3 vuotta ja laatupainotettuja lisäelinvuosia (QALY) 8,2.

FINOSEn raportissa kustannuksia arvioitiin kahden skenaarion kautta. Ensimmäisen skenaariossa punasolunsiirtojen määrä laskettiin 15 vuodelle (yrityksen analyysissä 20 vuotta) ja oletettiin, ettei rautakelaatiohoitoihin liittyvässä elämänlaadussa ole eroa ryhmien välillä. Lisäksi oletettiin, että puolet Zyntegloa saaneista potilaista saisi lisäksi rautakelaatiohoitoa (yrityksen analyysissä 30 %). Näillä oletuksilla ICER olisi 162 000 euroa/QALY. Toisessa skenaariossa oletettiin lisäksi, ettei Zynteglo- ja punasolunsiirtohoitoryhmän välillä ole eroja kuolleisuudessa, jolloin ICER olisi 197 000 euroa/QALY. Näiden skenaarioanalyysien perusteella suoran alennuksen Zynteglon listahinnasta tulisi olla noin 30–50 %, jotta Zynteglo-hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana maksuhalukkuuden kynnyksisarvoilla 50 000–100 000 euroa/QALY.

Arvio budjettivaikutuksesta koskee viiden potilaan hoitamista Zynteglolla. Ei ole mahdollista arvioida kuinka paljon uusia potilaita Suomessa tämän jälkeen vuosittain olisi, koska määrä voi vaihdella maahanmuuton seurauksena paljonkin.

Valmisteen listahinta Ruotsissa on 16 950 000 Ruotsin kruunua eli 1,56 miljoonaa euroa. Viiden potilaan osalta pelkät Zynteglo-valmisteseeseen liittyvät kustannukset olisivat 7,8 miljoonaa euroa.

Kustannusvaikuttavuusmallinnuksen mukaan Zynteglo-hoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus olisi 1,7 miljoonaa euroa. Vertailuhoidon eli punasolusiirtojen ja rautakelaatiohoidon kokonaiskustannus on 660 000 euroa (3 %:n diskonttokorko), joten kustannusten erotus olisi noin miljoona euroa (1 044 177 euroa). Budjettivaikutuksen suuruuteen vaikuttaa Zynteglon lopullinen hinta, sopimusmenettely ja hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä. Kokonaiskustannuksissa on huomioitava myös toisessa maassa annettavaan hoitoon liittyvät matka- ja sairaalakustannukset.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Beetatalasemia on harvinaissairaus, johon uudentyyppinen Zynteglo-hoito voisi olla mahdollisesti parantava hoito. Se mahdollistaisi niiden potilaiden hoidon, joille punasolusiirrot tai kantasolusiirto eivät sovellu. Zynteglo voisi parantaa yksittäisten beetatalasemiapotilaiden elämänlaatua, jos he hoidon avulla voisivat vapautua säännöllisistä punasolusiirroista. Elämänlaatua ei ole tutkimuksissa arvioitu.

Zynteglo on erittäin kallis hoito. Toistaiseksi ei tiedetä, onko kyseessä parantava hoito. Tutkimusnäyttöön liittyy paljon epävarmuutta, eikä Zynteglo-hoidon pitkäaikaisvaikuttavuudesta tai haitoista vielä tiedetä. On myös huomioitava esilääkityksenä käytetyn busulfaanin haitat mm. kykyyn saada lapsia tulevaisuudessa.

Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa, joita suunniteltiin Pohjoismaista Ruotsiin ja Tanskaan. Ruotsi on tehnyt poissulkevan päätöksen hoidosta ja päätöstä Tanskasta odotetaan kevään 2021 aikana. Suomalaisten potilaiden hoito tulisi mahdollisesti toteuttaa Saksassa, joka on ainoa Euroopan maa, jossa hoito on saatavilla. Hoito vaatii vähintään kaksi käyntiä hoitoyksikössä, ensimmäinen solujen keräystä varten ja toinen Zynteglo-hoidon antoa varten. On mahdollista, että solujen keräilykertoja tarvitaan useampia. Potilailla on oikeus

korvaukseen kustannuksista rajat ylittävästä terveydenhuollosta annetun lain (1201/2013) mukaisesti.

8 Johtopäätökset

Transfuusiorippuvainen beetatalassemia on vakava sairaus, jossa elinikäisten punasolusiirtojen ja rautakelaatiohoitojen tarve vaikuttaa elämänlaatua heikentävästi. Zynteglo-hoidolla todettiin tehoa, kun 83 % tutkimukseen osallistuneista saavutti riippumattomuuden punasolusiirroista 12 kuukauden ajanjaksona. Seuranta-aika on kuitenkin toistaisesti kovin lyhyt, eikä hoidon pitkäaikaisvaikuttavuutta voida arvioida. Kyseessä on kertahoito, jonka vaikutus on tarkoitus säilyä läpi elämän. Tällä hetkellä ei tiedetä, joudutaanko Zynteglo-hoidon saaneille antamaan punasiirtoja myöhemmin. Vaikutusten arviointi potilaan rautakuormaan on edelleen kesken. Lyhyestä seuranta-ajasta johtuen ei ole tiedossa, miten Zynteglo vaikuttaa raudan aiheuttamiin haittoihin tai kuolleisuuteen. Rautakelaatiohoitojen odotetaan kuitenkin jatkuvan vuosien ajan Zynteglo-hoidon jälkeen rautakuorman pienentämiseksi. Myöskään vaikutuksista elämänlaatuun ei tiedetä.

Zynteglo-hoitoon liittyviä vakavia haittoja todettiin 23 %:lla, eikä pitkäaikaishaittoista vielä tiedetä. Helmikuussa 2021 on ilmoitettu vastaavaa teknologiaa hyödyntävän, kehitteillä olevan valmisteen tutkimuksissa syöpätapaus. Zynteglon myynti on keskeytetty turvallisuuteen liittyvien havaintojen tutkinnan ajaksi.

Palko toteaa, että hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy paljon epävarmuutta. FINOSEn skenaarionalyysien mukaan hoidon ICER on mallista riippuen 162 000 euroa/QALY tai 197 000 euroa/QALY. FINOSEn arvioinnin mukaan vaadittaisiin 30–50 %:n alennus listahinnasta, jotta hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana.

Suomessa arvioidaan olevan tällä hetkellä viisi hoitoon soveltuvaa potilasta. Heidän hoitonsa lisäkustannukset olisivat noin 5 miljoonaa euroa. Potilasmäärä voi kuitenkin lisääntyä tulevaisuudessa maahan muuton seurauksena. Lisäkustannus ei ole Palkon näkemyksen mukaan perusteltu kliiniseen näyttöön liittyvän epävarmuuden ja hoidon kalliin hinnan takia. Yrityksen kanssa on neuvoteltu FINOSE-raportin pohjalta yhdessä

Norjan, Tanskan, Suomen ja Islannin kanssa. Neuvottelut eivät johtaneet hintaehtoihin tai sopimusmalliin, jonka avulla Zynteglo voitaisiin arvioida kustannusvaikuttavaksi hoidoksi.

9 Yhteenveto suosituksesta

Zynteglo-hoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan punasolusiiirroista riippuvaisen beetatalassemian hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan osoitetusta alkuvaiheen hoitovasteesta huolimatta hoidon pitkän aikavälin hyödyistä ja haitoista ei vielä ole tietoa. Hoidon kustannukset ovat korkeat suhteessa Zynteglo-hoidon odotettuihin hyötyihin ja näyttöön liittyvään epävarmuuteen.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Hoidon myyntilupa on myönnetty ehdollisena. Euroopan lääkevirasto edellyttää, että sille raportoidaan meneillään olevien HGB-207- ja HGB-212-tutkimusten lopulliset tulokset joulukuussa 2021 ja LTF-303-tutkimuksen 5-vuotistulokset joulukuussa 2024. Lisäksi myyntiluvan haltijan ylläpitää rekisteriä (REG 501), jossa Zynteglo-hoidon saaneita potilaita seurataan 15 vuotta. Euroopan lääkevirasto on pyytännyt liittämään tähän rekisteriseurantaan vertailun kantasolusiirron tai punasolusiiroja saaneisiin beetatalassemia potilaisiin. Arkivaikuttavuustiedon (real world evidence) varmistamiseksi on tärkeää, että Zynteglon käyttöön ottavat maat pystyvät sopimaan yhteisestä tiedonkeruumallista ja tiedon hyödyntämisestä.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala
Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
Asiantuntija:
Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM
Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

täydennetään

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Toukokuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu 22.6.2020 Lääkejaoston alustava käsittely, suosituksen käsittelyn siirto odottamaan pohjoismaisia yhteishintaneuvotteluita
16.11.2020 suosituksen 1. käsittely lääkejaostossa
14.12.2020 suosituksen 2. käsittely lääkejaostossa
18.1.2021 suosituksen 3. käsittely lääkejaostossa
15.2.2021 suosituksen 4. käsittely lääkejaostossa
24.3.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi
19.4.2021 suosituksen 5. käsittely lääkejaostossa
5.5.2021 Palko hyväksyi suosituksen

14 Viitteet

Oravilahti T, Härkönen U, Rannanheimo P. [Zynteglo FINOSE-raportin kansallinen versio](#) (julkaistu 5/2020). Dnro Fimea: 004528/12.01.01/2019.

FINOSE joint assessment report – [Zynteglo \(autologous cd34+ cells encoding \$\beta\$ A-T87Q-globin gene\)](#). Fimea 004528/12-01.01/2019.

Zynteglo. [Valmisteyhteenveto](#). [päivitetty 06/05/2020].

Vaikuta terveydenhuollon palveluvalikoimaan - kommentoi suositusluonnoksia- Zynteglo 15.4.2021

Zynteglo beetatalassemian hoidossa

Kysymys

Vastaajan nimi *

Vastaukset

Ulla Wartiovaara-Kautto (hematologian ylilääkäri, dosentti; HYKS Syöpäkeskus, HY),
Samppa Ryhänen, (lasten hemato-onkologi, dosentti; HYKS ULS, HY; Kirsi Jahnukainen
((lasten hemato-onkologi, professori, HYKS ULS, HY)

Kirsi Jahnukainen, Ulla Wartiovaara-Kautto, Samppa Ryhänen
Tämä on lisäys aiempaan viestiimme

Björn Skölving

Kysymys

Vastaajan organisaatio

Vastaukset

HYKS Syöpäkeskus, ULS, HY

HUS Syöpäkeskus ja Uusi lasten sairaala; HY

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Kysymys

Onko kysymyksessä organisaation virallinen kannanotto?

Vastaukset

Kyllä 1/3

Ei 2/3

Kysymys

Vastaajan tausta *

Vastaukset

Terveyspalvelujen tuottaja 2/3

Lääkevalmistaja, maahantuoja tai markkinoija 1/3

Kysymys

Kommentoi kappaletta 1. Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja, sivu 1

Vastaukset

In the introduction there is a mention of Belantamab mafodotin, indicated for R/R multiple myeloma which does not belong in a recommendation regarding betibeglogene autotemcel. However, this is probably a residue from a previous document.

Please remove sentence on Belantamab mafodotin

Kysymys

Kommentoi kappaletta 2. Terveysongelma, sivu 1

Vastaukset

In section 2 of the draft recommendation by COHERE, the indication for Zynteglo is described as a treatment for patients with a “milder” (lievem) form of beta-thalassemia. β -thalassemia is sub-divided according the genotype depending if the mutations affects both HBB-genes or just one. This is referred to as a β^0/β^0 or a non- β^0/β^0 genotype. According to the Thalassemia International Federation (TIF) guidelines, β -thalassemia is a very heterogenous disease and therefore it is adequate to determine severity based on the need for continuous erythrocyte transfusions or the phenotype, rather than genotype. Patients are then classified as either transfusion dependent (TDT) or non-transfusion dependent (NTDT). [1]

Although patients included in the bluebird bio Zynteglo clinical trial were required to have a non- β^0/β^0 genotype, they still had to meet the definition of transfusion-dependence (≥ 8 transfusions per year or ≥ 100 ml/pRBC/Kg/year, in the two years preceding enrolment). Study subjects had a median pre-treatment baseline annualized transfusion volume of 187.72 ml/kg/year equating to a median annualized number of transfusions of 15/year. Enrolled subjects began transfusions early with the median (min, max) age of starting transfusions of 12 months (0, 315). Patients included in the Zynteglo clinical trials were therefore severely affected by the disease.

bluebird bio therefore kindly request that the recommendation is revised by removing the word “milder”.

1. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al., editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) [Internet]. 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>

Kysymys

Kommentoi kappaletta 3. Arvioitava menetelmä, sivu 1

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan, sivu 2

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 5. Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi, sivu 2

Vastaukset

The draft recommendation from COHERE (chapter 5) states that the Zynteglo clinical trials could not show any effect on the iron load of treated patients.

In the FINOSE application early data on the reduction of iron stores are presented. After Zynteglo infusion, patient iron levels were managed at physician discretion. Of the 14 non- β^0/β^0 patients treated in studies HGB-204 and HGB-205 that completed Month 6, nine reported ongoing chelation use at last follow-up. The remaining 5 subjects (35.7%) had stopped iron chelation, of whom 4 subjects (28.6%) have stopped chelation for at least 6 months with median (min, max) time from stopping chelation to last follow-up of 26.40 (11.5, 42.2) months for these 4 subjects. Of the 14 subjects, 3 subjects (21.4%; in study HGB-205) received phlebotomy to remove iron, which per protocol could only be employed in subjects with consistent, unsupported Hb values of ≥ 11 g dL.

At 48 months after infusion of Zynteglo for patients who achieved TI, the median reduction (min, max) in serum ferritin levels from baseline was 70.00% (39.2, 84.8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). The median reduction in liver iron content from baseline was 62.50% (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). Of the 18 non- β^0/β^0 patients treated in studies HGB-207 and HGB-212 that completed Month 6, five subjects reported ongoing chelation use at last follow-up. The remaining 13 subjects (72.2%) had stopped iron chelation, of whom nine subjects (50.0%) had stopped chelation for at least 6 months with median (min, max) time from stopping chelation to last follow-up of 16.89 (6.9, 25.4) months. Of the 18 subjects, 5 subjects (27.8%; all in study HGB-207) received phlebotomy to remove iron. [4]

As it can take multiple years for liver iron levels to be reduced to within normal ranges after allogeneic-HSCT, longer follow-up will be required to confirm downward trends in iron burden changes, which will continue to be assessed in these subjects. [5]

Bluebird bio requests that the draft recommendation is revised to account for the data demonstrating favorable reductions in iron stores as submitted in the FINOSE application

4. Zynteglo (autologous CD34+ cells encoding β^A -T87Q-globin gene) for the treatment of transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) Medical background and clinical evidence. Submitted to FINOSE Nov 11, 2019

5. Chaudhury, S., et al., A Multicenter Retrospective Analysis Stressing the Importance of Long-Term Follow-Up after Hematopoietic Cell Transplantation for beta-Thalassemia.

Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(10): p. 1695-1700.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset, sivu 3

Vastaukset

Haluaisimme edellisen viestimme lisäksi tarkentaa Suomessa olevia potentiaalisia potilasmääriä, joissa havaitsimme selkeän virheen.

Virhe koskee kohtia:

Kappale 6: "Budjettivaikutukset: Arvion mukaan Suomessa olisi viisi Zynteglo-hoitoon soveltuvaa potilasta vuosittain."

Vastine:

10/2019 tekemämme laskelman mukaan Suomessa oli 15 transfuusiориippuvaista talassemiapotilasta joista 10 oli non- β 0/ β 0 genotyyppiä (8 aikuista ja 2 lasta). Potilaiden kokonaismäärään ei ole tullut muutoksia vuosina 2020-2021. Näiden lukujen perusteella viisi vuosittaista Zynteglo-hoitoon soveltuvaa potilasta on liian suuri arvio hoidontarpeesta Suomessa ja toivomme sen korjaamista PALKON suositukseen.

In chapter 6, COHERE states that it is estimated that there would be five eligible patients for Zynteglo gene therapy per year.

β -thalassemia is a rare, autosomal recessive inherited disease with very few patients in Finland. As COHERE accurately concludes, there are currently about 15 patients in Finland with transfusion dependent β -thalassemia, and approximately five of these patients would potentially be eligible for Zynteglo gene therapy according to the current indication (patients 12 years and older with transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) who do not have a β 0/ β 0 genotype, for whom hematopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate but a human leukocyte antigen (HLA)-matched related HSC donor is not available). However, this is the prevalence. Since transfusion dependent β -thalassemia is a genetic disease with autosomal recessive inheritance the incidence in individual countries is very difficult to assess. It is estimated that the worldwide incidence of symptomatic cases is approximately 1 in 100,000 individuals in the general population. The incidence of symptomatic β -thalassemia in Finland is not known, but it is most likely lower than 1 in 100,000.

Please update the recommendation to reflect the low prevalence of transfusion dependent β -thalassemia (non- β 0/ β 0 genotype) in Finland and that the incidence is not known.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 7. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat, sivu 4

Vastaukset

Lause: "Hoito ei kuitenkaan ole välttämätön uusi hoito, koska betatalasemiaa voidaan hoitaa nykyisin punasolusiirroilla..."

Kommentti:

1) Kaikille punasolusiirrot eivät ole mahdollisia, koska potilaat kehittävät herkästi punasoluvasta-aineita, jotka monelta potilaalta estävät punasolusiirtohoidon toteuttamisen. Läheskään kaikille potilaille ei myöskään löydy optimaalisia kantasolusiirtoluovuttajia. Näille potilaille tarvittaisiin muita potentiaalisesti parantavia/ pitkäaikaishyötyjä tarjoavia hoitomuotoja.

2) "Suomalaisten potilaiden hoito tulisi mahdollisesti toteuttaa Saksassa, joka on ainoa Euroopan maa, jossa hoito on saatavilla..."; Kommentti: Geeniterapiat olisi syytä saada myös Suomessa mahdollisiksi valikoiduille potilaille.

In chapter 7, COHERE states that while Zynteglo is possibly curative for patients with transfusion dependent β -thalassemia, there is no need for gene therapy since patients already can receive treatment by the existing therapy of blood transfusions and iron chelation therapy.

Transfusion dependent β -thalassemia is a severe disease and if the patient has a matched sibling donor, current standard of care is to offer the patient an allo-HSCT at a young age to correct the underlying cause of the disease, despite the risks involved with an allo-HSCT. Unfortunately, only 20-25% of patients have a matched sibling donor therefore the majority of patients are committed to regular, life-long blood transfusions every 2-4 weeks and iron chelation therapy.

As described in section 2, paradoxically, the chronic need for blood transfusions also creates an iron overload which is managed by chronic iron chelation therapy. Since the principal driver of early mortality in TDT patients managed with standard of care is iron overload, attainment of transfusion independence and consequent cessation of transfusion support is expected to lead to improved survival of patients undergoing treatment with Zynteglo. A recent retrospective analysis from the UK, that explored the 10-year mortality in patients with TDT receiving transfusion and chelation therapy using the Hospital Episode Statistics (HES) data from the National Health Services (NHS), demonstrated that the crude 10-year mortality rate was 6.2% compared to 1.2% in the general population and a median age of death at 45 years. This underscores the life-limiting nature of the disease when managed with standard of care, highlighting the need for new treatment options that address the underlying cause of the condition.[6]

Please therefore clarify the treatment options available for the treatment of transfusion dependent β -thalassemia and the issues associated with allo-HSCT, including lack of

suitable donor availability.

COHERE states in section 7 that the treatment with Zynteglo is potentially curative. Later, in section 8 COHERE claims that it is not known if patients treated with Zynteglo gene therapy will become transfusion dependent again.

Over the past two decades, advances in the understanding of disease biology and gene transfer technology have been translated into remarkable clinical successes. Hundreds of patients have now been treated with hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) gene therapy in clinical trials, and robust evidence for the durability of corrected HSPC treatments and their long-term safety and clinical efficacy has been obtained for primary immunodeficiencies, including SCID- X1, ADA- SCID, Wiskott–Aldrich syndrome, chronic granulomatous disease (CGD), β - thalassemia, metachromatic leukodystrophy (MLD) and X- linked adrenoleukodystrophy (X- ALD). [3] Most patients treated with lentiviral-mediated HSPC gene therapy display stable long-term engraftment of transduced cells and polyclonal hematopoietic reconstitution up to 8 years after treatment. [7-9]

Zynteglo adds functional copies of a modified β -globin gene into the patients' HSCs through transduction of autologous CD34+ cells with BB305 LVV, thereby addressing the underlying genetic cause of the disease. After Zynteglo infusion, transduced CD34+ HSCs engraft in the bone marrow and differentiate to produce RBCs containing biologically active β A-T87Q-globin (a modified β -globin protein) that will combine with α -globin to produce functional Hb containing β A-T87Q-globin (HbAT87Q). β A-T87Q-globin can be quantified relative to other globin species in peripheral blood using high performance liquid chromatography. β A-T87Q-globin expression is designed to correct the β/α -globin imbalance in erythroid cells of patients with TDT and has the potential to increase total Hb to normal levels and eliminate dependence on chronic RBC transfusions. Following successful engraftment and achievement of transfusion independence, the effects of the product are expected to be lifelong. [10]

6. Jobanputra M., et al. Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis. *Br J Haematol.* 2020 Oct 23; doi: 10.1111/bjh.17091. Epub ahead of print. PMID: 33094842.
7. Kohn, D. B. Gene therapy for blood diseases. *Curr. Opin. Biotechnol.* 60, 39–45 (2019)
8. Ferrua, F. et al. Lentiviral haemopoietic stem/ progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott- Aldrich syndrome: interim results of a non- randomised, open- label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol.* 6, e239–e253 (2019).
9. Cicalese, M. P. et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood* 128, 45–54 (2016).
10. bluebird bio (2021) Zynteglo Summary of Product Characteristics. Available at:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_en.pdf

Kysymys

Kommentoi kappaletta 8. Johtopäätökset, sivu 4

Vastaukset

Virhe koskee myös kohtaa:

Kappale 8: "Hoidon kohderyhmäksi arvioitiin viisi potilasta vuosittain, jolloin kustannukset olisivat 5 miljoonaa euroa".

Vastine:

10/2019 tekemämme laskelman mukaan Suomessa oli 15 transfuusioriippuvaista talassemiapotilasta joista 10 oli non- β^0/β^0 genotyyppiä (8 aikuista ja 2 lasta). Potilaiden kokonaismäärään ei ole tullut muutoksia vuosina 2020-2021. Näiden lukujen perusteella viisi vuosittaista Zynteglo-hoitoon soveltuvaa potilasta on liian suuri arvio hoidontarpeesta Suomessa ja toivomme sen korjaamista PALKON suositukseen.

In chapter 8, COHERE correctly states that the sales of Zynteglo is temporarily suspended due to safety events in two other clinical trials. The studies in question were investigating gene therapy in sickle cell disease and utilize the same lentiviral vector as Zynteglo. Therefore, bluebird bio decided to temporarily suspend the sales of Zynteglo pending the investigation of the SUSAR. To be clear, there have been no cases of insertional oncogenesis or clonal dominance in the Zynteglo clinical trials investigating gene therapy in β -thalassemia to date.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 9. Yhteenveto suosituksesta, sivu 5

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 10. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta, sivu 5

Vastaukset

Kysymys

Asteikolla 1-5: Kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta? 1=matalin arvosana, 5=korkein arvosana *

Vastaukset

1 0/3

2 1/3

3 0/3

4 2/3

5 0/3

Kysymys

Perustele antamasi arvosana *

Vastaukset

Olemme lähtökohtaisesti samaa mieltä suosituksen kanssa, mutta näitä vaikeita potilaita hoitavina lääkäreinä toteamme, että myös meiltä löytyy yksittäisiä potilaita, joilla ei ole mitään muitakaan hoitovaihtoehtoja erittäin vakavaan tautiinsa. Näin ollen olemme sitä mieltä, että jos kustannukset hoidosta saataisiin kohtuullisiksi, hyvän hoitokäytännön mukainen moderni hoito vaatisi myös geeniterapioiden mahdollisuuden hoitovalikossa asiaan perehtyneissä yksiköissä myös Suomessa.

Viittaamme aiempaan aiempaan arvioomme.

The recommendation seems to have been written by different authors without communicating amongst themselves. It is sometimes contradictory. There are also factual errors

Kysymys

Onko suositusluonnos mielestäsi ymmärrettävä? Ellei ole, kerro miten sitä voisi parantaa

Vastaukset

On. Etusivun copy-paste-virhe toki kannattaa korjata ennen julkaisua...

Hyväksytty Palkon kokouksessa 5.5.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa

Belantamabi-mafodotiini ei kuulu julkiseen palveluvalikoimaan uusiutuneen ja aiemmille hoidoille resistentin multippelin myelooman hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan belantamabi-mafodotiinin vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävästi, haittavaikutusten riskit ovat suuret ja kustannukset korkeat, kun huomioidaan kliinisen näyttöön liittyvä epävarmuus.

Sisällys

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, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	5
8	Johtopäätökset.....	5
9	Yhteenveto suosituksesta	7
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	7
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	7
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	8
13	Suosituksen valmistelun vaiheet.....	8
14	Viitteet.....	8

Lyhenteet

LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)

Palkon suosituksista

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

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [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

Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu useampaan kertaan uusiutunutta ja aiemmille hoidoille vastaamatonta multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon. Suositus perustuu Fimean joulukuussa 2020 julkaisemaan arviointiraporttiin¹.

2 Terveysongelma

Multippeli myelooma on verisyöpä, jossa pahanlaatuiset plasmaselut (myeloomaselut) alkavat lisääntyä luuytimessä. Luuytimessä paikallisesti lisääntyvä solukko voi aiheuttaa luustopesäkkeitä, luustokipua ja jopa murtumia. Luustomuutosten lisäksi taudille on ominaista hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta ja anemia. Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista elpymä- eli remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Useamman hoitolinjan eli hoitovaihtoehdon jälkeen mahdollisuudet hyötyä lisähoidoista ovat rajalliset.

Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2018 Suomessa oli elossa 1 992 multippelia myeloomaa sairastavaa henkilöä. Vuonna 2018 uusia myeloomatapauksia todettiin 359 ja myeloomaan kuolleita raportoitiin 263. Yleisin taudin ilmaantuvuusikä oli 65–75 vuotta.

3 Arvioitava menetelmä

Belantamabi-mafodotiini koostuu monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka on yhdistetty sytotoksiseen aineeseen (maleimidokaproyylimonometyyliauristatiini F). Vasta-aine on suunniteltu sitoutumaan B-solujen kypsymisantigeeniin (BCMA), jota on epänormaalien, epäkypsien plasmaselujen pinnalla. Lääkkeen vasta-aineosa vie solun sisälle sytotoksisen molekyylin, joka tappaa solun estämällä sen jakautumisen ja kasvun.

Belantamabi-mafodotiini (Blenrep^R) on saanut Euroopan lääkevirastolta ehdollisen myyntiluvan elokuussa 2020. Se on tarkoitettu käytettäväksi yksittäisenä valmisteena

¹ Wikman E, Kotajärvi J. Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2020

(monoterapiana) multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immunomodulaattorille ja antiCD38-vasta-aineelle, ja joiden sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana.

Belantamabi-mafodotiinin suositeltu annostus on 2,5 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä. Mahdollisten sarveiskalvon haittavaikutusten takia potilaalle tulee tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista ja ennen seuraavaa kolmea hoitosykliä.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Myelooman hoidossa käytetään erilaisina yhdistelminä proteasomin estäjiä (mm. bortetsomibia), solunsalpaajia, immunomodulatorisia lääkkeitä (mm. lenalidomidia) ja monoklonaalisia vasta-aineita (mm. daratumumabia). Lisäksi hoitoon kuuluu lähes aina glukokortikoidi, yleensä deksametasoni. Ensilinjan hoitona alle 70-vuotiailla käytetään intensiivihoidoa autologisen kantasolusiirteen tuella, jossa hyödynnetään potilaalta itseltään kerättyjä kantasoluja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Suomen myeloomaryhmä (FMG) on päivittänyt myelooman hoito-ohjeen vuonna 2021. Hoito-ohjeessa on ohjeistettu yksityiskohtaisesti ensilinjan hoidosta ja ensimmäisen relapsin eli uusiutuman hoidosta. Myöhemmissä ja kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden uusiutumisissa ohjeistetaan harkitsemaan samoja kolmen lääkkeen yhdistelmiä, joita suositellaan käytettäväksi aiemmissa hoitolinjoissa. Hoito-ohjeen mukaan ainakin yhden käytettävän yhdistelmän lääkkeitä tulisi olla sellainen, jota potilas ei ole saanut aiemmin. Hoito-ohjeen mukaan sairauden edetessä hoidon palliatiivisen luonteen merkitys korostuu. Hoito-ohje mainitsee belantamabi-mafodotiinin uutena lääkehoitona, mutta ei toistaiseksi ole ottanut kantaa sen käyttöön.

Tässä suosituksessa arvioitavassa DREAMM-2 –tutkimuksessa vertailtiin keskenään kahdella eri annoksella belantamabi-mafodotiinia saaneita potilaita. Tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia ei verrattu aktiivihoidon, eikä lumeeseen.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta koskeva näyttö perustuu pääosin yhteen avoimeen, faasin II tutkimukseen (DREAMM-2, [NCT03525678](#)), jossa tutkimuspopulaatio (n=196) satunnaistettiin saamaan belantamabi-mafodotiinia 2,5 mg/kg (n=97) tai 3,4 mg/kg (n=99) kolmen viikon välein. Tutkimukseen osallistuneet sairastivat uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa, ja olivat saaneet aiemmin vähintään kolmea hoitoa. Lisäksi heidän tuli olla hoitoresistenttejä aiemmin saadulle proteasomin estäjälle, immunomodulaattorille sekä hoitoresistenttejä tai soveltumattomia anti-CD38-vasta-ainehoitoon. Vaikuttavuuden osalta käsitellään valmisteyhteenvedon mukaisen suositusannoksen 2,5 mg/kg tuloksia.

Tutkimukseen osallistuneiden mediaani ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 34-85 vuotta) ja aiempien hoitolinjojen mediaani oli 7 (vaihteluväli 3–21).

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli kokonaisvasteosuus arvioituna puolueettoman arviointiryhmän toimesta. Kokonaisvaste määriteltiin osittaisena vasteena tai parempana kuin osittainen vasteena IMWG (Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma) – kriteerein (Durie ym. 2017). Osittainen tai parempi vaste sisälsi seuraavien neljän luokan yhdistämisen: 1) Tiukat kriteerit täyttävä täydellinen vaste, 2) täydellinen vaste, 3) erinomainen osittainen vaste, ja 4) osittainen vaste. Vasteen määrittely perustuu laboratoriotesteihin sekä luuydintutkimuksiin Toissijaisista tulosmuuttujista tutkimuksessa on raportoitu vasteen kesto, aika vasteen saavuttamiseen, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisalossaoloaika (OS), ja vähintään minimivasteen saaneiden potilaiden osuus sekä turvallisuus.

Päivitetyn analyysin aikaan (data cut-off 31.1.2020) tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 12,4 kuukautta. Tässä vaiheessa kokonaisvasteosuus belantamabi-mafodotiinia saaneilla oli 32 % (97,5 % LV: 22–44 %) ja vasteen keston mediaani 11 kuukautta (4,2 kuukautta – ei saavutettu). Lisäehdoin täyttävän täydellisen vasteen sai 2 %, täydellisen vasteen 5 %, erinomaisen osittaisen vasteen 11 % ja osittaisen vasteen 13 % hoidetuista.

Seurannan tässä vaiheessa kokonaisalossaoloajan arvioitu mediaani oli 13,7 kuukautta (95 % LV: 9,9 kuukautta – ei saavutettu). Potilaista 72 % oli elossa kuuden kuukauden

kohdalla ja 12 kuukauden kohdalla 57 %. Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 2,8 kuukautta (95 % LV: 1,6–3,6 kuukautta) ja 71%:lla potilaista tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut seurannan aikana.

Alaryhmäanalyysien tulokset eivät viittaa siihen, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi belantamabi-mafodotiini -hoidosta toista enemmän.

Yleisimmät DREAMM-2-tutkimuksen annosryhmässä 2,5 mg/kg havaitut haittatapahtumat olivat keratopatia (sarveiskalvon epiteelimuutokset) 71 %, trombosytopenia 38%, anemia 27 %, näön sumentuminen 25 % ja pahoinvointi 25 %. Tutkimuksessa raportoitiin silmään liittyviä häiriöitä 74 %:lla potilaista, näön heikkenemistä paremmassa silmässä 18 %:lla ja vakava näön menetys 1 %:lla. Mediaaniaika vähintään asteen 2 sarveiskalvoon liittyvien haittatapahtumien alkuun oli 37 päivää ja suurimmalla osalla potilaista (77 %; 46/60 potilasta) sarveiskalvomuutokset olivat korjaantuneet päivitetyn analyysin ajankohtaan mennessä (Farooq ym. 2020). Keratopatiasta johtuen belantamabi-mafodotiinin antamista siirrettiin 47 %:lla ja annosta pienennettiin 25 %:lla potilaista (Farooq ym. 2020). Haittatapahtuman vuoksi hoidon keskeytti 9 potilasta (9 %), joista 3 näköön liittyvien haittatapahtumien vuoksi.

Vaikeita tai henkeä uhkaavia hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia (aste 3–4) esiintyi 83 % potilaista. Yleisimpiä olivat keratopatia (31 %), trombosytopenia (22 %), anemia (21 %), lymfopenia (17 %) ja neutropenia (11 %). Vakavia haittatapahtumia (SAE, serious adverse event) raportoitiin 42 %:lla potilaista. Niistä yleisin oli keuhkokuume, jota raportoitiin 7 % potilaista.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin, joita varten myyntiluvan haltija oli toimittanut valmisteen hintatiedon ja arvion potilasmäärästä. Hoidosta ei ole käytettävissä kustannusvaikuttavuusanalyysia.

Hoidon potilaskohtaiset kustannukset vuodessa ovat keskimäärin 63 500 euroa.

Kustannuslaskelmassa on huomioitu lääke- ja annostelukustannuksien lisäksi valmisteyhteenvedossa edellytetyt ensimmäiset neljä näön tutkimusta. Laskelma perustuu

valmisteen listahintaan, eikä siinä ole huomioituna mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia tai hinnoittelumalleja. Kustannusten arvioinnissa epävarmuutta liittyy hoidon kestoon ja potilaiden painoon. Jos potilas painaa yli 80 kg, nousee potilaskohtaiset kustannukset noin 79 000 euroon.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan potilasmäärä olisi vuosittain 10–20 potilasta. Hoidon budjettivaikutus olisi tällöin listahinnoin noin 634 000–1 268 000 euroa vuodessa.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Pitkälle edenneeseen multippeliin myeloomaan ei tunneta parantavaa hoitoa. Belantamabi-mafodotiini on mahdollinen vaihtoehto niille potilaille, jotka ovat saaneet useita hoitoja aikaisemmin ja joilla mahdolliset hoitovaihtoehdot ovat rajalliset. Belantamabi-mafodotiini -hoitoon liittyy riski merkittäville haittavaikutuksille.

8 Johtopäätökset

Belantamabi-mafodotiini on tarkoitettu pitkälle edennyttä multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka ovat jo saaneet vähintään neljää aiempaa hoitoa. Päättökäytössä (DREAMM-2) verrattiin kahta eri belantamabi-mafodotiini annosta. Vertailevaa tutkimustietoa Belantamabi-mafodotiinin vaikutuksista sen hoitovaihtoehtoihin tai lumeeseen verrattuna ei ole.

DREAMM-2 –tutkimuksessa noin kolmannes potilasta sai vähintään osittaisen vasteen hoidosta annosryhmässä 2,5 mg/kg. Saavutetun vasteen keston mediaani oli 11 kuukautta, mitä voidaan pitää näiden potilaiden kohdalla kliinisesti merkittävänä tuloksena. Vain pienellä osalla potilaista saavutettu vaste oli täydellinen lisäehdoin (2 %).

Etenemisvapaan elinajan mediaani oli alle 3 kuukautta ja 71%:lla tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut seurannan aikana. Näiden tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että merkittävä osa tutkimukseen osallistuneista ei saanut belantamabi-mafodotiini –hoidosta pidempikestoista hyötyä. Tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voitu tunnistaa erityisesti belantamabi-mafodotiinista hyötyviä potilaita.

Kokonaiselossaoloajan arvioitu mediaani DREAMM-2 –tutkimuksessa oli lähes 14 kuukautta. Toisessa pitkälle edennyttä myeloomaa tutkineessa tutkimuksessa kolmelle myelooman hoidossa käytetylle lääkeaineryhmälle hoitoresistenttien potilaiden elinajanodote oli 9,2 kuukautta (Gandhi ym. 2019). On kuitenkin mahdotonta arvioida yksihaaraisen DREAMM-2 -tutkimuksen ja toisen aiemmin tehdyn tutkimuksen potilaiden vertailukelpoisuutta. Sen vuoksi nykyisellä tutkimusnäytöllä ei voida tehdä johtopäätöstä, että belantamabi-mafodotiinilla saavutettaisiin elinaikahyötyä sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. DREAMM-2 –tutkimuksesta ei myöskään tiedetä mitä hoitoja potilaat saivat belantamabi-mafodotiinin jälkeen.

DREAMM-2 –tutkimuksessa lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla (99 %) esiintyi vähintään yksi jonkinasteinen haittatapahtuma ja useammalla kuin neljällä potilaalla viidestä (83 %) oli vaikeiksi tai henkeä uhkaaviksi luokiteltavia haittoja. Sarveiskalvoon liittyvät haittatapahtumat (keratopatia) olivat yleisimmin raportoituja haittatapahtumia (71 %). Belantamabi-mafodotiinin valmisteyhteenvedon mukaan hoidon alkuvaiheessa tulee tehdä silmätutkimuksia ja hoidon aikana käyttää keinokyyneleitä. DREAMM-2 tutkimuksessa suurimmalla osalla sarveiskalvoon liittyviä haittatapahtumia saaneista epiteelivauriot olivat palautuvia. Vastaavanlaisia haittatapahtumia on aiemmin liitetty belantamabi-mafodotiinin sisältämään solunsalpaajaan. Muiden myelooman hoidossa käytettävien lääkkeiden yhteydessä ei ole todettu merkittäviä silmiin kohdistuvia haittoja.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan tutkimusnäyttö belantamabi-mafodotiinin tehosta on toistaiseksi alustavaa ja vertailuhoidon puute vaikeuttaa kliinisen vaikuttavuuden arviointia. Lisäksi hoitoon liittyy suuri riski haittavaikutuksille. Vertaisarvioimattomia terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksia on raportoitu myöhemmin postereina. Haittavaikutusten riski ja elämänlaatuun liittyvien seikkojen merkitys korostuvat pitkälle edenneen sairauden myöhäisissä hoitolinjoissa.

Belantamabi-mafodotiini-hoito aiheuttaisi listahinnallaan arviolta noin 0,6–1,3 miljoonan euron vuosittaisen kustannuksen multippelin myelooman hoitoon. Taloudellisen arvon arviointia vaikeuttaa se, ettei DREAMM-2-tutkimuksessa ollut vertailuhoitoa, eikä kustannusvaikuttavuutta ole arvioitu.

9 Yhteenveto suosituksesta

Belantamabi-mafodotiini ei kuulu julkiseen palveluvalikoimaan uusiutuneen ja aiemmille hoidoille resistentin multippelin myelooman hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan belantamabi-mafodotiinin vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävästi, haittavaikutusten riskit ovat suuret ja kustannukset korkeat, kun huomioidaan kliinisen näyttöön liittyvä epävarmuus.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Meneillään on useita belantamabi-mafodotiinin tehoa ja turvallisuutta koskevia tutkimuksia (DREAMM-3–8), joista tuloksia on odotettavissa vuosina 2021-2025. Faasin III DREAMM-3- tutkimuksessa belantamabi-mafodotiinia verrataan pomalidomidi-deksametasonin yhdistelmään potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aikaisempaa hoitoa. Kyseessä on eri potilasryhmä, joten tutkimus vähentänee tähän suositukseen liittyvää epävarmuutta vain rajallisesti. Tutkimus päättyy vuoden 2021 aikana.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

täydennetään

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Joulukuu 2020 Fimean arviointiraportin julkaisu

18.1.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

15.2.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

24.3.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommenteille otakantaa.fi-palveluun

25.3-15.4.2021 suositusluonnos kommentoitavana

19.4.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palko hyväksyi suosituksen

14 Viitteet

Wikman E, Kotajärvi J. [Belantamabi-mafodotiini uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa](#). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2020. 29 s. ISBN 978-952-7299-14-2.

Durie ym. [International uniform response criteria for multiple myeloma](#). Leukemia (2006) 20, 1467–1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284.

EMA. [Valmisteyhteenveto, Blenrep](#). Julkaistu: 17.9.2020.



Suomen myeloomaryhmän (FMG) [hoitosuositus](#) 2021.

Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. [Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy](#). Leukemia. 2019;33(9):2266-75.

Farooq ym. [Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody–Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study \(nih.gov\)](#). Ophthalmol Ther 2020 Dec; 9(4):889-911.

15.4.2021 GlaxoSmithKline -lääkeyrityksen vaste Palkon belantamabi-mafodotiini-suositusluonnokselle

Belantamabi-mafodotiini myöhäisen vaiheen triplarefraktaaripotilailla

Myyntiluvan haltijan vastine Palkon suositusluonnokseen koskien belantamabi-mafodotiinin (belamaf) käyttöä multippelin myelooman (MM) myöhäisen vaiheen hoidossa. Liitteenä lisäksi uutta dataa aiemman näytön tueksi.

Belantamabi-mafodotiini hoidolle sopivan potilaan kuvaus

Belantamabi-mafodotiinin (belamaf) DREAMM2-tutkimusnäytön perusteella EHA-ESMO:n (European Hematology Association and European Society for Medical Oncology) päivitettyissä hoitolinjauksissa lääkkeen käyttöä suositellaan tripla-refraktaaripotilaille (refraktaari immunomodulaattori-, proteosomi-inhibiittori- ja anti-CD38 -luokan lääkkeille) aikaisintaan toisen relapsin jälkeen ja neljättä hoitolinjaa valitessa (1). Belamafin DREAMM2-tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli taustalla vähintään kolme hoitolinjaa mutta linjojen määrä vaihteli 3-21 välillä ja keskimäärin näitä oli kertynyt seitsemän 2,5 mg/kg -hoitoryhmässä ja kuusi 3,4 mg/kg-hoitoryhmässä. Huolimatta runsaasta aiemmasta lääkityksestä potilaiden tuli olla lähtötilanteessa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -testin perusteella tasolla 0-2, joka kertoo potilaiden kykenevän vähintään arkiaskareisiin ja kevyeen toimistotyöhön rinnastuvaan toimintaan. Lisäksi valtaosa oli nuorehkoja eli alle 75-vuotiaita (87%) ja kärsivät verrattain vähän muista liitännäissairauksista. (2) Näiden vaadittujen ominaisuuksien ja kansainvälisten hoitosuosittelujen perusteella haluamme korostaa, että belamaf ei ole hoitovaihtoehto palliatiiviselle hoidolle vaan se on tarkoitettu aktiivista lääkehoitoa sietäville potilaille, joilla ennuste on huono ja tarve uusille lääkehoidoille on tunnistettu (3).

Vertailuhoidon valinnan haasteet triplarefraktaari MM-potilailla

”Vertailevaa tutkimustietoa Belantamabi-mafodotiinin vaikutuksista sen hoitovaihtoehtoihin tai lumeeseen verrattuna ei ole.”

Palko nostaa suosituksessaan esille riittämättömän näytön belamafin vaikuttavuudesta, etenkin koskien tuloksia kokonaiselossaoloajan osalta, jonka todentamiseen olisi kaivattu muun muassa verrokkihoitoryhmää. Kuvaamme alla tarkemmin, miksi vertaileva hoito puuttuu ja voimmeko mahdollisesti muuten päätellä belamafilla saatujen tulosten kliinistä merkitsevyyttä jatkumona Palkon suosituksessaan esittämälle pohdinnalle. Tätä pohdintaa varten esitämme myös uutta dataa.

Kansallisten hoitosuosittelujen mukaan (FMG:n päivittäminen 2021) belamafin vertailuhoidona voisi olla useampikin vaihtoehto, jos potilas ei ole vielä pentarefraktaari Suomessa käytössä oleville hoidoille. Tällainen tilanne haastaa kliinisen lääketutkimuksen toteuttamisen, koska suositusta tavanomaisesta vertailuhoidosta ei ole. Pentarefraktaaritalanteessa puolestaan aktiivisia hoitovaihtoehtoja ei ole kansallisissa hoitosuosituksissa todettu vaan suosituksena esitetään hyväkuntoisille potilaille joko kliinistä lääketutkimusta tai monikemoterapiaa, joista jälkimmäiseen liittyy vakavien haittojen ja ennenaikaisen kuoleman riski. DREAMM2-potilaiden joukossa oli myös triplarefraktaaripotilaita, joita oli aiemmin hoidettu viidellä eri lääkkeellä (lenalidomidi ja pomalidomidi; bortetsomibi ja karfiltsomibi; anti-CD38).

Alaryhmäanalyytit osoittavat belamafin tehon eri taustatekijöistä riippumatta

”Etenemisvapaan elinajan mediaani oli alle 3 kuukautta ja 71%:lla tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut seurannan aikana. Näiden tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että merkittävä osa tutkimukseen osallistuneista ei saanut belantamabi-mafodotiini -hoidosta pidempikestoista hyötyä. Tutkimuksen alaryhmäanalyytien perusteella ei voitu tunnistaa erityisesti belantamabi-mafodotiinista hyötyviä potilaita.”

Tutkimusnäyttöä, jossa olisi seurattu hoidon vaikutuksia MM-potilailla, joilla on jo testattu anti-CD38-hoitoa, yhtä immunomodulaattoria (IMiD) ja yhtä proteosomi-inhibiittoria (PI), on erittäin vähän mutta selvitysten kautta oletus on, että ennuste huononee testattujen hoitolinjojen määrän kasvaessa (4, 5). Kokonaiselossaoloaikaan vaikuttaa moni tekijä ja sen arvioimiseksi DREAMM2-tutkimuksen osalta, avaamme hieman näitä vaikuttavia seikkoja ja miten ne ilmentyvät belamafilla tehdyissä tutkimuksissa. Muuan muassa PHAROS-rekisteritutkimus osoittaa, että hoitolinjojen määrän kasvaessa, laskevat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteen kesto (DoR) ja kokonaiselossaoloaika (OS) jokaisen linjan jälkeen (selvitys hoitolinjoista 1-4) (4). Hoitolinjojen lukumäärän lisäksi huonoon ennusteeseen vaikuttavina tekijöinä pidetään mm. korkean riskin sytogeneettisiä muutoksia ja heikentynyttä munuaisten toimintaa (6, 7). Myös Gandhi et al 2019 -tutkimuksessa, jossa on seurattu tosielämän anti-CD38-hoidolle refraktaarien potilaiden kokonaiselossaoloaika, todettiin näillä taustatekijöillä olevan yhteys huonoon ennusteeseen multivarianttiallyysin perusteella. Muun muassa korkean riskin sytogenetiikka ennustaa anti-CD38-refraktaaripotilailla keskimäärin 5,6 kk:n mittaista mediaani kokonaiselossaoloaika. (8)

DREAMM2-tutkimuspotilailla esiintyi myös yllämainittuja riskitekijöitä (2). 84 %:lla (2,5 mg/kg -ryhmä) tai 83 %:lla (3,4 mg/kg -ryhmä) potilaista oli taustalla vähintään viisi aiempaa hoitolinjaa. Korkean riskin sytogeneettinen status [t(4;14), t(14;16), del (17p), 1q21+] todettiin 42 %:lla (2,5 mg/kg -ryhmä) tai 47 %:lla (3,4 mg/kg -ryhmä). Munuaisten vajaatoimintaa esiintyi lievänä n. 50 %:lla ja keskivaikeana n. 23,5 %:lla (2). DREAMM2-tutkimuksesta on tehty alaryhmäanalyysejä selvittämään taustatekijöiden vaikutusta belamaf-hoitovasteeseen, mutta eroja ei nähty ryhmien välillä. Nämä tulokset esitettiin vuonna 2020 tieteellisissä konferensseissa ja näyttö koski aiempien hoitolinjaryhmien lukumäärän vaikutuksen (3-6 hoitolinjaa vs. 7 hoitolinjaa), korkean riskin sytogenetiikan ja standardiriskin sekä munuaisten toiminnan mukaan jaoteltujen potilasryhmien vertailun hoitovasteen ja siedettävyyden osalta. Tulosten perusteella belamaf näyttäisi toimivan yhtä hyvin kaikissa alaryhmissä ja niin paremman kuin huononkin ennusteen potilailla ja alaryhmien tulokset ovat linjassa koko tutkimuspopulaation vastaaviin tuloksiin. (9, 10) Korkean riskin potilailla on tunnistettu tarve uusille tehokkaammille hoidoille ja esimerkiksi tuloksista kokonaiselossaoloajan suhteen tulokset korkean riskin sytogenetiikka -potilailla olivat 9,9 kk (2,5 mg/kg -ryhmä) ja 15,4 kk (3,5 mg/kg -ryhmä) ja vastaavat mediaaniluvut standardiriskin potilailla olivat 17 kk ja 10,1 kk (10).

DREAMM2-tutkimuksen kokonaiselossaoloajan merkitys ja epäsuora vertailu muihin hoitoihin

”Kokonaiselossaoloajan arvioitu mediaani DREAMM-2 -tutkimuksessa oli lähes 14 kuukautta. Toisessa pitkälle edennyt myelooma tutkineessa tutkimuksessa kolmelle myelooman hoidossa käytetylle lääkeryhmälle hoitoresistenttien potilaiden elinajanodote oli 9,2 kuukautta (Gandhi ym. 2019). On kuitenkin mahdotonta arvioida yksiaaraisen DREAMM-2 -tutkimuksen ja toisen aiemmin tehdyn tutkimuksen potilaiden vertailukelpoisuutta.”

Voidaan myös kysyä, mikä olisi realistinen tavoiteltavissa oleva kokonaiselossaoloaika lääkehoidolla huomioiden, että osa potilaista on jo kokeillut useita hoitolinjoja ja ovat refraktaareja IMiD-, PI- ja CD38-lääkeluokille? Tällaisten potilaiden hoitoa pidetään haastavana. Belamafin lisäksi tutkimusnäyttöä on tullut toisesta uudesta lääkehoidosta (selinexor + deksametasoni, myöhemmin sel + dex), jolla on päästy

pentarefraktaaripotilailla 8,6 kk mediaanikokonaiselossaoloaikaan ja 26 %:n kokonaisvasteosuuteen (11) ja belamafilla vastaavat luvut olivat 13,7 kk (OS) ja 32 % (ORR) 13 kk:n seurannan jälkeen 2,5 mg/kg -hoitoryhmässä (12).

Sel + dex- ja belamaf -hoitojen kesken on tehty jälkikäteen epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison -analyysi) triplarefraktaaripotilailla, joilla on taustalla viisi eri lääkettä. Belamaf osoittautui teholtaan paremmaksi tässä selvityksessä verrattuna sel + dex -hoitoon samankaltaisella potilasjoukolla (13).

Myöhäisen vaiheen tripla-, tetra- ja pentarefraktaaripotilaille on tunnistettu tarve uusille hoidoille, koska tauti on parantumaton. Tätä tukee myös MAMMOTH-tutkimuksen havainto tosielämän MM-potilaista anti-CD38-lääkehoidon jälkeen, joiden kokonaiselossaoloaika riippui refraktaariasteesta: mediaani kokonaiselossaoloajaksi laskettiin 11,2 kk (triplarefraktaaritausta; 95% CI, 5,4–17,1 kk), 9.2 kk (tetrarefraktaaritausta; 95% CI, 7,1–11,2 kk) tai 5,6 kk (pentarefraktaari; 95% CI, 3,5–7,8 kk) (7). DREAMM2-tutkimuksen potilasjoukkoa on myös verrattu MAMMOTH-tutkimuksen vastaavaan potilasryhmään (triplarefraktaari ja viisi eri lääkettä testattu) epäsuorasti (butcher-analyysi) osoittaen belamafin avulla saavutettavan merkittävästi pidemmän kokonaiselossaoloajan kuin tavanomaisella hoidolla, joka tässä vertailussa osoittautui mediaaniarvoltaan 6,9 kk:n mittaiseksi (95% CI; 5,4-8,3 kk) (13). Epäsuoriin vertailuihin tulee suhtautua aina varoen mutta potilasjoukot olivat yhteneviä vähintään aiempien saatujen hoitolinjojen määrien suhteen, joten tulokset viittaavat belamafin saavuttavan paremman tehon verrattuna toiseen uuteen lääkehoitoon sel + dex ja tavanomaiseen hoitoon. Nämä ovat toistaiseksi ainoat tutkimustulokset belamafin osalta, jotka auttavat pohtimaan, mitä voimme hoitovasteelta odottaa tällaisen raskaasti lääkityn ja myöhäisenvaiheen potilasjoukon kohdalla.

Palkon suositusluonnoksen mukaan tiedot belamafin jälkeisten hoitojen osalta olivat puuttelliset. Täydennämme tietoja seuraavasti DREAMM2-tutkimuksen 2,5 mg/kg-hoitoryhmän osalta. 38 potilasta (39%) sai belamafin jälkeen muuta syöpähoitoa, joihin kuului mm. hormonaalinen hoito, kemoterapia, immunoterapia ja/tai säteilyhoito. Myös 43 potilaan joukosta, jotka olivat yli 13 kk:n ajan seurannassa, vain 18 potilasta (42%) sai muuta hoitoa belamafin jälkeen. Näiden tietojen valossa tutkimuksessa nähty kokonaiselossaoloaika voitaneen katsoa saavutetun belamafin ansiosta.

Elämänlaadun muutoksen seuranta DREAMM2-tutkimuspotilailla

”Huomionarvoista on myös, että tutkimuksen terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksia ei toistaiseksi ole raportoitu”

Elämänlaatua on myelooman lääketutkimuksissa haastavaa mitata johtuen herkkien ja spesifisten testien puutteesta. Haasteena on lisäksi, että itse sairaus ja sen eteneminen sekä läpikäytyt hoitolinjat voivat lisätä oireita ja haittoja, jotka voivat heikentää elämänlaatua. Yleisesti MM-potilaat kokevat kipua, heikkoutta, anemiaa, ja/tai munuaisten vajaatoimintaa. (5, 14, 15) Myöhäisen vaiheen potilailla elämänlaatu on siis usein heikentynyt ja aktiivisilla hoidoilla ei välttämättä saavuteta suurta parannusta tässä vaiheessa vaan riittävänä tavoitteena voidaan pitää tilanteen pysyminen vakaana (15)

DREAMM2-potilaiden elämänlaadun muutosta koskevat tulokset on raportoitu tieteellisessä konferenssissa (American Society of Hematology Annual Meeting 2020), jossa raportoitiin eri aikapisteissä tehtyjen, syöpäpotilaille suunnatun terveysstatuskyselyn EORTC QLQ-C30 ja siihen sisältyvän MM-spesifisen oireita/kipuja mittaavan EORTC QLQ-MY20 -testin tuloksia. EORTC QLQ-C30 paljasti belamaf-hoidon säilyttävän elämänlaadun lähes muuttumattomana lähtötilanteeseen verrattuna ja osalla raportoitiin myös tilanteen parantumista. Fyysinen toimintakyky parani 16-28 %:lla, kivut lievenivät 16-30 %:lla ja heikkous lieveni 32-46 %:lla riippuen aikapisteestä (7, 13, 19 ja 25 vko), kun vähintään 10 pisteen muutosta pidettiin

merkittävänä. EORTC QLQ-MY20- testi osoitti kipujen lieventyvän 28-38 %:lla riippuen aikapisteestä (7, 13, 19 ja 25 vko). (16)

Silmähaittojen esiintyvyydestä, hoidosta ja toipumisesta

”Muiden myelooman hoidossa käytettävien lääkkeiden yhteydessä tällaisia merkittäviä silmiin kohdistuvia haittoja ei ole todettu”

Palkon suosituksessa mainitaan belamafin aiheuttavan yleisesti silmiin kohdistuvia haittoja, etenkin keratopatiaa. Alla on esitetty tarkemmin tähän liittyviä havaintoja myös uuden tiedon valossa keskittyen 2,5 mg -annoksella hoidettuihin potilaisiin, koska tämä annos on valittu lääkkeen käyttöannokseksi.

Keratopatiaa esiintyi eriasteisena DREAMM2-tutkimuksessa 72 %:lla (13 kk:n seuranta). Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan potilaita, joilla oli taustalla muun muassa kuivasilmäisyyttä tai kaihitaustaa. Keratopatian aiheuttamat ensimmäiset sarveiskalvomuutokset ilmaantuivat potilailla vaihdellen, keskimäärin 37 päivän kuluessa. Näkökyvyn muutokset todettiin myös vaihdellen ja keskimäärin 66 päivän mennessä. Tämän lisäksi raportoitiin yleisesti subjektiivista kuivasilmäisyyttä (15 %) tai sumentunutta näköä (25 %), jotka saattoivat esiintyä myös ilman keratopatiaa. Merkittävää näkökyvyn heikentymistä todettiin 18 %:lla. Lisäksi osaa potilaista (n = 30) seurattiin erikseen keratopatian ilmaantumisen ja sen hoitamiseen testattujen menetelmien vuoksi. Tämän pohjalta on julkaistu myös oma keratopatialöydöksiä (2,5 mg/kg -hoitoryhmä, 13 kk:n seuranta) kuvaava tutkimus, jossa myös esitetään haitan luokitus vakavuuden mukaan ja hoitosuunnitelma silmähaitalle belamaf-lääkityksen yhteydessä. (17)

Keratopatia ei ole potilaalle hengenvaarallinen eikä tutkimuspotilaiden yhdenkään ole todettu sokeutuneen haitan vuoksi (18). 13 kk:n seurannan mukaan kolme potilasta (3 %; 2,5 mg/kg -hoitoryhmä) keskeytti belamaf-hoidon silmähaittojen vuoksi: yksi keratopatian, yksi sumentuneen näön ja yksi heikentyneen näön vuoksi. Belamaf ei kuitenkaan aiheuttanut kaikilla oireita/näkökyvyn heikentymistä käsittäen noin 22 % potilaista, joilla silmätutkimukset paljastivat keratopatian epiteelisiä mikrosakkaumia, ja 44 % koko populaatiosta. Oireisilla keratopatiapotilailla raportoitiin mm. kuivasilmäisyyttä, sumentunutta näköä ja/tai näkökyvyn heikentymistä (BCVA-skaalalla), jotka olivat asteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. (17, 18).

Keratopatian hoidolle osoittautuivat hyväksi päivittäiset keinokynnäsilmitipat sekä tarvittaessa belamaf-hoidon annosmuutokset ja -tauotukset, kunnes keratopatia korjaantui (keskimäärin 21,5 päivässä). Keratopatia todettiin näillä keinoin palautuvaksi ilmiöksi ja viimeisimmän seuranta-aikapisteen kohdalla valtaosalla potilaista tilanne oli korjaantunut. Vähintään asteen 2 ensimmäistä kertaa ilmaantuneet epiteelimuutokset olivat korjaantuneet 77 %:lla, sumentunut näkö korjaantui 63 %:lla, näöntarkkuus 82 %:lla ja kuivasilmäisyys 79 %:lla. Lisäksi asteen 3-4 sarveiskalvon epiteelimuutokset palautuivat 84 %:lla keratopatiapotilaista. Täydellistä kuvaa toipumisista on haastavaa saada etenkin potilailta, joiden seuranta on keskeytynyt huonon hoitovasteen ja/tai kuoleman takia. (17, 18) Hoidon viivästykset (47 %:lla keratopatiasta johtuen), jotka saattoivat kestää yli 2 kk (16/31 potilasta, joilla vähintään osittainen hoitovaste 2,5 mg/kg -annoksella), eivät valtaosalla potilaista (88 %) heikentäneet belamaf-hoidon kliinistä tehoa ja osalla hoitotauon aikana hoitovaste jopa syveni. Hoidon viivästysten ja annosmuutosten vaikutuksista on raportoitu uutta tietoa tieteellisissä konferenssissa 2020. (19)

Elämänlaatukselyjen yhteydessä selvitettiin myös silmähaittoja OSDI (kuivasilmäisyys)- ja NEI-VFQ -testeillä (silmähaitan vaikutus arjessa mm. autolla ajamiseen/lukemiseen) ja tulokset raportoitu tieteellisessä konferenssissa 2020 (16). Vähemmistöllä tarkkaa näköä vaativat aktiviteetit olivat väliaikaisesti tauolla mutta nämä aktiviteetit pääsääntöisesti palautuivat, kun keratopatia/oireet korjaantuivat. Yli 40 % potilaista, joilla ei ollut lähtötilanteessa näön vuoksi ongelmia (83 % koko populaatiosta), pystyi kuitenkin jatkamaan

ajamista/lukemista koko hoitajakson ajan. Silmähaittoja kyselytesteillä raportoineet eivät kuitenkaan kokeneet kokonaisvaltaisesti elämänlaadun heikentymistä. (16)

Uusi haittaluokka herättää luonnollisesti kysymyksiä ja myöhäisen vaiheen MM-potilaan elämänlaatua on seurattavaja lääkehoitojen hyöty-haittasuhdetta arvioitava. Elämänlaatukyselyt DREAMM2-tutkimuksen potilailla osoittavat, että huolimatta yleisesti ilmenneistä silmiin kohdistuneista haitoista potilaiden elämänlaatu ei kokonaisuudessaan heikentynyt lähtötilanteesta ja osalla tilanne jopa parani. Belamafiin liittyvää yleistä silmähaittaa voisi myös suhteuttaa siihen, mitä tiedämme aiemmista lääkehoitotutkimuksista ja minkälaisia haittoja esiintyy vakiintuneessa käytössä olevilla MM-lääkkeillä. PI- ja IMiD-luokan lääkkeiden käytön yhteydessä esiintyy muun muassa kardiotoksisuutta, perifeeraalista neuropatiaa, suolistohaittoja sekä neutropeniaa, eikä lääkemutoksilta aina välttyä näidenkään lääkkeiden kohdalla esimerkiksi heikentyneen munuaisten toiminnan takia, mikä vaikuttaa epäsuotuisasti taudin kulkuun (20, 21). Edellä mainittuja haittoja ei juurikaan ole todettu belamafin käytön yhteydessä (2). MM:n vakiintuneena hoitona käytetty bortetsomibi (PI-lääke) voi johtaa erilaisiin haittoihin kuten neuropatia tai neutropenia, joiden vuoksi hoito täytyy joillakin potilailla jopa keskeyttää (22, 23). Belamafin kohdalla eri haitoista johtunut keskeytysprosentti (9 %) on vertailukelpoinen vastaavaan lukuun esim. bortetsomibi + melfalaani + deksametasoni -hoidolla raportoituna (15 %) ja uuteen lääkehoitoon sel + dex verrattuna (18 %) (11, 23). Myös glukokortikoidit voivat johtaa erilaisiin vakaviinkin haittoihin (24) mutta niidenkin käyttö on silti vakiintunut osaksi tavanomaista MM:n hoitoa.

Keratopatian hoito vaatii yhteistyötä hoitavan hematologin ja paikallisen silmälääkärin tahoilta ja belamaf-lääkkeen myyntiluvan haltijan velvollisuus on toimittaa hoitaville lääkäreille ja potilaille silmähaittaan liittyvää informaatio- ja neuvontamateriaalia sekä selvittää keratopatian alueelliset ja sairaalakohtaiset hoitomahdollisuudet. Tätä varten myyntiluvan haltija selvittää potilaan hoitopolkua hematologien ja silmälääkäreiden kanssa, jotta belamaf-hoidon toteutus tapahtuisi mahdollisimman sujuvasti. Nämä keskustelut suomalaisten asiantuntijoiden ja terveydenhuollon ammattilaisten kanssa on jo aloitettu. Lisäksi myyntiluvan haltija pyrkii ymmärtämään belamafin aiheuttamaa keratopatiaa myös syvemmin ja tutkimaan ennaltaehkäisy- ja hoitokeinoja jatkossakin osana useita kliinisiä lääketutkimuksia (annos, hoidon aikataulu, yhdistelmähoidot ja keratopatian lääkehoito), jotta voidaan tulevaisuudessa lieventää tätä silmiin kohdistuvaa haittaa. Lisäksi tiedotamme, että belamafin osalta on juuri päivitetty turvallisuusraportti ajalta 5.8.2020 – 4.2.2021. Raportissa todetaan belamafin siedettävyysofiiliin pysyneen muuttumattomana perustuen kaikkiaan yli 2000 hoidetun potilaan (kliiniset lääketutkimukset ja erityisluvallinen hoito-ohjelma) ja yli 1000 belamaf-hoitokuukausimäärien (markkinoilla olevan lääkkeen käyttö Ranska/Saksa/USA) antamaan näyttöön. Tämän raportin perusteella belamaf säilyttää edellen positiivisen hyöty-haittasuhteen. (25)

Tiivistelmä

Yhteenvetona toteamme, että belamaf-hoidosta on hyötyä myöhäisen vaiheen triplarefraktaaripotilaille, joilla aktiiviset hoitovaihtoehdot on rajalliset ja joilla on tunnistettu tarve uusille, tehokkaimmille hoidoille. Suomi on toiminut pääraportoijana Euroopan lääkeviranomaisille, kun belamafin myyntilupahakemusta on arvioitu, joten lääkkeen vaikuttavuus, teho- ja turvallisuustulokset ovat hyvin kansallisen viranomaisen tiedossa.

Esitimme yllä uutta tietoa eri riskitekijöiden mahdollisesta vaikutuksesta belamafin tehoon ja lääke näyttää toimivan yhtä hyvin kaikissa tutkituissa alaryhmissä. Huomion arvoista on, että hoito tehoaa myös huonon ennusteen potilailla, joilla hoitovaihtoehdot ovat erittäin rajalliset. Esitetystä tutkimusnäytöstä ei ole vertailuhoitoa, mutta samalla on huomioitava, ettei kansallisten hoitovaihtoehtojen perusteella voida määrittellä selkeää suositeltua tavanomaista hoitoa kyseiselle belamafin potilasjoukolle.

Kokonaiselossaoloajan määrittäminen kyseisessä potilasjoukossa on haastavaa, mutta olemassa olevan tutkimusnäytön perusteella voimme kuitenkin päätellä, mikä olisi odotettavissa oleva eloonjäämisaika lääkevaihtoehtojen loppuessa.

Elämänlaatua koskevat tulokset osoittavat, että elämänlaatu säilyi lähtötilanteeseen verrattuna lähes samankaltaisena hoidon aikana eri aikapisteissä. Tämä on hyvä tulos siihen nähden, että raskaasti lääkityillä myöhäisen vaiheen potilailla elämänlaatu on jo lähtötilanteessa heikentynyt.

Myöskään yleisesti esiintyneet silmäoireet eivät vaikuttaneet kokonaisvaltaisesti elämänlaatuun, mikä johtunee osin siitä, että keratopatia on hoidettavissa ja korjattavissa. Tulosten mukaan silmähaitta ei täten ole niin merkittävä, että sen perusteella belamafin haittaprofiili olisi arvioitava vakavammaksi kuin muiden MM:n hoidossa tavanomaisesti käytettävien lääkkeiden haittaprofiilit. Belamafin hyöty-haittasuhde on positiivinen, kun huomioidaan pidentynyt elossaoloaika. Tätä tukee myös juuri päivitetty myyntiluvan haltijan teettämä turvallisuusraportti perustuen kertyneisiin lääkehoitokuukausiin ja potilasmääriin.

Viitteet:

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol.* 2021, 32(3):309-322.
doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
2. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): A two-arm, randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncology.* 2020; 21(2):207-221.
3. Robak P, Drozd I, Szemraj J, Robak T et al. Drug resistance in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2018 Nov;70:199.
4. Verelst SGR, Blommenstein HM, De Groot S, et al. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma - A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). *HemaSphere.* 2018; 2:4.
5. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L et al. Multiple myeloma: patient outcomes in realworld practice. *Br J Hematol.* 2016; 175:252-26.
6. Sonneveld P, Ave-Loiseau H, Lonial S, Usmani S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955–62.
7. Blade J, et al. Chapter 80: Multiple myeloma. In: Carreras E, et al. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7. ed. Cham (CH): Springer, 2019.
8. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019; 33(9):2266-75.
9. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S et al DREAMM-2: Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) – 1-Year Outcomes by Prior Therapies. *Esiteetty* 2020, 62. American Society of Hematology -tieteellisessä konferenssissa Joulukuu 5.–8., 2020
10. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S et al. Pivotal DREAMM-2 Study: Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf; GSK2857916) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Refractory to

Proteasome Inhibitors, Immunomodulatory Agents, and Refractory and/or Intolerant to Anti-CD38 Monoclonal Antibodies (mAbs), Including Subgroups With Renal Impairment (RI) and High-Risk (HR) Cytogenetics. Poster esitetty Society of Hematologic Oncology (SOHO) -tieteellisessä konferenssissa 9.-12.9.2020.

11. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med*. 2019;381:727-738

12. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S et al. Pivotal DREAMM-2 Study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs). Poster esitetty 2020 European Hematology Association -tieteellisessä konferenssissa. Kesäkuu 11-14, 2020.

13. Suvannasankha A, Kapetanakis V, Prawitz T, Sarri G et al. Assessing Efficacy via Indirect Comparison of Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf; GSK2857916) in DREAMM-2 Versus STORM or MAMMOTH Studies in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Poster esitetty Society of Hematologic Oncology (SOHO) -tieteellisessä konferenssissa 9.-12.9.2020

14. Richardson PG, Kuman S, Laubach JP, Maglio ME et al. New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma – the role of ixazomib. *J Blood Med*. 2017; 8: 107-121.

15. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma *Haematologica*. 2015;100: e63-e67

16. Popat R, Lonial S, Voorhees PM, Esposti S et al. DREAMM-2: Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf) Effects on Patient-Reported Outcome (PRO) Measures in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Poster esitetty 2020 62. American Society of Hematology -tieteellisessä konferenssissa Joulukuussa 5.–8., 2020

17. Farooq AV, Esposti SE, Popat R, Thulasi P et al. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody–Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study. *Ophthalmol Ther*. 2020 9(4):889-911.

18. Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, Badros AZ et al. Recovery of Ocular Events with Longer-term Follow-up in the DREAMM-2 Study of Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Esitetty 2020. 25. Annual International Congress on Hematologic Malignancies®: Focus on Leukemias, Lymphomas, and Myeloma (PER-ICHM) -tieteellinen konferenssi. February 25–28, 2021.

19. Cohen AD, Lee HC, Trudel S, Abdallah A-O et al. Impact of Prolonged Dose Delays on Response With Belantamab Mafodotin (Belamaf; GSK2857916) Treatment in DREAMM-2 Study: 13-Month Follow-up. Esitetty posterina Society of Hematologic Oncology (SOHO) -tieteellisessä konferenssissa 9.-12.9.2020.

20. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma. *Cardiol Rev* 2018; 26: 122-29.

21. Ale A, Bruna J, Navarro X, Udina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology* 2014; 43: 28-35.

22. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *ASH Education Program Book 2017*; 2017: 508-17
23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
24. Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, et al. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(3):53-62. Doi: 10.1188/08.CJON.S1.53-62.
25. GlaxoSmithKline. Belantamabi-mafodotiinin turvallisuusraportti PSUR ajalta 5.8.-2020 - 4.2.2021.

Hyväksytty Palkon kokouksessa 5.5.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Ekulitsumabi neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa

Ekulitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan aaltomaisesti etenevän neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa potilailla, joilla oli testillä todettu akvaporini 4 -vasta-aineita.

Palkon näkemyksen mukaan vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävän luotettavasti ja sen kustannukset ovat liian korkeat, kun huomioidaan kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus.



Sisällys

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

Lyhenteet

AQP4	akvaporini 4-vesikanavaproteiini -testi, jolla voidaan todeta NMOSD
ARR	vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys (annualized relapse rate)
NMOSD	Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (Neuromyelitis optica spectrum disorder)



Palkon suosituksista

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

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

Suosituksia 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.

STM051:00/2020
VN/24882/2020

1. Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Suositus koskee neuromyelitis optica -kirjon häiriöiden hoitoa ekulitsumabilla. Suositus perustuu Fimean arviointikoosteeseen¹.

2. Terveysongelma

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) on keskushermoston tulehduksellinen sairaus, joka ilmenee yleisimmin näköhermon tulehduksena ja selkäytimen tulehduksena eli myeliittinä. Näköhermon tulehdus voi olla yhdessä tai kahdessa silmässä, ja se aiheuttaa silmänsisäistä kipua sekä näön hämärtymistä. Selkäytimen tulehdus ilmenee esimerkiksi selkärangan ja raajojen kipuna. Lisäksi alaraajoissa voi esiintyä halvausoireita.

Tulehdusjaksot ovat toistuvia, ja uusiutuessa pysyvien vaurioiden riski kasvaa. Pysyviä rajoitteita voivat olla esimerkiksi näön ja liikuntakyvyn heikkeneminen. On arvioitu, että ilman uusiutumista ehkäisevää (immunosuppressiivista) hoitoa yli puolet potilaista joutuu käyttämään pyörätuolia tai sokeutuu toiminnallisesti.

NMOSD:aa pidetään autoimmuunitautina. Valtaosa potilaista (lähes 90 %) on keski-ikäisiä naisia. Suurimmalle osalle potilaista (65–88 %) kehittyy vasta-aineita akvaporini 4 -antigeeniä eli vesikanavaproteiinia vastaan, mitä voidaan nykyisin mitata laboratoriotestillä. Testi auttaa erottamaan neuromyelitis optica -taudin mm. multippeliskleroosista (MS).

NMOSD:n esiintyvyyttä Suomessa ei tiedetä. Ruotsin ja Tanskan esiintyvyysslukujen perusteella Suomessa voisi olla noin 60 potilasta ja osalle heistä voisi tulla harkittavaksi ekulitsumabi-hoito.

¹ Härkönen U, Kiviniemi V. Ekulitsumabi, arviointikooste (julkaistu 1/2021), Dnro: FIMEA/2020/007619a

STM051:00/2020
VN/24882/2020

3. Arvioitava menetelmä

Ekulitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu tiettyyn tulehdusta aiheuttavaan C5-komplementtiproteiiniin ja estää sen toimintaa ja estää siten elimistöä hyökkäämästä herkästi vaurioituvia verisoluja, munuaisia, lihaksia tai silmien hermoja ja selkäydintä vastaan ja tuhoamasta niitä.

Ekulitsumabi on määritelty harvinaislääkkeeksi NMOSD:n hoidossa. Lisäksi sillä on muita käyttöaiheita kuten kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH), atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) ja refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis (gMG).

Ekulitsumabi annostellaan infuusiona laskimoon, alkuvaiheessa kerran viikossa viiden viikon ajan. Sen jälkeen seuraa ylläpitovaihe, jolloin lääkettä annostellaan kahden viikon välein. Hoitoa suositellaan jatkamaan potilaan koko eliniän, ellei lopettaminen ole kliinisesti aiheellista.

Potilaille tulee antaa meningokokkirokote vähintään kaksi viikkoa ennen hoidon aloitusta, koska vaikutusmekanisminsa vuoksi ekulitsumabi lisää potilaan alttiutta saada meningokokki-infektio.

4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Pahenemisvaiheiden oireiden hoitoon käytetään laskimoon annosteltavia kortikosteroideja. Mikäli potilas ei saa vastetta tällaiselle steroidihoidolle, vaihtoehtona on plasmafereesi. Pitkäaikaishoidossa käytetään immunosuppressiivisia lääkkeitä kuten kortikosteroideja, atsatiopriinia, mykofenolaattimofetiilia tai rituksimabia. Immunosuppressiivisella hoidolla voidaan estää jopa puolet akuuteista pahenemisvaiheista. Rituksimabia on käytetty toisen linjan hoitona, koska siitä on osoitettu olevan hyötyä sellaisten potilaiden hoidossa, joilla ensilinjan immunosuppressiivinen hoito ei ole tuottanut toivottua tulosta. Tuoreessa meta-analyysissä (Gao ym 2019) rituksimabin todettiin vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja parantavan potilaiden toimintakykyä.

STM051:00/2020
VN/24882/2020

Ekulitsumabi on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen lääkevalmiste NMOSD:n hoitoon Euroopassa. Se on saanut myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen vuonna 2019. Yhdysvalloissa on myönnetty vuonna 2020 myyntiluvat AQP4-positiivisen NMOSD:n hoitoon myös inebilitsumabille ja satralitsumabille. Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt inebilitsumabille harvinaislääkestatuksen vuonna 2017, ja valmisteen arviointi EMAssa on aloitettu joulukuussa 2020. Myös satralitsumabin myyntilupahakemus on EMA:n käsittelyssä.

Tässä suosituksessa arvioidaan ekulitsumabin hoidollisia vaikutuksia ja kustannuksia aikuispotilailla, joilla on neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) ja joilla on todettu akvaporiini-4:n (AQP4) vasta-aineita ja joiden taudinkulku on uusiutuva eli relapsoiva. Hoitoa verrataan lumeeseen.

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus

Vaikuttavuusnäyttö perustuu pääasiassa faasin III kaksoissokkoutettuun PREVENT-tutkimukseen ([NCT01892345](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01892345)), jossa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan ekulitsumabia (n = 96) tai lumetta (n = 47). Lisäksi meneillään on PREVENT-tutkimuksen yksihaarainen jatkotutkimus (ECU-NMO-302, NCT02003144), jonka alustavia tuloksia on hyödynnetty lisänäyttönä.

Tutkimuksessa oli mukana aikuisia, joilla oli diagnosoitu AQP4-IgG-vasta-aine-positiivinen neuromyelitis optica tai NMOSD ja heillä oli ollut vähintään kaksi relapsia edeltävän 12 kuukauden aikana tai vähintään kolme relapsia edeltävän 24 kuukauden aikana. Potilaista 91 % oli naisia, ja iän keskiarvo oli 44 vuotta. Relapsien keskiarvo edeltävän 24 kuukauden ajalta oli 1,99 (keskihajonta 0,94). Toimintakykyä kuvaavan EDSS-pisteiden mediaani oli 4,0 (asteikko 0–10), mikä tarkoitti kohtalaista toimintakyvyn rajoittuneisuutta. 76 % sai tutkimuksen alkuhetkellä jotakin immunosuppressiivista lääkettä.

STM051:00/2020
VN/24882/2020

Ensisijainen tulosmuuttuja oli itsenäisen arviointiraadin arvioima relapsi, jolla tarkoitettiin uusien neurologisten oireiden ilmaantumisesta tai aiempien neurologisten oireiden pahenemista. Relapseja arvioi myös hoitava lääkäri. Toissijaisia tulosmuuttujia olivat mm. vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste (ARR, annual relapse rate), toimintakyky mittari EDSS-pisteet, modified Rankin Scale (mRS), Hauser Ambulation Index (HAI) sekä elämänlaatumittarit EQ-5D-3L ja EQ-5D-3L Summary Index. Toissijaisten tulosmuuttujien tilastollinen testaus tehtiin hierarkkisessa järjestyksessä.

Tutkimus keskeytettiin suunnitelman mukaisesti, kun 23 potilaan tauti oli uusiutunut, jolloin seuranta-ajan mediaani oli ekulitsumabi-ryhmässä 89,4 viikkoa ja lumeryhmässä 36 viikkoa. Riippumattoman arviointiryhmän mukaan relapsin koki 3 % ekulitsumabi-ryhmän potilaista ja 43 % lumeryhmän potilaista (hasardisuhde 0,06; 95 %:n LV 0,02–0,20). 48 viikon seurannassa tauti oli relapsivapaa 98 %:lla ekulitsumabi-ryhmän ja 63 %:lla lumeryhmän potilaista ja viikolla 96 vastaavasti 96 %:lla ja 52 %:lla. Relapsien vuotuinen ilmaantuvuusaste oli ekulitsumabi-ryhmässä 0,02 ja lumeryhmässä 0,35. Ekulitsumabi-ryhmässä todetuista kolmesta relapsista vain yksi oli vakava, kun taas lumeryhmässä yli puolet (13/20) relapseista luokiteltiin vakaviksi.

Ekulitsumabi-ryhmän potilaiden toimintakyvyssä tapahtui pientä paranemista kaikilla toimintakyky mittareilla mitattuna ja lumeryhmän potilailla pientä huononemista. EDSS-pisteissä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ekulitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Koska ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä, ei hierarkkisen järjestyksen vuoksi tehty muita tilastollisia vertailuja. Posterijulkaisujen (mm. Berthele ym. 2019, Palace ym. 2020) perusteella on viitteitä joistakin elämänlaatuvaikutuksista, mutta niissä ekulitsumabia ei ole verrattu nykyhoitoon.

Alaryhmäanalyyseissä ei tunnistettu potilasryhmiä, jotka hyötyisivät ekulitsumabi-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin muut potilaat.

PREVENT-tutkimuksen jatkotutkimuksessa (ECU-NMO-302) oli mukana 81 % (n = 78) ekulitsumabi-ryhmän potilaista ja 87 % (n = 41) lumeryhmän potilaista. Kaikki potilaat saivat ekulitsumabia. Hoidon suunniteltu enimmäiskesto oli 5,5 vuotta. Ekulitsumabi-

STM051:00/2020
VN/24882/2020

hoidon keston mediaani seurantatutkimuksen aikana oli 20 viikkoa raportointihetkeen 31.10.2018 mennessä (vaihteluväli 0,1–198,4 viikkoa). Jatkotutkimuksessa ensisijainen tulosmuuttuja on hoitavan lääkärin määrittelemä vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys, joka väheni ekulitsumabi/ekulitsumabi-ryhmässä 1,83:llä ja lume/ekulitsumabi-ryhmässä 2,03:lla verrattuna aikaan ennen PREVENT-tutkimusta.

Ekulitsumabin, inebilitsumabin, rituksimabin ja satralitsumabin vaikutuksia NMOSD:n hoidossa on selvitetty meta-analyyseissä (Xue ym. 2020), jossa oli mukana neljä satunnaistettua tutkimusta, joissa kussakin verrattiin vaikuttavaa lääkettä lumeeseen. Kaikkien tutkittujen hoitojen todettiin vaikuttavan suotuisasti relapsien määrään ja potilaiden toimintakykyyn verrattuna lumehoitoon, mutta analyysin perusteella ei lääkeaineita voi asettaa paremmuusjärjestykseen. Toisin sanoen, ekulitsumabia ei ole tiettävästi verrattu muihin lääkehoitoihin NMOSD:n hoidossa suoraan eikä epäsuorasti.

Tieto ekulitsumabin turvallisuudesta perustuu PREVENT-tutkimuksen (n = 47 + 96) sekä PREVENT-tutkimuksen ja ECU-NMO-302-jatkotutkimuksen yhdistettyyn aineistoon (n = 137). Potilasvuosien määrään suhteutettuna haittatapahtumia ilmeni enemmän lumeryhmän potilailla, 1 163 vs. 754 tapahtumaa sataa potilasvuotta kohden. Tavallisimpia haittatapahtumia ekulitsumabi-ryhmän potilailla olivat ylähengitystieinfektiot (29 % potilaista, 31 tapahtumaa per 100 potilasvuosi, patient year PY), päänsärky (23 %, 55/100 PY) ja nenänielun tulehdus (21 %, 29/100 PY). Lumeryhmän potilailla yleisimpiä olivat NMOSD (34 %, 34/100 PY), pahoinvointi (26 %, 36/100 PY), päänsärky (23 %, 38/100 PY), virtsatieinfektio (21 %, 25/100 PY) ja raajakipu (21 %, 21/100 PY).

Vakavia haittatapahtumia (Serious Adverse Events, SAE) ilmeni enemmän lumeryhmässä kuin ekulitsumabi-ryhmässä, ja ne olivat todennäköisemmin hoitoon liittyviä. PREVENT-tutkimuksessa yleisin vakava haittatapahtuma oli NMOSD, joka ilmeni 34 %:lla lumeryhmän ja 7 %:lla ekulitsumabi-ryhmän potilaista. Muita vakavia haittatapahtumia ekulitsumabi-ryhmässä, olivat pneumonia (3 %), virtsatieinfektio (2 %), selluliitti (2 %) ja sepsis (2 %). Ekulitsumabi-ryhmässä 17 % potilaista ja lumeryhmässä 6 % keskeytti

STM051:00/2020
VN/24882/2020

hoidon. Ekulitsumabin turvallisuusprofiili tässä käyttöaiheessa on yhdenmukainen ekulitsumabin aiempien käyttöaiheiden kanssa.

6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija ei toimittanut kustannus-vaikuttavuusmallia Fimean arvioinnin pohjaksi. Ensimmäisen hoitovuoden ajalta ekulitsumabin lääkekustannukset ovat noin 497 000 euroa potilasta kohden ja seuraavina vuosina noin 478 000 euroa/vuosi. Annostelukustannukset (333 euroa/kerta) nostavat potilaskohtaisia kustannuksia noin 9000 eurolla vuodessa.

Arvio siitä, kuinka moni suomalainen potilas voisi saada hoitoa tähän käyttöaiheeseen, vaihtelee potilaskriteereistä riippuen 5–25 välillä. Asiantuntija-arvioiden mukaan potilaita voisi olla korkeintaan viisi, jos käyttö rajattaisiin vain niihin tilanteisiin, joissa potilaat ovat jo kokeneet useita relapseja.

7. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Ekulitsumabi on vuosikustannuksiltaan kallis hoito, varsinkin kun huomioidaan, että hoitoa voidaan jatkaa loppuelämän. Toistaiseksi ekulitsumabia ei ole verrattu muihin käytössä oleviin vaikuttaviin hoitoihin kliinisissä tutkimuksissa.

8. Johtopäätökset

Neuromyelitis optica -kirjon häiriöt ovat harvinainen sairausryhmä, jonka esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta on vaikea arvioida. Suomessa sitä sairastaa arviolta noin 60 henkilöä. Arvio siitä, kuinka monelle heistä ekulitsumabi olisi soveltuva hoito, riippuu asetettavista potilaskriteereistä.

STM051:00/2020
VN/24882/2020

PREVENT-tutkimus osoitti, että ekulitsumabi vähensi relapsien lukumäärää lumeeseen verrattuna. Ekulitsumabi-ryhmän potilaista 3 % ja lumeryhmän potilaista 43 % koki relapsin. Tilastollisen testauksen hierarkkisen rakenteen vuoksi tutkimuksessa ei voitu osoittaa vaikutuksia potilaiden toimintakykyyn tai elämänlaatuun. Vaikutuksista elossaoloaikaan ei tiedetä.

Raportoidut haittavaikutukset olivat samoja kuin mitä ekulitsumabille on aikaisemmin raportoitu muiden käyttötarkoitusten yhteydessä. Haittatapahtumia ilmeni enemmän lumeryhmässä kuin ekulitsumabi-ryhmässä, erityisesti koska haittatapahtumina raportoitiin myös varsinaiseen tautiin liittyviä oireita, kuten NMOSD-taudin paheneminen.

Ekulitsumabi on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen lääkevalmiste NMOSD:n hoitoon Euroopassa. Muita lääkkeitä käytetään off label -hoitona eli virallisen käyttöaiheen ulkopuolella. Suoraa vertailua muihin käytössä oleviin lääkehoitoihin ei ole tehty. Myöskään epäsuoraa vertailua ei ole käytettävissä. NMOSD:n hoitoon on tulossa lähitulevaisuudessa uusia hoitovaihtoehtoja.

Ekulitsumabi-hoidon kustannukset NMOSD:n hoidossa ovat noin 500 000 euroa vuodessa. Vielä ei tiedetä, kuinka kauan hoitoa jatkettaisiin yksittäisten potilaiden kohdalla, mutta periaatteessa kyseessä on läpi elämän jatkuva hoito. Palkon näkemyksen mukaan kyseessä on kallis hoito, jonka kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa. Kanada on yksi harvoista maista, joka on hyväksynyt ekulitsumabin NMOSD:n hoitoon. Kanadalaisten arvion (CADTH) mukaan hinnanalennuksen tulisi olla 96 %, jotta inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) olisi hyväksytyllä alueella eli 50 000 Kanadan dollaria/QALY standardihoitoon verrattuna.

9. Yhteenveto suosituksesta

Ekulitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan aaltomaisesti etenevän neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa potilailla, joilla oli testillä todettu akvaporiini 4 -vasta-aineita.

STM051:00/2020
VN/24882/2020

Palkon näkemyksen mukaan vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävän luotettavasti ja sen kustannukset ovat liian korkeat, kun huomioidaan kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus.

10. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Ekulitsumabia ei ole verrattu kliinisissä tutkimuksissa muihin aktiivisiin hoitovaihtoehtoihin ja tulokset koskevat ainoastaan niitä potilaita, joilla oli testillä todettu akvaporiniini 4 -vastaaineita. Yksihaaraisen ECU-NMO-302-jatkotutkimuksen tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on päättynyt kesäkuussa 2020. Tämä tutkimus ei tuo merkittävää lisätietoa ekulitsumabi-hoidon tehosta lumeeseen tai muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna tai vaikutuksista toimintakykyyn ja elämänlaatuun.

Meneillään on myös faasin II/III tutkimus (NCT04155424), johon rekrytoidaan 2–17-vuotiaita, jotka kaikki saavat ekulitsumabi-hoitoa. Tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta päättyy marraskuussa 2021 ja koko tutkimuksen osalta joulukuussa 2024.

11. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektioaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

STM051:00/2020
VN/24882/2020

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
Arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Yli lääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12. Suosituksesta päättämiseen osallistuneet

Puheenjohtaja: Sirkku Pikkujäämsä, Sosiaali- ja terveysministeriö

Jäsenet: Juha Auvinen, Oulun yliopisto

Teppo Heikkilä, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Tapani Hämäläinen, Sosiaali- ja terveysministeriö

Ismo Linnosmaa, Itä-Suomen yliopisto

Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Minna-Liisa Luoma, Terveyden- ja hyvinvoinnin laitos

Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yliopisto

Marja Pöllänen, Turun yliopisto

Sari Raassina, Suomen Kuntaliitto

Kaisa Riala, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto

Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

STM051:00/2020
VN/24882/2020

Katri Vehviläinen-Julkunen, Itä-Suomen yliopisto

13. Suosituksen valmistelun vaiheet

Tammikuu 2021 Fimean arviointikoosteen julkaisu

15.2.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

15.3.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

24.3.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun
kommentoitavaksi

25.3.-15.4.2021 kommentointi

19.4.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palko hyväksyi suosituksen

14. Viitteet

Berthele A ym. (2019) [Impact of eculizumab on reported quality of life in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: findings from the PREVENT study](#).ECTRIMS 2019

Gao F, Chai B ym. [Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis](#).
BMC Neurology (2019) 19:36.

Härkönen U, Kiviniemi V. [Ekulitsumabi, arviointikooste](#) (julkaistu 1/2021), Dnro:
FIMEA/2020/007619.

Soliris. [Valmisteyhteenveto](#).

Xue T, Yang Y ym. [Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials](#). Mult Scler Relat Disord 2020; 43:102166.

Alexion Pharma Nordics AB
Kungsgatan 3
111 43 Tukholma
Ruotsi

VASTINE
19.4.2021

Palveluvalikoimaneuvosto

VASTINE PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON SUOSITUSLUONNOKSEEN

Palveluvalikoimaneuvoston (Palko) suositusluonnoksen (24.3.2021) mukaan ekulitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan aaltomaisesti etenevän neuromyelitis optican -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa potilailla, joilla oli testillä todettu akvaporiini 4 vastaaineita. Palkon näkemyksen mukaan vaikuttavuutta ei ole pystytty osoittamaan riittävän luotettavasti ja sen kustannukset ovat liian korkeat, kun huomioidaan kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus. Vastineena Palkon suositusluonnokseen NMOSD:n hoidosta ekulitsumabilla esitämme seuraavaa.

Palko on suositusluonnoksessa listannut useita epävarmuustekijöitä, jotka ovat usein tyypillisiä etenkin harvinaissairauksien hoidossa. Epävarmuudet on samoja, jotka Fimea omassa arviointikoosteessaan tuo esiin. Tunnistamme sekä Palkon, että Fimean esiintuomat epävarmuustekijät ja pyrimme näitä lieventäviin sopimusratkaisuihin ja hinnoittelumalleihin potilaita hoitavien terveydenhuollon yksiköiden kanssa. Fimealla arviointikoosteen laatimishetkellä käytössä ollut sopimus- ja hinnoittelumalli ei ole ainoa mahdollinen ja meillä on valmiuksia neuvotella erilaisista, päätöksentekijöiden näkökulmasta tilanteeseen soveltuvista malleista. Ehdollinen puoltava suositus Palkolta mahdollistaisi näiden neuvottelujen aloittamisen.

Keskeiset tunnistetut epävarmuustekijät liittyvät ekulitsumabi-hoidolle sopivien potilaiden määrään Suomessa, ekulitsumabihoidon kestoon sekä pahenemisvaiheisiin (relapsi) ja niiden määrittelyyn. Lisäksi hoidon kustannusvaikuttavuusnäytön puute ja kustannusvaikuttavuuteen oleellisesti liittyvän potilaiden toimintakyvyn ja terveyteen liittyvän elämänlaadun tutkimusnäyttö koetaan ongelmalliseksi päätöksenteon kannalta.

Potilasmäärä

NMOSD-potilaiden määrästä Suomessa ei ole tarkkaa tietoa. Arviomme mukaan Suomessa on esiintyvyyteen 1,09/100.000 perustuen kaikkiaan noin 60 potilasta. Saksassa, jossa ekulitsumabi on kokonaan korvattava, ja sen käytölle ei siten ole esteitä, noin 10 % potilasta on sellaisia, joilla hoitotasapaino ei ole riittäväällä tasolla muilla hoidoilla. Tämän perusteella voidaan arvioida Suomessa olevan noin 6 ekulitsumabille soveltuvaa potilasta. Tämä laskennallinen arvio on hyvin linjassa asiantuntija-arvioiden kanssa, joiden mukaan soveltuvia potilaita voisi Suomessa olla alle 5.

Hoidon kesto

NMOSD on krooninen sairaus, joten ekulitsumabi on lähtökohtaisesti elinikäinen hoito – kuten Palko toteaa. Ekulitsumabin patentti raukeaa vuonna 2027, jolloin on oletettavaa,

että hoitokustannukset laskevat merkittävästi biosimilaarivalmisteiden tullessa markkinoille.

Pahenemisvaiheet

Näkemyksemme mukaan pahenemisvaiheiden (relapsi) määritelmät ovat riittävän tarkat, jotta ekulitsumabia voidaan käyttää kliinisesti tarkoituksenmukaisesti ja käyttöaiheen tarkoittamalla tavalla NMOSD:n hoidossa, varsinkin suomalaisessa järjestelmässä, jossa potilasmäärä on pieni ja hoito keskitetty vain muutamaaan terveydenhuollon yksikköön.

Hoitosuosituksissa asetettu tavoite NMOSD:n hoidolle on pahenemisvaiheiden estäminen. Relapsien esto on NMOSD-potilaiden hoidossa tärkeää, sillä toimintakyvyn alenema liittyy vahvasti relapsien ilmaantuvuuteen ja toipuminen relapseista on usein vajavaista tai puuttuu kokonaan, jolloin seurauksena voi olla sokeutuminen, liikkumiskyvyn menetys tai jopa kuolema.

PREVENT-tutkimuksessa osoitettiin merkitsevä ero ekulitsumabin ja lumehoidon välillä päätulosmuuttujassa (relapsit). Mielestämme PREVENT-tutkimuksen tulokset (mm. 94 % vähenemä relapsiriskissä) eivät oikeuta tulkintoihin, jossa ekulitsumabin todetaan tuovan jonkin verran hyötyä tai hyödyn suuruus jää epäselväksi. Tutkimustuloksia arvioitaessa on huomioitava myös se, että 72 % tutkimuksen lumehaaran potilaista sai tutkimuksen aikana immunosuppressiivista hoitoa, eli suuri enemmistö lumehaaran potilaista hoidettiin standardihoidon mukaisesti.

Elämänlaatu

Kuten Palko toteaa, PREVENT-tutkimuksen toissijaisten tulosmuuttujien analyysisuunnitelman mukaisen hierarkkisen rakenteen vuoksi ei voitu osoittaa vaikutuksia potilaiden toimintakykyyn tai elämänlaatuun. Suositusnäkökulmasta on mielestämme kuitenkin huomioitava, että näissä muuttujissa, jotka kuvaavat neurologista haittaa, toimintakykyä ja elämänlaatua, havaittujen muutosten jakauma suosi ekulitsumabia vertailuhoitoon verrattuna. Nimellisissä tilastollisissa testauksissa ero oli merkitsevä kaikissa muissa muuttujissa paitsi EDSS-pisteissä, joka oli analyysisuunnitelman mukaisen hierarkkisen analyysin ensimmäinen testattava muuttuja; (EDSS-pisteet [$p = 0,0597$] ja mRS [nimellinen $p = 0,0154$]), toiminnallista haittaa (HAI [nimellinen $p = 0,0002$]) ja elämänlaatua (EQ-5D VAS [nimellinen $p = 0,0309$] ja EQ-5D-indeksi [nimellinen $p = 0,0077$]) arvioivilla mittareilla.

Myös neurologista haittaa, toimintakykyä ja elämänlaatua koskevien tutkimustulosten osalta on huomioitava, että 72 % tutkimuksen lumehaaran potilaista sai tutkimuksen aikana immunosuppressiivista hoitoa. Mielestämme Palkon suosituksen taustalla olevan Fimean arviointiraportin yksiselitteinen päätelmä, että PREVENT-tutkimuksessa ekulitsumabilla ei osoitettu olevan vaikutusta potilaiden toimintakykyyn tai elämänlaatuun lumeseen verrattuna, on jossain määrin kapea tulkinta, vaikka yksinomaan tilastollisessa mielessä ja tutkimustulosten tiukan tulkinnan mukaan oikein. Näin varsinkin, kun otetaan huomioon immunosuppressiivisen hoidon suuri osuus tutkimuksen lumehaarassa ja siten vertailu suurelta osin suhteessa standardihoitoon.

PREVENT-tutkimuksen post hoc- ja tertiaariset analyysit antavat myös viitteitä ekulitsumabin positiivisesta elämänlaatuvaikutuksesta (Berthele ym. 2019a ja 2019b, Berthele ym. 2020, Palace ym. 2020). Analyysien mukaan relapsit heikensivät potilaiden

elämänlaatua merkitsevästi mm. EQ-5D indeksillä ja SF-36 -mittarin fyysisellä (PCS) ja henkisellä (MCS) komponenttipistemäärällä mitattuna, ja EDSS-pisteillä havaittiin odotetusti tilastollisesti merkitsevä yhteys fyysisen komponenttipistemäärän kanssa. Ekulitsumabilla havaittiin merkitsevä positiivinen vaikutus SF-36 -mittarin fyysiseen komponenttipistemäärään sekä kolmeen viidestä EQ-5D -mittarin ulottuvuudesta (itsestä huolehtiminen, tavanomaiset toiminnot ja kivut/vaivat).

Kustannusvaikuttavuus

Kiviniemi ja Rannaheimo (2016) toteavat Fimean julkaisusarjan artikkelissaan, että perinteiset taloudellisen arvioinnin lähestymistavat ja päätöksentekokriteerit voivat soveltua huonosti harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuuden arviointiin. Emme ole toimittaneet kustannusvaikuttavuusanalyysiä Fimean arviointikoostetta varten, eivätkä Fimea tai Palko ole myöskään omalta osaltaan arvioineet ekulitsumabin kustannusvaikuttavuutta. Viittaukset kustannusvaikuttavuuteen koskevat muita toimintaympäristöjä. Ekulitsumabin kustannusvaikuttavuutta Suomessa - ottaen huomioon harvinaislääkkeiden erityispiirteet - tulisi yhtenä osana päätöksentekoa arvioida vasta tilanteessa, jossa mahdollisesta sopimus- ja hinnoittelumallista olisi yhteinen näkemys ja päätöksenteko voisi perustua todelliseen tilanteeseen.

Yhteenvetona toteamme, että tunnistamme Palkon ja Fimean esiin nostamat epävarmuustekijät, jotka ovat suurelta osin ratkaistavissa tilanteeseen soveltuvalla sopimus- ja hinnoittelumallilla terveydenhuollon yksiköiden kanssa. Osin pidämme Palkon tulkintoja tutkimusnäytöstä tarpeettoman jyrkinä, ottaen huomioon harvinaissairauksien ja niiden hoitojen tyypillinen luonne ja niitä koskevan päätöksenteon lukuisat haasteet. Ehdollinen puoltava suositus Palkolta mahdollistaisi neuvottelut siitä, miten ekulitsumabi saataisi sitä tarvitseville potilaille potilaan-, terveydenhuollon- ja yhteiskunnan näkökulmasta mahdollisimman kestävällä ja tehokkaalla tavalla.

Kunnioittaen,

Mikkel Bo Johansen
Market Access and Policy Director, Nordics
Alexion Pharma Nordics AB

Viitteet:

Berthele A ym. (2019a) Impact of eculizumab on reported quality of life in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: findings from the PREVENT study. ECTRIMS 2019 (abstrakti).

Berthele A ym. (2019b) Impact of eculizumab on reported quality of life in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: findings from the PREVENT study. ECTRIMS 2019 (poster).

Berthele A ym. (2020) The impact of relapses on quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: data from the phase 3 PREVENT study. AAN 2020 (abstrakti).

Kiviniemi V, Rannanheimo P (2016) Kannattaako harvinaislääkkeiden kustannusvaikuttavuutta arvioida? SIC! Lääketietoa Fimeasta.

Palace J ym (2020) Impact of Eculizumab on Disability Worsening and Quality of Life in Patients with Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Results from the Phase 3 PREVENT Study. AAN 2020 (abstrakti).

Vaikuta terveydenhuollon palveluvalikoimaan - kommentoi suositusluonnoksia - Ekulitsumabi 15.4.2021

Ekulitsumabi neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa

Kysymys

Vastaajan nimi *

Vastaukset

Sari Atula

Kysymys

Vastaajan organisaatio

Vastaukset

HUS, Neurokeskus

Kysymys

Onko kysymyksessä organisaation virallinen kannanotto?

Vastaukset

Kyllä 0/1

Ei 1/1

Kysymys

Vastaajan tausta

Vastaukset

Sosiaali- ja terveysalan työntekijä 1/1

Kysymys

Kommentoi kappaletta 1. Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja, sivu 1

Vastaukset

OK

Kysymys

Kommentoi kappaletta 2. Terveysongelma, sivu 1

Vastaukset

OK

Kysymys

Kommentoi kappaletta 3. Arvioitava menetelmä, sivu 1

Vastaukset

OK

Kysymys

Kommentoi kappaletta 4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan, sivu 2

Vastaukset

OK

Kysymys

Kommentoi kappaletta 5. Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi, sivu 2

Vastaukset

Tehotutkimukseen otettujen -valtaosin naisten- keski-ikä oli 44 v, ja aiemmin mainittiin, että tauti on yleisin myöhäisessä keski-ikässä. 44 v tuskin on myöhäinen keski-ikä, joten voi päätellä, että otos ei edustanut täysin normaaleita NMOSD-potilaita. EDSS-pisteet 4,0 eivät tarkoita keskivaikeaa/vaikeaa toimintakyvyn rajoittuneisuutta, enintään lievää sellaista. Usein EDSS 4,0 määritetään tasoksi, jolloin potilas alkaa huomata jotain selvempää haittaa taudistaan arkielämässään.

Vaikuttavuus perustuu yhteen pieneen potilasotantaan (toki harvinaissairaus) ja näin ollen kokonaisrelapsien määrä oli yhteensä 23 tutkimusaikana, joten päätetapahtumien matala määrä jo heikentää näyttöä. EDSS-pisteisiin tai elämänlaatuun ei saatu tilastollista eroa, tosin seuranta-aika oli alle yksi vuosi. Tehonäyttö jää näin ollen melko ohueksi. Vertailu on tehty vain plaseboon joten tehoa ei ole verrattu muihin käytössä oleviin valmisteisiin.

Turvallisuusanalyysissä ei tullut esiin mitään uutta aiempiin tietoihin verrattuna.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset, sivu 4

Vastaukset

OK

Kysymys

Kommentoi kappaletta 7. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat, sivu 4

Vastaukset

OK

Kysymys

Kommentoi kappaletta 8. Johtopäätökset, sivu 4

Vastaukset

Johtopäätökset ovat perustellut ja oikeansuuntaiset. Tehonäyttö perustuu yhteen pieneen, lyhytkestoiseen tutkimukseen ja harvoin päätetapahtumiin, joten GRADE-kriteereiden mukaan näytönaste olisi C-tasoa (alennuskriteereinä imprecise results ja indirectness, johon vaikuttaa vielä normaaleja NMO-potilaita nuorempi potilasjoukko). Tämän tasoinen näyttö ei puolla näin kalliin lääkkeen suosittelamista suomalaisen terveydenhuollon palveluvalikoimaan. Lisäksi puuttuu tärkeänä tietona tehovertailu mihinkään muuhun NMOSD:n hoidossa käytettyyn valmisteeseen.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 9. Yhteenveto suosituksesta, sivu 5

Vastaukset

Olisiko mahdollista sitoutua käyttöön, jossa valmiste korvattaisiin (luonnollisesti ensin tarvitaan merkitsevä sairaalahinnan alennus) vain siitä hyötyneille? Tällainen malli lienee nykyään olemassa. Tämä vain kommentiksi, ei vaikuta suositukseen.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 10. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta, sivu 5

Vastaukset

OK

Kysymys

Asteikolla 1-5: Kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta? 1=matalin arvosana, 5=korkein arvosana *

Vastaukset

1 0/1

2 0/1

3 0/1

4 0/1

5 1/1

Kysymys

Perustele antamasi arvosana *

Vastaukset

Tämä on erittäin tärkeä suositus suomalaisille neuroimmunologeille ja linjaa hyvin valmisteesta tiedossa olevan näytön ja sen suhteen mahdolliseen käyttöön. Tällaisia selkeitä kannanottoja tarvitaan.

Olemme keskustelleet suosituksesta suomalaisen neuroimmunologiryhmän kanssa, jotka

edustavat tahoillaan eri yo-sairaaloita, ja nämä kommenttini edustavat meidän kaikkien yhteistä ja yksimielistä kantaa.

Kysymys

Onko suositusluonnos mielestäsi ymmärrettävä? Ellei ole, kerro miten sitä voisi parantaa

Vastaukset

Erittäin selkeä suositus, tätä oli ilo lukea.

29.4.2020

KÄSIKIRJA: AVOHOITO-LÄÄKKEITÄ KOSKEVAT SUOSITUKSET

Palkon käsikirjan nykyisen version mukaan:

”Avohoidossa käytettäviä lääkkeitä Palko ottaa kuitenkin arvioitavakseen vain erityisesti syystä. Tällainen syy voi olla esimerkiksi se, ettei lääkkeelle ole haettu tai myönnetty sairausvakuutuskorvattavuutta.”

Kahdessa viime aikoina käsitellyssä tapauksessa Palko on päätenyt siihen, ettei se anna suositusta avohoidon lääkkeestä (joko yksin tai osana lääkeyhdistelmää käytettynä), jota ei voi saada julkisesti rahoitettuna. Tämän perusteella on syytä tarkentaa käsikirjan tekstiä.

Ehdotus uudeksi tekstiksi:

”Palko ei pääsääntöisesti anna suosituksia lääkemääräyksellä apteekista hankittavista avohoidon lääkkeistä. Tämä koskee myös näiden lääkkeiden käyttöä muuhun kuin viralliseen, myyntiluvan mukaiseen käyttöaiheeseen (off label –käyttö). Sairausvakuutuslain 6 luvun 5 §:n perusteella sairausvakuutuskorvausta ei voi saada silloin, kun lääkettä käytetään virallisen käyttöaiheen ulkopuoliseen aiheeseen.

Palko voi kuitenkin arvioida avohoidon lääkkeitä:

- osana lääkeyhdistelmää, jossa arvioinnin pääasiallinen kohde on sairaalalääke
 - mikäli avohoidon lääkkeellä ei ole kyseisessä yhdistelmässä käytettäessä sairausvakuutuskorvattavuutta, sen hinnan on oltava sellainen, että potilaan voidaan realistisesti voivan kustantaa sen itse
- osana muuta terveydenhuollon menetelmää koskevaa arviointia, kun menetelmään sisältyy avohoidon lääkkeen käyttö.”



29.4.2021/ RB, RP

Säteilylaissa 111 §:ssä tarkoitettujen kriteerien valmistelu ja hyväksyminen Palkossa

1 Yleistä

Tutkimukseen pääsyn kriteereillä tarkoitetaan säteilylain 111 §:ssä tarkoitettuja kriteerejä oireettomaan henkilöön kohdistuvan lääketieteellisen altistuksen oikeutuksesta. Kriteerejä käytetään kyseistä henkilöä koskevan erityisen kirjallisen perustelun laatimiseen. Edellytyksenä on, että tutkimus tarvitaan taudin varhaista toteamista varten eikä se ole osa seulontaohjelmaa.

Palkon tutkimukseen pääsyn kriteerien käyttäminen säteilylain 111 §:ssä tarkoitetulla tavalla koskee sekä julkista terveydenhuoltoa että yksityisestä terveydenhuollosta annettussa laissa tarkoitettuja terveydenhuollon palveluja. Säteilylaissa säädetään pakkokeinoista, joita sovelletaan, jos säteilylakia ei noudateta.

2 Tarkoitus

Palveluvalikoimaneuvoston (Palkon) laatimien säteilylaissa tarkoitettujen kriteerien valmistelun perusteet sekä valmistelun, päivityksen ja saatavilla pidon menettelyt esitetään seuraavassa.

Menettelyjen tarkoituksena on

- valmistella Palkon vastuulla olevat kriteerit ja niiden perustelut
- ylläpitää ja julkaista ajantasaista kriteeristöä
- tunnistaa kriteerien muutos- ja kehittämistarpeet sekä valmistella kriteerien muutos- ja kehittämisehdotuksia

3 Vastuu

Palko vastaa sille erityislainsäädännössä annettujen tehtävien suorittamisesta.

Palko hyväksyy kriteerit Palkon sihteeristöön kuuluvan valmisteluvastuussa olevan asiantuntijan esittelystä.

Palkon sihteeristö osallistuu kriteerien valmisteluun ja valmistelun koordinointiin. Valmistelu tehdään Palkon nimeämässä jaostossa. Jaoston jäsenenä voi olla neuvostoon kuulumattomia asiantuntijoita.

4 Palkon kriteerien valmistelu

Kriteerien valmisteluun sovelletaan terveydenhuoltolain palveluvalikoimaa ja Palkoa koskevia säännöksiä sekä siltä osin kuin säteilylaissa ei säädetä valmistelusta tai siinä noudatettavista periaatteista. Valmistelu toteutetaan jäljempänä kuvatun mukaisesti ja lisäksi soveltaen [Palkon käsikirjassa](#) kuvattua menettelyä. Kriteerien valmistelussa sovelletaan [Palkon käsikirjassa](#) määriteltyjä periaatteita. Valmistelutyötä johtaa ja koordinoi Palkon pääsihteeri. Yksittäisellä aihekohtaisella kriteeristöllä on vastuuvalmistelija Palkon sihteeristöstä.

Palkon kokous päättää sihteeristön tekemän esivalmistelun perusteella kriteerien valmistelun aloittamisesta. Samalla, kun Palko päättää valmistelun aloittamisesta, se päättää, mikä jaosto valmistelee suosituksen. Tarvittaessa perustetaan uusi jaosto valmistelua varten. Varsinainen kriteerien valmistelu tapahtuu sihteeristön ja jaoston yhteistyönä.

Palkon kriteereihin liittyvä kokonaisuus koostuu seuraavista asiakirjoista:

- Kriteerit sisältävä päätös, jotka käännetään ruotsiksi ja englanniksi.
- Valmistelumuistio, joka sisältää päätöksen perustelut, syventävää tietoa sekä muuta kriteereihin liittyvää tietoa. Valmistelumuistion rakenne ja laajuus voi vaihdella aiheen mukaan.
- Lisäksi kokonaisuuteen voi liittyä liite- ja taustamateriaalia, kuten kirjallisuuskatsaus, tilastotietoja tai eri tahojen antamia lausuntoja, jotka eivät ole Palkon hyväksymiä, mutta sisältävät syventävää tai taustoittavaa tietoa.

Jaosto valmistelee valmistelumuistion samanaikaisesti kriteerien kanssa. Jaosto käsittelee asiaa kokouksissaan, kunnes luonnos kriteereistä ja valmistelumuistio on ovat valmiita viedä Palkon hyväksyttäväksi ja sen jälkeen lausunnolle oikeusministeriön Lausuntopalvelu.fi-palvelussa. Tarvittaessa asia voidaan viedä jo aiemminkin Palkon käsiteltäväksi valmistelulinjausten saamiseksi.

Saadut lausunnot käsitellään jaoston kokouksessa. Sihteeristö valmistelee yhteistyössä jaoston kanssa lopulliset kriteerit ja valmistelumuistion Palkon hyväksyttäväksi.

Palko voi tarvittaessa kutsua keskeisiä sidosryhmiä ja lausunnonantajia kuulemistilaisuuteen ennen kriteerien lopullista hyväksymistä Palkon kokouksessa.

Palkon hyväksymät kriteerit allekirjoittavat esittelijä (Palkon sihteeristöstä) ja Palkon puheenjohtaja. Kriteerien hyväksymisen jälkeen kaikki materiaali julkaistaan [Palkon kotisivuilla](#).