



Hyväksytty Palkon kokouksessa 18.12.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

OBINUTUTSUMABI-LÄÄKE FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENSILINJAN HOIDOSSA



Sisälllys

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

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Obinututsumabi on sairaalassa käytettävä lääke, jolla on kolme eri käyttöaihetta: sitä voidaan käyttää tietyin kriteerein kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon tai follikulaarisen lymfooman toisen linjan hoitoon. Tämä suositus koskee viimeisintä (v. 2017) käyttöaiheen laajennusta eli obinututsumabin käyttöä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Obinututsumabin kuulumisesta terveydenhuollon palveluvalikoimaan tässä käyttöaiheessa ei ole annettu aiempaa Palkon suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Härkönen ym. 2018), jonka Fimea on laatinut Palkon pyynnöstä. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä menetelmät kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma

Follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä imusolmukesyöpä.

Interventio

Obinututsumabia voidaan ensi linjan hoitona käyttää aiemmin hoitamattoman edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoon. Induktiohoito toteutetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP¹ tai CVP²) ja se kestää noin puoli vuotta. Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoidolle, hoitoa voidaan jatkaa ylläpitohoitona antamalla pelkästään obinututsumabia kahden kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan tai kunnes tauti etenee. Lääkkeelle on EU:ssa myönnetty harvinaislääkestatus follikulaarisessa lymfoomassa.

¹ CHOP: syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni

² CVP: syklofosfamidi + vinkristiini + prednisoni



2.1. Aiheen raja

Suositus koskee ainoastaan obinututsumabin käyttöä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

3. Terveysongelman vakavuus

Folikulaarinen lymfooma on yleensä hitaasti etenevä sairaus ja sen ennuste hyvä moniin muihin syöpiin verrattuna. Sairastuneista potilaista kaksi kolmasosaa on vähintään 60-vuotiaita ja kolmannes 70-vuotiaita tai vanhempia. Potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on 15–20 vuotta diagnoosin jälkeen.

Folikulaarinen lymfooma on yleensä vähäoireinen ja usein jo diagnoosivaiheessa laajalle levinnyt. Edennyttä tautia ei voida nykyhoidoilla parantaa. Nuoremmilla potilailla sairaus voi lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa, mutta iäkkäillä potilailla tautia voidaan mahdollisesti hallita heidän elinikänsä ajan. Folikulaarinen lymfooma voi reagoida useita kertoja suotuisasti hoidolle.

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Härkönen ym. 2018).

4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomen Lymfoomaryhmä on julkaissut huhtikuussa 2018 päivitetyn hoitosuosituksen follikulaarisen lymfooman hoidosta. Immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa suositellaan potilaille, joilla on

- B-oireita eli lymfooman aiheuttamia yleisoireita kuten painonlaskua, kuumeilua tai yöhikoilua
- Suuri tautimassa (> 7 cm)
- Kompressio-oire tai nestekertymä keuhkopussissa tai vatsaontelossa
- Oireinen, suurentunut perna
- Luuytimessä ilmenevä tauti, joka merkittävästi häiritsee veren solujen syntyä ja kehitystä
- Nopeasti etenevä tauti
- FLIPI-pisteet ≥ 3 eli korkean riskin tauti

Ensisijaisena hoitovaihtoehtona näille potilaille suositellaan rituksimabia yhdessä bendamustiinin, CHOP:n tai CVP:n kanssa. Potilaille, jotka saavat hoitovasteen, voidaan antaa ylläpitohoitona rituksimabi-monoterapiaa kahden kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan.

Ylläpitohoitoa suositellaan kuitenkin vain rituksimabi-CHOP- tai rituksimabi-CVP-hoidon jälkeen, sillä rituksimabi-bendamustiinin jälkeisestä ylläpito-hoidon hyödyistä seurantaan verrattuna ei ole vielä tutkimusnäyttöä.

Suomen Lymfoomaryhmä (2018) toteaa, että obinututsumabia yhdessä CHOP:n tai CVP:n kanssa voidaan pitää yhtenä ensilinjan hoitovaihtoehtona hyväkuntoiselle potilaalle, jolla on keskikorkean tai korkean uusiutumISRISKIN tauti. Toksisuuden vuoksi Lymfoomaryhmä ei suosittele obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmähoitoa.

4.3. Ulkomaiset hoitosuosituKset ja selvitykset

Eurooppalaisen syöpäjärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositus follikulaarisen lymfooman hoitoon on vuodelta 2016, jolloin obinututsumabilla ei ollut vielä käyttöaihetta ensilinjan hoitoon. (Dreyling ym. 2016)

Fimean arviontikoosteessa on kuvattu HTA-arviointeja ja suosituksia obinututsumabin käytöstä kuudessa eri maassa: Tanskassa ja Skotlannissa obinututsumabia ei suositella follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitoon. Ruotsissa ja Saksassa obinututsumabia voidaan käyttää yhtenä hoitovaihtoehtona edenneen follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Norjassa käytön edellytyksenä on obinututsumabin hinnan alennus. Englannin ja Walesin alueella edellytetään hinnan alennuksen lisäksi hoidon rajaamista vain potilaille, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskikorkea tai korkea (≥ 2).

Lisätietoa näistä suosituksista Fimean arviontikoosteessa (luku 5) ja tämän muistion kohdassa 11.

5. Intervention sisällöstä

Follikulaarinen lymfooma on B-soluinen imusolmuke-syöpä, jossa luuytimen ja imusolmukkeiden normaalit B-solut korvautuvat syöpäsoluilla. Obinututsumabi on ns. toisen sukupolven (tyypin II) CD20-vasta-aine, joka kiinnittyy B-lymfosyyttien pinnalla olevaan CD20-proteiiniin. Kun obinututsumabi kiinnittyy B-lymfosyyttien CD20-proteiiniin, se käynnistää useita erilaisia mekanismeja, joiden avulla B-solut tuhoutuvat.

Obinututsumabi annostellaan laskimoon. Kerta-annos on 1 000 mg potilaan painosta riippumatta. Induktiohoito toteutetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP tai CVP) ja se kestää noin puoli vuotta. Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoidolle, hoitoa voidaan jatkaa ylläpitohoitona antamalla

pelkästään obinututsumabia kahden kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan tai kunnes tauti etenee.

6. Vaihtoehdot interventiolle

Obinututsumabin tärkein vertailuhoito on rituksimabi. Sitä käytetään samalla tavoin induktiohoitona yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP tai CVP) ja hoitovasteen saavuttaneille potilaille ylläpitohoitona. Rituksimabi on ensimmäisen sukupolven (tyypin I) CD20-vasta-aine, ja se aiheuttaa solukuolemaa hieman erilaisella mekanismilla kuin obinututsumabi.

Rituksimabi voidaan annostella laskimoon tai ihon alle. Suomalaisen käytännön mukaan ensimmäinen rituksimabi-annos annetaan laskimoon (i.v.), jolloin lääke annostellaan ihon pinta-alan mukaan, 375 mg/m^2 . Mikäli annostelussa ei ilmene ongelmia, seuraavat annokset voidaan antaa ihonalaisesti (s.c.), jolloin kerta-annos aikuispotilaille on 1 400 mg ihon pinta-alasta tai potilaan painosta riippumatta. Ihonalainen annostelu säästää sekä potilaan että henkilökunnan aikaa, mutta ihon alle injisoitava lääkemuoto on kalliimpi kuin laskimoon annosteltava.

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Folikulaarinen lymfooma todetaan Suomessa vuosittain noin 240 henkilöllä, ja siihen kuolee noin 50 henkilöä vuosittain. Osalla potilaista tauti on siinä määrin lievä, että ensilinjan hoidoksi riittää seuranta, sädehoito tai esimerkiksi rituksimabi-monoterapia. Fimean arvion mukaan noin 60 % potilaista eli noin 140 uutta potilasta vuosittain on sellaisia, jotka voisivat saada ensilinjan hoitona immunoterapian (obinututsumabi tai rituksimabi) ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Lääkevalmistajan arvion mukaan obinututsumabin käyttäjiä olisi vuosittain alle 20.

Sitä ei tiedetä tarkasti, kuinka suuri osa potilaista saa rituksimabi- tai obinututsumabi-pohjaista hoitoa. Fimea pitää todennäköisenä, että obinututsumabia saavien potilaiden osuus on pienempi kuin rituksimabia saavien potilaiden osuus. Fimean arvioinnissa esitetään erilaisia vaihtoehtoja obinututsumabi-hoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisen hoitolinjan osalta (obinututsumabia saavien osuus 0-100 % niistä potilaista, jotka saavat ensilinjan hoitona immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa).



8. Intervention vaikuttavuus

Fimean arviointi perustuu yhteen faasin III satunnaistettuun, sokkouttamattomaan GALLIUM-tutkimukseen, jossa obinututsumabia sisältävää hoitoa on verrattu rituksimabia sisältävään hoitoon. Fimean arviointiraportin mukaan GALLIUM-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttaja oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Se kuvaa taudin etenemisvapaata aikaa. Tutkimusta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointikoosteessa. Keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 1.

Kolmen vuoden arvioitu PFS-osuus oli obinututsumabi-ryhmän potilailla 80 % ja rituksimabi-ryhmän potilailla 73 %. Tämä tarkoittaa, että potilaista 80 % ja 73 % oli elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt tai uusiutunut. Toisin sanoen, vain pieni osa potilaista obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmissä oli kuollut taikka heidän tautinsa oli edennyt tai uusiutunut GALLIUM-tutkimuksen seuranta-ajan puitteissa. Seuranta-ajan mediaani oli alle 3 vuotta. Se on lyhyt aika suhteessa siihen, että follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti, ja diagnoosin saaneet potilaat elävät keskimäärin 15–20 vuotta.

GALLIUM-tutkimuksen välianalyysin (31.1.2016) perusteella, obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien välillä ei ole eroa muissa tutkituissa tulosmuuttajissa, kuten hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun. Hoitovasteen saavuttaminen induktiovaiheen lopussa oli yhtä yleistä obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien potilailla.

Alaryhmäanalyysien perusteella potilaat, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskikorkea tai korkea, hyötyvät obinututsumabi-hoidosta mahdollisesti enemmän kuin matalan riskin potilaat. Tutkimusnäyttö rajautuu hyväkuntoisiin potilaisiin (ECOG 0–1).

**Taulukko 1.** GALLIUM-tutkimuksen keskeiset tulokset (välianalyysi 31.1.2016)

	Obinututsumabi-ryhmä (n = 601)	Rituksimabi-ryhmä (n = 601)	HR (95 %:n LV)
Seuranta-ajan mediaani, kk (vaihteluväli)	34,8 (0–53,8)	34,4 (0–54,5)	-
PFS tutkijan arvion mukaan*			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n (%)	101 (16,8)	144 (24,0)	-
Arvioitu PFS-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	80,0	73,3	HR 0,66 (0,51–0,85)
PFS riippumattoman arvion (IRC) mukaan			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n (%)	93 (15,5)	125 (20,8)	-
Arvioitu PFS-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	81,9	77,9	HR 0,71 (0,54–0,93)
Hoitovaste induktiovaiheen lopussa, tutkijan arvion mukaan			
Täydellinen tai osittainen vaste, n (%)	532 (88,5)	522 (86,9)	-
Täydellinen vaste, n (%)	117 (19,5)	143 (23,8)	-
Hoitovasteen menettäneet potilaat, tutkijan arvio			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n/N (%)	88/571 (15,4)	124/567 (21,9)	HR 0,66 (0,50–0,87)
DFS tutkijan arvion mukaan potilailla, jotka saavuttivat täydellisen vasteen			
Täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n/N (%)	27/298 (9,1)	33/281 (11,7)	HR 0,81 (0,48–1,35)
EFS tutkijan arvion mukaan			
Potilaiden lukumäärä, joiden tauti eteni, uusiutui, jotka kuolivat tai aloitettiin uusi lymfoomahoito, n (%)	112 (18,6)	159 (26,5)	HR 0,65 (0,51–0,83)
Uusi lymfoomahoito			
Potilaiden lukumäärä, jotka aloittivat uuden lymfoomahoidon, n (%)	80 (13,3)	111 (18,5)	HR 0,68 (0,51–0,91)
Kokonaiselossaolo			
Potilaiden lukumäärä, jotka kuolivat, n (%)	35 (5,8)	46 (7,7)	-
Arvioitu elossaolo-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	94,0	92,1	HR 0,75 (0,49–1,17)

*ensisijainen tulosuuttuja

**tapahtumalla tarkoitetaan tässä yhteydessä taudin etenemistä, uusiutumista tai potilaan kuolemaa

DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); EFS: tapahtumavapaa elossaoloaika (event-free survival); HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että obinututsumabin vaikutus on rituksimabin vaikutusta suotuisampi); IRC: riippumaton arviointitoimikunta (independent review committee); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)



9. Intervention turvallisuus

Vakavimpia obinututsumabilla kuvatuista haittavaikutuksista ovat kuolema ja progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia. Nämä ovat harvinaisia haittavaikutuksia. Lisäksi obinututsumabin käyttöön liittyen on retrospektiivisissä kohorttitutkimuksissa kuvattu muun muassa infuusioon liittyviä reaktiota, välittömiä yliherkkyysoireyhtiä (esim. anafylaksiaa) ja viivästyneesti ilmaantuneita yliherkkyysoireyhtiä (esim. seerumitautia), tuumorilyysioireyhtymää, vaikea-asteista ja hengenvaarallista neutropeniaa, mukaan lukien kuumeista neutropeniaa ja vaikea-asteista ja hengenvaarallista trombositopeniaa, mukaan lukien akuuttia trombositopeniaa sekä progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa. (Valmisteyhteenveto).

Vakavia haittavaikutuksia on enemmän obinututsumabilla kuin rituksimabilla. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat infuusioreaktio, neutropenia ja pahoinvointi. Niitä on vähintään yhtä paljon tai hieman enemmän kuin vertailulääkettä saaneilla potilailla (taulukko 2). Tutkimusryhmien välillä on kuitenkin eroja muussa solunsalpaajahoidossa, mikä rajoittaa GALLIUM-tutkimuksen turvallisuustulosten vertailua hoitojen välillä.

**Taulukko 2.** Haittavaikutukset GALLIUM-tutkimuksessa, tilanne välianalyysiin (31.1.2016) mennessä. (EPAR 2017, Marcus ym. 2017)

	Obinutsumabi-ryhmä (n = 595)	Rituksimabi-ryhmä (n = 597)
Potilaat, joilla vähintään 1 haittavaikutus, n (%)	592 (99)	587 (98)
Kuolemaan johtanut haittavaikutus (aste 5), n (%)	24 (4)	20 (3)*
Vähintään yksi vakava (asteen 3–5) haittavaikutus, n (%)	444 (75)	405 (68)
Vähintään yksi vakava (SAE) haittavaikutus, n (%)	274 (46)	238 (40)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, aste 1–5, n (%)	564 (95)	547 (92)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, joka johti keskeytykseen, n (%)	75 (13)	65 (11)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, joka johti annoksen pienentämiseen, n (%)	103 (17)	89 (15)
Yleisimmät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 20 %:lla potilaista jommassakummassa ryhmässä, n (%)		
Infuusioon liittyvä reaktio	351 (59)	292 (49)
Neutropenia	289 (49)	260 (44)
Pahoinvointi	279 (47)	278 (47)
Uupumus (fatigue)	214 (36)	218 (37)
Ummetus	210 (35)	188 (31)
Kuume (pyrexia)	164 (28)	127 (21)
Ripuli	160 (27)	131 (22)
Yskä	152 (26)	144 (24)
Oksentelu	139 (23)	122 (20)
Päänsärky	122 (21)	101 (17)
Vakavat (asteen 3–5) haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista jommassa kummassa ryhmässä, n (%)		
Neutropenia	261 (44)	226 (38)
Leukopenia	51 (9)	50 (8)
Kuumeinen neutropenia	41 (7)	29 (5)
Infuusioon liittyvä reaktio	40 (7)	22 (4)
Trombosytopenia	36 (6)	16 (3)
Pneumonia	29 (5)	26 (4)

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

*Näiden lisäksi rituksimabi-ryhmässä kuoli 4 potilasta. Kyseisiä kuolemia ei luokiteltu haittavaikutukseksi, koska niiden ei katsottu liittyvän ajallisesti lääkehoitoon ("temporally unrelated to the use of an investigational medicinal product").

Haittavaikutuksia on kuvattu tarkemmin obinutsumabin valmisteyhteenvedossa (valmisteyhteenvedo).

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Ensilinjan obinututsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 73 000 euroa ja rituksimabi-hoidon (biosimilaari) 40 600 euroa, eli obinututsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat 32 400 euroa verottomilla tukkumyyntihinnoilla. Fimean arvion mukaan noin 140 potilasta aloittaisi Suomessa vuosittain follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidon immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoidolla. Jos kaikki potilaat saisivat obinututsumabia sisältävän ensilinjan hoidon, vuosittainen budjettivaikutus olisi keskimäärin 4,5 miljoonaa euroa verrattuna tilanteeseen, jossa kaikki potilaat saavat rituksimabia sisältävän hoidon. Todellisuudessa budjettivaikutus on kuitenkin pienempi riippuen siitä, miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.

Kustannusten arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti toisen ja myöhempien hoitolinjojen osalta. Hoitovaihtoehtojen valintaan vaikuttaa esimerkiksi ensilinjassa annettu hoito sekä se, kuinka pian edellisen hoidon päättymisen jälkeen tauti uusiutuu.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean arviointikooste perustuu julkisesti saatavilla olevaan tietoon, eikä siinä esitetä kustannusvaikuttavuuslaskelmia. Koosteen luvussa 5 referoidaan muissa maissa tehtyjä HTA-arviointeja sekä tuloksia ja linjauksia obinututsumabin käytöstä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitona. HTA-arvioinneissa käytetyt menetelmät, päätöksenteon kriteerit ja lähestymistavat sekä arviointitiedon hyödyntäminen lääkkeiden hankinnassa tai hintaneuvotteluissa vaihtelee suuresti eri maiden välillä. Siksi toisen maan linjauksia tai päätöksiä ei voida suoraan soveltaa Suomeen.

Esimerkiksi Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen (NICE) mukaan obinututsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 34 000 euroa (30,000 £)/QALY verrattuna rituksimabi-pohjaiseen hoitoon, kun arviointi tehdään alennetulla hinnalla. Skotlannin lääkeviranomaisen (SMC) perusanalyysissä, jossa hinannalennusta ei huomioitu, ICER oli noin 54 000 euroa (47 500 £)/QALY. Ruotsissa TLV:n arvion mukaan, ICER oli noin 58 000 euroa (600 000 kruunua)/QALY.

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

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

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

Edelleen jatkuvan tutkimuksen välianalyysin perusteella obinututsumabi-lääkkeen saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä eli taudin etenemismatkaa (PFS) näyttäisi olevan jonkin verran pidempi kuin vertailulääkkeellä. Obinututsumabilla ja saman sairauden vertailulääkkeellä ei näyttäisi olevan eroa hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun kolmen vuoden seurannassa. Obinututsumabin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tutkimustietoa. Follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti, ja diagnoosin saaneet potilaat elävät keskimäärin 15–20 vuotta, joten tieto lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksista olisi tärkeä. Obinututsumabin kustannukset ovat vertailulääkettä huomattavasti korkeammat.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Follikulaarinen lymfooma on yleensä hitaasti etenevä sairaus ja sen ennuste on hyvä moniin muihin syöpiin verrattuna. Vaikka nuoremmilla potilailla sairaus voi lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa, iäkkäillä potilailla tautia voidaan mahdollisesti hallita heidän elinikäänsä ajan, jolloin se ei vaikuta odotettavissa olevaan elinikään. Yleisimpiä ja erityisesti yleisimpiä vakavia (haitta-aste 3-5) haittavaikutuksia obinututsumabilla on yhtä paljon tai enemmän kuin saman sairauden vertailulääkkeellä. Obinututsumabin haittavaikutuksille altistuminen on merkittävä riski ottaen huomioon sen mahdollisuus vaikuttaa sairauden etenemiseen.

13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveydenhuoltolain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen.

Vaikka päätös palveluvalikoimasta poikkeamisesta tehdään kunkin potilaan kohdalla yksilöllisen arvion perusteella, on etenkin uuden menetelmän kohdalla huomioitava, että yksittäisellä lääkäriellä ei käytännössä voi olla käytettävissään muunlaista tutkimustietoa kuin myyntilupaviranomaisilla ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivilla tahoilla. Tästä seuraa, että kynnys poiketa palveluvalikoimasta muodostuu väistämättä korkeaksi ja että päätökset tulee perustella huolellisesti ja perustaa lääketieteelliseen tietoon.

14. Johtopäätökset

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

Terveysongelman merkittävyys

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

Folikulaarinen lymfooma on vakava sairaus ja sen hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

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

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



Folikulaarinen lymfooma on vakava, mutta yleensä hitaasti etenevä, ja diagnoosin saaneet potilaat elävät keskimäärin 15–20 vuotta. Obinututsumabi-lääkkeen saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä eli taudin etenemisivapaa-aika (PFS) näyttäisi olevan jonkin verran pidempi kuin vertailulääkkeellä. Obinututsumabi-lääkkeen ja sen vertailulääkkeen välillä ei ole todettu eroa hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun. Obinututsumabin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tutkimustietoa. Yleisimpiä haittavaikutuksia ja erityisesti yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia obinututsumabilla on yhtä paljon tai enemmän kuin saman sairauden vertailulääkkeellä.

Kun otetaan huomioon se, että folikulaarinen lymfooma etenee hitaasti, se, ettei obinututsumabi-lääke paranna elämän laatua tai pidennä elossaoloaika, vaan ainoastaan pidentää tautivapaata aikaa jonkin verran vertailulääkkeeseen verrattuna, se, että obinututsumabiin liittyy vähintään yhtä paljon haittavaikutuksia kuin vertailulääkkeeseen ja se, ettei sen pitkäaikaisvaikutuksista ole tietoa, Palko ei pidä obinututsumabi-lääkkeen käyttöä terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentissa tarkoitettulla tavalla lääketieteellisesti perusteltuna.

Lisäksi Palko katsoo edellä todetuilla perusteilla, että obinututsumabi-lääkkeen käyttöön sisältyy saavutettavan terveyshyödyn kannalta kohtuuttoman suuri riski potilaan hengelle tai terveydelle ja että sen aiheuttamat kustannukset ovat kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden tilanteessa, jossa sen vaikuttavuus on vähäinen. Näin ollen myös terveydenhuoltolain 7a §:n 2 momentti puoltaa lääkkeen rajaamista palveluvalikoiman ulkopuolelle folikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

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

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



Suhteessa vertailuvalmisteseen lääkkeen hoidolliset vaikutukset ovat vaatimattomat ja haittavaikutuksien riski korkeampi ja lääkkeen kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat. Tällöin menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisten voimavarojen kannalta obinutsumabin käyttöä ei voida pitää perusteltuna.

15. Suosituslause

Palko katsoo, että obinutsumabi ei kuulu follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa kansalliseen palveluvalikoimaan.

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiyli lääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

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

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut Taina Mäntyranta.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Kesäkuu 2018: Suositustyön aloitus

Heinäkuu 2018 Fimea julkaisee arviointikoosteen

Lokakuu 2018 Palkon suositustyön aloitus

4.9.2018 Palkon kokous: suositus- ja muistioloennokset hyväksyttiin lähetettäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palveluun pienin tarkennuksin

14.11.2018- 2.12.2018 otakantaa.fi –palvelu

18.12.2018 Lopullinen hyväksyminen

Suositusluonnosten kommentointi

Ota kantaa -palvelu oli auki suositusluonnoksen kommentteja varten 14.11.2018- 2.12.2018. Sen kautta yksi vastaaja (lääkevalmistaja) antoi



kommentteja. Suomen lymfoomaryhmältä tuli sähköpostitse viesti, jonka mukaan se tukee PALKO:n poisrajaavaa kantaa obinututsumabin käytöstä follikullaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

Lääkevalmistaja viittasi kommentteissaan EU:n tieteellisen ihmislääkekomitean EMAn CHMP myyntilupa-arvioon, Suomen Lymfoomaryhmän nykysuositukseen sekä Fimean arviointikoosteeseen lähettämiinsä kommentteihin, ja esitti toivomuksen, että PALKO valmiissa suosituksessaan päätyisi kokonaan poissulkevan suosituksen sijasta tietylle korkean riskin potilasjoukolle rajaavaan, hinnanalennukselle ehdolliseen suositukseen, kun otetaan huomioon selvä lääketieteellinen tarve, EU-tasolla positiiviseksi tunnustettu hyöty-riskisuhde sekä kertaluoteisen hoidon kohtuullinen kokonaisbudjettivaikutus.

Liite 2. Lähteet

EPAR 2017. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Gazyvaro, International non-proprietary name: obinutuzumab. Procedure No. EMEA/H/C/002799/0000. EMA/538285/2017. First published 29.11.2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002799/WC500239523.pdf

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guide-lines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90. <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>

Härkönen U, Heiskanen J, Hyvärinen A, Oravilahti T. Obinutuzumabi follikuläärisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2018. 37 s. ISBN 978-952-5624-978-952-5624-91-5. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1156020/KAI+11-2018+Obinutuzumabi+follikulaarisen+lymfooman+ensilinjan+hoidossa/e8921de6-e4bc-c790-3b0d-9a6c2bdf4f86>

Marcus R, Davies A, Ando K ym. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614598>

Suomen Lymfoomaryhmä: Follikuläärisen lymfooman hoitosuositus, versio IV, 2017. Päivitys IV, 19.1.2018, Ideariihen kokous, Helsinki. https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/288/809206b/lymfoo_2f538b4_Follikuläärisen_lymfooman_hoitosuositus_2018.pdf

Valmisteyhteenveto, obinutuzumabi (Gazyvaro®). First published 20.8.2014, last updated 19.1.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf