



18.12.2018

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 16/
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika tiistai 18.12.2018 klo 12.11 – 15.45

Paikka Kh. Jukola, Meritullinkatu 1 (4. krs), STM/Helsinki

Osallistujat x Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, STM

Jäsenet

x Kirsi Varhila, varapj, STM, (§§ 1-3)
x Pekka Rissanen, varapj, THL
- Ilona Autti-Rämö, STM x Tanja Laukkala, Kela
x Juha Koivisto, THL, etänä
x Risto Heikkinen, Valvira
- Päivi Koivuranta, Kuntaliitto
x Vesa Kiviniemi, Fimea, (§§ 1-8)
- Taina Remes-Lyly, Apollonia

x Miia Turpeinen, PSSHP, (§§ 1-8)
- Pekka Mäntyselkä, Itä-Suomen yo.
x Kari-Matti Hiltunen, TAYS
x Katri Vehviläinen-Julkunen,
Itä-Suomen yo.
x Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yo.

x Sirkku Pikkujäämsä, POP-maakunta,
(§§ 2.2-10)
x Jarmo Koski, Essote

Varajäsenet

x Liisa Siika-aho, STM, (§§ 4-10)
- Marja Blom, Helsingin yo.

- Pia Maria Jonsson, THL
- Tarja Holli, Valvira
- Tuula Kock, Kuntaliitto
- Mika Kastarinen, PSSHP
x Olli-Pekka Lappalainen, Oulun
yo.

- Petri Bono, HUS
x Sari Mäkinen, PSHP, (etänä)
x Ilkka Kantola, VSSHP
x Minna Kaila, Helsingin yo., (etänä)

- Samuli Saarni, Fraxinus
Consulting
- Leena Turpeinen, Helsingin
kaupunki
x Matias Lahti, Jämsän kaupunki,
(etänä)

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteer
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija
x Sini Tuovinen, tekninen sihteer

Asiantuntijat

x Marjukka Mäkelä
- Lauri Pelkonen
- Jorma Komulainen
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara

Kutsuttu asiantuntija

x Taina Mäntyranta, STM (§§ 1-5)



1 Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja

Puheenjohtaja avasi kokouksen klo 12.11.

Todettiin osallistujat ja päätösvaltaisuus.

Todettiin pääsihteerin vaihdoksesta johtuvat muutokset. Ilona Autti-Rämö osallistuu kokouksiin pääsihteerin ominaisuudessa. Tanja Laukkala toimii Kelan edustajana, kunnes uusi jäsen Autti-Rämön tilalle on nimitetty.

Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja (liite 1).

2 Lääkejaosto, *Reima Palonen*

Vesa Kiviniemi poistui esteellisenä kohdan 2 käsittelyn ajaksi.

Lääkejaostolla on tällä hetkellä käsittelyssä kolme lääkeasiaa, joista yksi on tarkoitus hyväksyä lopullisesti ja kahta ehdotetaan julkaistavaksi Otakantaa.fi – palvelussa kommentoitavaksi.

2.1 Obinututsumabi follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa (liitteet 2.1.a.-b)

Obinututsumabi -lääkettä koskeva suositus oli Otakantaa.fi -palvelussa 2.12.2018 saakka kommenteilla. Obinututsumabi ei Palkon suosituksen mukaan kuuluisi kansalliseen palveluvalikoimaan.

Keskusteltiin suosituksen ja perustelumuiiston sisällöstä. Perustelumuiiston kustannuksia koskevan kappaleen otsikosta poistettiin sana *budjettivaikutus* teknisenä seikkana, koska suosituksessa ei asiasta puhuta. Kohta lisänäytön keräämisestä poistettiin muistiosta ja suosituksesta, koska se olisi ristiriidassa suosituksen lopputuloksen kanssa.

Päätös: Hyväksyttiin lopullinen suositus ja sen perustelumuiستio julkaistavaksi edellä todetuin muutoksin.

2.2 Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa (liitteet 2.2.a-b)

Esiteltiin pertutsumabi-lääkkeen käyttöä varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa koskevan suosituksen taustat. Suositusta koskeva potilastapaaminen pidettiin 17.12.2018 Europa Donna Finland -potilasjärjestön kanssa.

Keskusteltiin suosituksen ja sen perustelumuiiston sisällöstä. Lisätään kooste tapaamisesta potilasjärjestön kanssa eettisyyttä käsittelevään kohtaan perustelumuiستiota. Lisätään perustelumuiستioon suora linkki Fimean arviointikoosteeseen.

Päätös: Hyväksyttiin suositus- ja perustelumuiستioluonnokset julkaistavaksi Otakantaa.fi-palvelussa edellä todetuin muutoksin.



2.3 Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (liitteet 2.3.a-d)

Esiteltiin atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa koskevien suosituluonnosten taustat.

Keskusteltiin suosituksista ja niiden perustelumuistiosta. Lisätään tarkennus 1. ja 2. tai myöhemmän linjan hoidon merkityksestä ymmärrettävyyden parantamiseksi. Korostetaan hoidon lopettamista silloin kun sille ei ole enää edellytyksiä. Korjataan suosituksen muotoilua hinnanalennuksen ehdollisuuden osalta.

Päätös: Hyväksyttiin suositus- ja perustelumuistioluonnokset julkaistavaksi Otakantaa.fi-palvelussa edellä todetuin muutoksin.

3 Seksuaaliterveyden jaosto, *Ilona Autti-Rämö*

Ilona Autti-Rämö esitteli jaoston tilannekatsauksen. Jaoston kokoontui viimeksi 17.12.2018.

Jaoston työtä varten hankitaan kirjallisuuskatsaus lääketieteellisistä hoitomenetelmistä sekä laaja eettis-juridinen arvio.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

4 Miepä-jaosto, *Sari Koskinen*

Sari Koskinen esitteli tilannekatsauksen Miepä-jaostosta. Todettiin, että psykoterapioita koskeva suositus julkaistiin 23.11.2018.

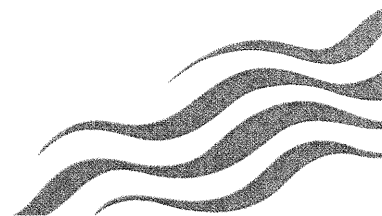
Jaosto on valmistellut seuraavaan suositusaiheeseen, riippuvuuksien hoitoon, liittyvän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen hankintaa. Tarjouspyyntö toimitettiin kohdennetulla tarjouspyyntömenettelyllä sellaisille tahoille, joilla tiedettiin olevan osaamista aiheeseen liittyvän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tekemiseen. Ainoa tarjous saatiin Duodecimilta ja, koska se täytti asetetut kriteerit, se hyväksyttiin. Katsaus valmistuu maaliskuun 2019 loppuun mennessä.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

5 Elintapa ja omahoito -jaosto, *Sari Koskinen*

Sari Koskinen esitteli tilannekatsauksen. Tarjouspyynnöt kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventiosta tehtävään systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen on tarkoitus laittaa liikkeelle alkuvuodesta. Jaosto kokoontuu seuraavan kerran tammikuussa 2019.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.



6 Seulonta-jaoston perustaminen ja jäsenten nimittäminen (liite 6.), *Ilona Autti-Rämö*

Seulontajaoston tehtävänä on arvioida vaikean kombinoitun immuunivajeen (SCID) seulontaohjelmaa. Seulontaan käytettäisiin vastasyntyneiltä aineenvaihduntatautien seulontaa varten jo otettavaa verinäytettä. Seulonta mahdollistaisi sairauden tunnistamisen jo ennen oireiden ilmaantumista.

Todettiin, että neuvoston edellisessä kokouksessa päätettiin alustavasti jaoston perustamisesta. Keskusteltiin jaoston kokoonpanosta ja suositusaiheesta. Lisättiin jaoston nimeen tarkennuksena pääte ”SCID” ja todettiin perustettavan jaoston olevan tällä hetkellä vain tätä aihetta varten. Jos tulevaisuudessa on tarvetta ottaa työn alle muita seulontoja, katsotaan jaoston jäsenien kokoonpano uudelleen uuden aiheen mukaan. Valittiin jaoston puheenjohtajaksi Minna Kaila, joka näin ollen valitaan myös puheenjohtajien jaoston jäseneksi. Muut jäsenet ilmenevät liitteestä 6.

Päätös: Hyväksyttiin seulontajaoston perustaminen 30.6.2020 päättyvän toimikauden loppuun ja jaoston kokoonpano.

7 Tules-jaosto, *Reima Palonen*

7.1 Uusi puheenjohtaja

Kari-Matti Hiltunen poistui esteellisenä asian käsittelyn ajaksi.

Todettiin, että Ilona Autti-Rämön siirryttyä Palkon pääsihteeriksi, on Tules-jaostolle nimitettävä uusi puheenjohtaja. Asetuksen mukaan jaoston puheenjohtajan tulee olla neuvoston jäsen tai varajäsen. Kari-Matti Hiltunen on antanut suostumuksensa tehtävään.

Päätös: Hyväksyttiin Kari-Matti Hiltusen nimitys Tules-jaoston puheenjohtajaksi 30.6.2020 päättyvän toimikauden loppuun.

7.2 Selkäkirurgiaa koskeva suosituskokonaisuus (liite 7.2.)

Reima Palonen esitteli suosituskokonaisuuden taustat. Todettiin aiheen olevan laaja, mistä johtuen kokonaisuus olisi parempi julkaista osissa. Alustavasti suosituksia olisi kolme kappaletta, mutta tarvetta lisäsuosituksille voidaan tarkastella vielä myöhemmin.

Ehdotettiin neuvoston päättävän, että suosituskokonaisuus käsitellään osissa, joista ensimmäisenä aloitetaan lanneselän välilevyn pullistuman kirurgisesta hoidosta. Seuraavat aiheet tuodaan neuvoston käsittelyyn erikseen hyväksyttäväksi.

Todettiin ensimmäisen suosituksen tilannekatsaus, joka on osin muuttunut liitteessä 7.2 todetusta. Kirjallisuuskatsausta koskevaan tarjouspyyntöön on saatu kaksi tarjousta, joita Tules-jaosto käsitteli kokouksessaan 14.12.2018 anonyymisoituina ja ilman tietoa tarjousten euromääristä. Todettiin, että tarjoukset



ovat hyvin eri laajuiset eikä kumpikaan vastaa tarjouspyynnössä kuvattua tehtävää. Sihteeristö selvittää etenemismahdollisuuksia ottaen huomioon myös hankintalainsäädännön vaatimukset.

On mahdollista, että suunniteltua aikataulua ei pystytä noudattamaan eli suosituksen lopullinen hyväksyntä siirtyisi kesän jälkeen. Seuraavan suosituksen valmistelu käynnistetään jo keväällä niin, että jaosto voi aloittaa sen käsittelyn heti ensimmäisen suosituksen valmistuttua. Tavoite on, että kaikki kolme suositusta saataisiin julkaistua toimikauden loppuun eli vuoden 2020 kesään mennessä.

Päätös: Hyväksyttiin, että selkäkirurgiaa koskeva suosituskokonaisuus valmistellaan ja julkaistaan osissa. Merkittiin tiedoksi lanneselän välilevypullistuman kirurgista hoitoa koskevan suosituksen valmistelun tilanne.

8 Puheenjohtajien jaosto, *Reima Palonen*

Esiteltiin yhteenveto 18.12.2018 aamupäivällä pidetystä kokouksesta. Todettiin, että puheenjohtajien jaosto on päättänyt, että se pyrkii jatkossa kokoontumaan aina neuvoston kokousten yhteydessä.

Puheenjohtajien jaosto keskusteli kokouksessaan mm. seuraavista teemoista:

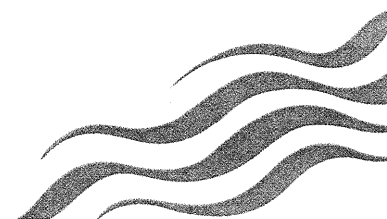
- Palkon käsikirjan valmistelun jatkaminen
 - ratkaisuperiaatteiden päivitys
 - uuden ja vanhan menetelmän arviointi erilaista
 - potilastapaamisten asema
- Perustelumistion rakenne
 - eriyttäminen aiheittain
 - suurelle yleisölle suunnattu tiivistelmä?
- Suositusten vaikuttavuuden mittaaminen
- Kansalaiskeskustelun virittäminen priorisoinnista
- Mahdolliset säädösmuutokset seuraavalla hallituskaudella
 - Palkon rooli sote-ohjauksessa

Päätös: Merkittiin keskustelun jälkeen tiedoksi.

9 Saatekeskustelu Palkon loppukauden toimintasuunnitelmasta, *Iiona Autti-Rämö*

Iiona Autti-Rämö esitteli ajatuksia Palkon jäljellä olevan toimikauden tavoitteista. Keskusteltiin alustavasti myös vuoden 2019 toiminnasta.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.



10 Muut asiat

10.1. Palkon ja jaostojen jäsenten ja asiantuntijoiden Tiimeri-oikeudet, *Sari Koskinen*

Keskusteltiin siitä, millaiset käyttöoikeudet Palkon ja sen jaostojen asiakirjoihin olisivat tarkoituksenmukaisia Palkon sähköisessä työtilassa. Sovittiin, että Palkon jäsenillä ja varajäsenillä sekä asiantuntijoilla on pääsy kaikkien jaostojen kansioihin. Jaostojen jäsenillä on pääsy oman jaostonsa asiakirjoihin. Koska jaostojen puheenjohtajat ovat myös Palkon jäseniä, pääsevät he kaikkiin asiakirjoihin, mikä on tärkeää tiedonkulun varmistamiseksi.

10.2. Julkaistut suositukset, *Ilona Autti-Rämö*

Edellisen kokouksen jälkeen on julkaistu seuraavat suositukset:

- psykoterapiat ja muut psykososiaaliset hoito- ja kuntoutusmenetelmät mielen-terveys- ja päihdehäiriöiden hoidossa
- biopsykosiaalinen kuntoutus pitkittyvässä tai toistuvassa selkävauriossa
- benralitsumabi erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoidossa
- mepolitsumabi erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoidossa
- reslitsumabi erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoidossa
- atetsolitsumabi levinneen virtsarakkosyövän hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa
- nivolumabi levinneen virtsarakkosyövän hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa
- pembrolitsumabi levinneen virtsarakkosyövän hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa

10.3. Valmisteilla olevien suositusten aikataulutus, *Ilona Autti-Rämö* (liite 10.3.a)

Ilona Autti-Rämö esitti alustavan aikataulun, vuonna 2019 tavoitteena vähintään 12 suosituksen julkaiseminen.

10.4. Palkon kevään kokousaikataulu, *Ilona Autti-Rämö*

- 5.2. klo 12-16
- 13.3. klo 12-16
- 9.4. klo 12-16
- 14.5. klo 9-13
- 12.6. kesäseminaari klo 9-12 ja neuvoston kokous klo 12-16



10.5. Sivutoimiset sihteerit vuonna 2019, *Ilona Autti-Rämö*

Palko on esittänyt ministeriölle kahden osa-aikaisen sihteerin palkkaamista vuodelle 2019.

11 Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.45.

Puheenjohtaja



Päivi Sillanaukee

Pääsihteeri




Ilona Autti-Rämö

Erityisasiantuntija



Sari Koskinen

Erityisasiantuntija



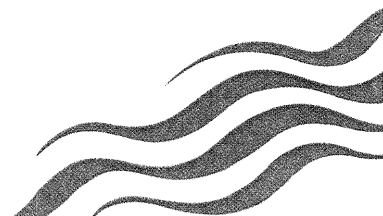
Reima Palonen

LIITTEET

- Liite 1. 1.11.2018 kokouksen pöytäkirja
- Liite 2.1.a. Suositus obinutsumabi follikulaarinen lymfooma
- Liite 2.1.b. Perustelumuistio obinutsumabi follikulaarinen lymfooma
- Liite 2.2.a. Suositus pertutsumabi rintasyövässä
- Liite 2.2.b. Perustelumuistio pertutsumabi rintasyövässä
- Liite 2.3.a. Suositus atetsolitsumabista keuhkosityövän hoidossa
- Liite 2.3.b. Suositus nivolumabista keuhkosityövän hoidossa
- Liite 2.3.c. Suositus pembrolitsumabista keuhkosityövän hoidossa
- Liite 2.3.d. Perustelumuistio keuhkosityöpä
- Liite 6. Seulontajaoston perustaminen ja jäsenten nimittäminen
- Liite 7.2. Selkäkirurgiaa koskeva suosituskokonaisuus
- Liite 10.3. Suosituskäsittelyjen työsuunnitelma

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö





1.11.2018

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 15
/TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika torstai 1.11.2018 klo 9.14–14.03
Paikka Kh. Kruunu, Kirkkokatu 12, (SM), Helsinki
Osallistujat - Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, STM

Jäsenet

x Kirsi Varhila, varapj, STM, (pj. §§ 6-13)
x Iiona Autti-Rämö, varapj, Kela
x Pekka Rissanen, vpj, THL (pj. §§1-5)
x Juha Koivisto, THL
x Risto Heikkinen, Valvira
x Päivi Koivuranta, Kuntaliitto
x Vesa Kiviniemi, Fimea (etänä)
- Taina Remes-Lyly, Apollonia

x Miia Turpeinen, PPSHP (§§ 3.1-13)
x Pekka Mäntyselkä, Itä-Suomen yo.
x Kari-Matti Hiltunen, TAYS
- Katri Vehviläinen-Julkunen,
Itä-Suomen yo.
x Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yo.

x Sirkku Pikkujämsä, POP-maakunta

x Jarmo Koski, Essote

Pysyvä sihteeristö

x Taina Mäntyranta, pääsihteer
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
- Sari Koskinen, erityisasiantuntija
x Sini Tuovinen, tekninen sihteer

Asiantuntijat

x Marjukka Mäkelä
- Lauri Pelkonen
- Jorma Komulainen
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara

Varajäsenet

x Liisa Siika-aho, STM (§§1-6)
x Tanja Laukkala, Kela
- Marja Blom, Helsingin yo.
- Pia Maria Jonsson, THL
- Tarja Holli, Valvira
- Tuula Kock, Kuntaliitto
- Mika Kastarinen, PSSHP
- Olli-Pekka Lappalainen, Oulun
yo.
- Petri Bono, HUS
- Sari Mäkinen, PSHP
x Ilkka Kantola, VSSHP (etänä)
x Minna Kaila, Helsingin yo.

x Samuli Saarni, Fraxinus
Consulting, (§§1-5)
- Leena Turpeinen, Helsingin
kaupunki
x Matias Lahti, Jämsän kaupunki,
(etänä)



1 Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisten kokouksien pöytäkirjat

Puheenjohtaja avasi kokouksen klo 9.14.

Todettiin, että sosiaali- ja terveysministeriö on määrännyt terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annetun valtioneuvoston asetuksen 3 §:n nojalla neuvoston varsinaisen jäsenen, arviointijohtaja Pekka Rissanen terveyden- ja hyvinvoinnin laitoksesta neuvoston varapuheenjohtajaksi kuluvaan toimikauteen loppuun eli 30.6.2020 saakka.

Todettiin, että Ilona Autti-Rämö on nimitetty terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston pääsihteeriksi 1.12.2018 alkaen.

Todettiin osallistujat ja päätösvaltaisuus. Pidettiin esittelykierrös.

Merkittiin tiedoksi edellisten kokouksien 4.9. ja sähköpostikokouksen 3.-9.10. pöytäkirjat (liite 1.a. ja 1.b.)

2 Suositusvalmistelun tilannekatsaus (liite 2.), *Taina Mäntyranta*

Esiteltiin tilannekatsaus. Todettiin, että vuoden 2018 aikana julkaistaan suunnitelman mukaisesti noin 10 suositusta.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

3 Miepä-jaosto, *Taina Mäntyranta*

3.1) Psykoterapiat ja muut psykososiaaliset hoito- ja kuntoutusmenetelmät mielenterveys- ja päihdehäiriöiden hoidossa (liitteet 3.1.a ja 3.1.b)

Keskusteltiin suosituksen ja perustelumuiiston sisällöstä. Perustelumuiistioon lisättiin lisänäytön keräämisestä kertovaan kohtaan maininta kansallisen rekisterin tarpeesta sekä johtopäätös, eettisyys ja taloudellisuus -osioihin tarkennus kustannussäästöistä.

Päätös: Hyväksyttiin suositus ja sen perustelumuiistio julkaistavaksi edellä todetuina muutoksina.

3.2) Intensiivisen hoidon ja kuntoutuksen menetelmät riippuvuuksien hoidossa

Esiteltiin tilannekatsaus. Erityisesti suosituksen rajausta on pohdittu eri näkökulmista. Myös PICO-asetelman määrittäminen kirjallisuuskatsausta varten on aloitettu. Erityistä huomiota kaipaa terveydenhuollon ja sosiaalihuollon rajanveto, koska Palkolla on toimivalta ainoastaan terveydenhuollon osalta. Keskusteltiin suositusvalmistelun haasteista.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.



4 Tules-jaosto, *Reima Palonen ja Ilona Autti-Rämö*

4.1.) Biopsykosiaalinen kuntoutus pitkittyvässä tai toistuvassa selkäkivussa (liitteet 4.1.a, 4.1.b ja 4.1.c.)

Esiteltiin yhteenveto Otakantaa-palvelussa saaduista 17 kommentista ja niiden perusteella suositukseen ja perustelumuiistioon tehdyistä muutoksista.

Neuvosto päätti keskustelun jälkeen, että suositukseen lisätään tarkennus, että kuuden viikon aika lasketaan oireiden alkamisesta. Myös suosituksesta viestitettäessä on painotettava tätä tarkennusta.

Lisäksi perustelumuiistioon lisättiin turvallisuus-kohtaan maininta lääkkeisiin (erityisesti opiaatit ja bentsodiatsepiini) liittyvien haittojen vähenemisestä, kun kroonisen kivun esiintyvyys vähenee.

Päätös: Hyväksyttiin suositus ja sen perustelumuiistio julkaistavaksi edellä todetuin muutoksin.

4.2.) Leikkaus selkäkivun hoidossa (työnimi)

Esiteltiin tilannekatsaus. Ensimmäistä suositusta varten hankittava kirjallisuuskatsauksen hankinta on valmisteilla. Jaoston täydentäminen tämän suosituksen valmistelun johdosta käsitellään asiakohdassa 11.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

5 Seksuaaliterveyden jaosto, *Taina Mäntyranta ja Samuli Saarni* (liite 5.b.)

Jaosto on aloittanut suositusvalmistelun työnimellä ”Lääketieteelliset hoitomenetelmät sukupuolen variaatioihin liittyvän sukupuolidysforian hoidossa”. Esiteltiin suositusvalmistelun tilanne ja alustava suunnitelma kirjallisuuskatsauksen hankinnasta.

Keskusteltiin suositustyön rajauksista ja ongelmista. Sihteeristö toivoi erityisesti neuvoston linjausta siitä, hankitaanko kirjallisuuskatsauksen lisäksi valmistelun tueksi selvitys laajasta eettisestä tarkastelusta.

Samuli Saarni esitteli eettisen tarkastelun taustoja ja mahdollisuuksia. Saarni poistui valmistelun jatkon linjauksen ajaksi.

Päätös: Hyväksyttiin hankintojen tekeminen laajemmasta eettisestä tarkastelusta sekä kirjallisuuskatsauksesta suositusvalmistelun tueksi.

Varapuheenjohtaja Pekka Rissanen siirsi puheenjohtajuuden varapuheenjohtaja Kirsi Varhilalle asiakohdan 5. jälkeen.



6 Sote-uudistuksen tilannekatsaus, *Kirsi Varhila*

Esiteltiin tilannekatsaus.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

7 Lääkejaosto, tilannekatsaus: suositusvalmistelu ja sihteeristön täydentäminen, *Taina Mäntyranta*

Esiteltiin tilannekatsaus. Kuusi suositusta on hyväksytty edellisessä kokouksessa ja ne pyritään julkaisemaan marraskuussa. Neljä suositusluonnosta on tarkoitus julkaista Otakantaa-palvelussa kommentoitavaksi vielä tämän vuoden aikana. Vuonna 2019 on tiedossa mm. CART-T -lääkeryhmän suositusvalmistelu.

Lääketieteen tohtori, syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup aloittaa työskentelyn osa-aikaisena sihteerinä lääkejaoston apuna lääkesuosittelun valmistelussa.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

8 Elintapa ja omahoito -jaosto, *Taina Mäntyranta*

8.1.) Tupakka- ja nikotiinipolitiikan kehittäminen. Työryhmän toimenpide-ehdotukset.

Sosiaali- ja terveysministeriö on pyytänyt Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston (Palko) lausuntoa Tupakka- ja nikotiinipolitiikan kehittämistyöryhmän mietinnöstä ja toimenpide-ehdotuksista. Lausuntoa on valmistelu Elintapa- ja omahoitojaostossa (liite 8.1.).

Tupakka- ja nikotiinipolitiikan kehittämistyöryhmän mietintö on nähtävissä valtioneuvoston julkaisuarkistossa

<http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/160888>

Päätös: Hyväksyttiin lausunto.

8.2.) Elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmät terveysriskien ennaltaehkäisyssä ja hoidossa

Esiteltiin tilannekatsaus. Jaosto on tarkentanut suunnitelmaa kirjallisuuskatsauksen tekemisestä. Katsaus suunnitellaan tehtäväksi kaksivaiheisesti niin, että tarkempi PICO-määrittely tehdään vasta ensimmäisen vaiheen hakutulosten perusteella.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

9 Aihe-ehdotus: Vaikean kombinoitun immuunipuutoksen (SCID) seulonta vastasyntyneiden kantapäaverinäyttestä, *Taina Mäntyranta* (liite 9.)

Palko on saanut Ehdota aihetta -palvelun kautta ehdotuksen suosituksen laatimisesta seulonnasta: Vaikean kombinoitun immuunipuutoksen (SCID) seulonta vastasyntyneiden kantapäaverinäyttestä.



Päätös: Hyväksyttiin ehdotus suositusvalmistelun aloittamisesta. Joulukuun neuvoston kokoukseen tuodaan esitys jaoston puheenjohtajasta, jäsenistä ja työsuunnitelmasta.

10 Lausunto korkeimmalle hallinto-oikeudelle, *Reima Palonen*

Ilona Autti-Rämö ja Tanja Laukkala poistuivat esteellisinä asian käsittelyn ajaksi.

Esiteltiin lausunto KHOn lausuntopyyntöön koskien asiaa, jossa Kela ei ole myöntänyt henkilölle ennakkolupaa hakeutua ulkomaille lihavuusleikkaukseen, koska yksilölliset riskit on ikä huomioiden katsottu liian suuriksi.

Palko totesi, että lihavuusleikkaus kyseessä olevalla menetelmällä kuuluu aikuisten lihavuutta koskevan käypä hoito –suosituksen perusteella arvioituna palveluvalikoimaan silloin, kun asianmukainen konservatiivinen hoito ei ole tuottanut riittävää tulosta.

Palko totesi yksittäistä henkilöä koskevan asian osalta, ettei lausuntoasiassa ollut kysymys palveluvalikoiman määrittämisestä eikä lausunnon antamisesta sen soveltamisesta, vaan yksittäisen potilaan kohdalla tehtävästä yksilöllisestä lääketieteellisestä arviosta leikkauksen hyödyistä ja riskeistä. Palko katsoi, ettei se ollut toimivaltainen antamaan lausuntoa tästä kysymyksestä.

Lisäksi Palko käsitteli lausunnossaan yleisellä tasolla kalenteri-ian merkitystä palveluvalikoiman määrittelyssä ja yksittäistä potilasta koskevissa hoitopäätöksissä.

Päätös: Hyväksyttiin lausunto.

11 Jaostojen täydentäminen uusilla jäsenillä, *Reima Palonen ja Taina Mäntyranta*

11.1) Tules-jaoston täydentäminen ja Palkon asiantuntijan nimitys (liite 11.1.a)

Päätös: Hyväksyttiin Tules-jaoston täydentäminen uusilla jäsenillä ja uuden asiantuntijan nimittäminen ehdotetun mukaisesti.

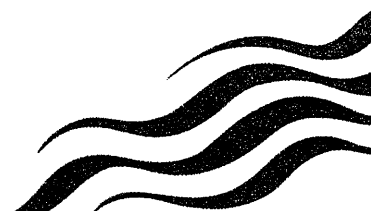
11.2) Seksuaaliterveyden jaoston täydentäminen (liite 11.2.a)

Päätös: Hyväksyttiin Seksuaaliterveyden jaoston täydentäminen uusilla jäsenillä ehdotetun mukaisesti.

12 Matkakertomus "Priorities 2018, Priorities in health: Ideas in practice" -kongressista, *Ilona Autti-Rämö*

Esiteltiin matkakertomus.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.



13 Muut asiat, *Taina Mäntyranta*

- Palkon loppuvuoden kokousaikataulu:
- tiistai 18.12.2018 klo 12–16: juhlistetaan pääsihteerin vaihtumista ja glögit
- Kevään kokousaikatauluista:
Päätettiin tihentää kokousaikataulua maaliskuusta lähtien niin, että neuvoston kokouksia pidetään jatkossa useammin, noin kuukauden välein, mutta kokouksien kestoa lyhennetään.

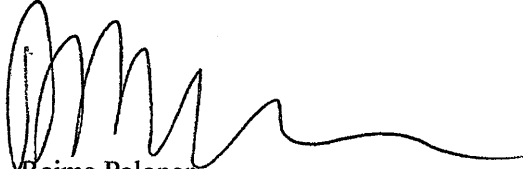
14 Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen kello 14.03

Varapuheenjohtaja 
Pekka Rissanen (§§ 1- 5)

Varapuheenjohtaja 
Kirsi Varhila (§§ 6 - 13)

Pääsihteeri 
Taina Mäntyranta

Erityisasiantuntija 
Reima Palonen

LIITTEET

- Liite 1a. 4.9.2018 kokouksen pöytäkirja
- Liite 1b. 3.-9.10.2018 sähköpostikokouksen pöytäkirja
- Liite 2. Suosituskäsittelyjen työsuunnitelma 2018-2019
- Liite 3.1.a. Suositus Psykoterapiat ja muut psykososiaaliset hoito- ja kuntoutusmenetelmät mielenterveys- ja päihdehäiriöiden hoidossa



Liite 3.1.b. Perustelumuistio Psykoterapiat ja muut psykososiaaliset hoito- ja kuntoutusmenetelmät mielenterveys- ja päihdehäiriöiden hoidossa
Liite 4.1.a. Yhteenveto otakantaa-kommenteista
Liite 4.1.b. Suositus biopsykososiaalinen selkäkuntoutus
Liite 4.1.c. Perustelumuistio biopsykososiaalinen selkäkuntoutus
Liite 5b. Eettinen arviointi HTA:n osana
Liite 8.1. Palkon lausunto: Tupakka- ja nikotiinipolitiikan kehittäminen
Liite 9. Aihe-ehdotus SCID
Liite 10. Lausunto korkeimmalle hallinto-oikeudelle
Liite 11.1.a. Tules-jaoston täydentäminen
Liite 11.2.a. Seksuaaliterveyden jaoston täydentäminen

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö





4.9.2018

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 13
/TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika Tiistaina 4.9.2018 klo 12.15 – 16.10
Paikka Kh. Jakovara, Mariankatu 9 (VM), Hki
Osallistujat x Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja, STM, kohdat 1-4.3, poistui klo 14.58

Jäsenet

- Kirsi Varhila, varapj, STM
x Ilona Autti-Rämö, varapj, Kela,
x Juha Koivisto, THL, §§ 1-7
x Risto Heikkinen, Valvira
x Päivi Koivuranta, Kuntaliitto
x Vesa Kiviniemi, Fimea, etä
x Taina Remes-Lyly, Apollonia
x Miia Turpeinen, PPSHP, etä
x Pekka Rissanen, THL
x Pekka Mäntyselkä, Itä-Suomen yo., etä,
- Kari-Matti Hiltunen, TAYS
x Katri Vehviläinen-Julkunen,
Itä-Suomen yo., etä
x Mirva Lohiniva-Kerkelä, Lapin yo., etä
- Sirkku Pikkujäämsä, POP-maakunta

- Jarmo Koski, Essote

Varajäsenet

x Liisa Siika-aho, STM
x Tanja Laukkala, Kela
- Pia Maria Jonsson, THL
- Tarja Holli, Valvira
- Tuula Kock, Kuntaliitto
- Mika Kastarinen, PSSHP
x Olli-Pekka Lappalainen, Oulun yo.
- Petri Bono, HUS, §§ 1-5
- Marja Blom, Helsingin yo.
- Sari Mäkinen, PSHP, §§ 1-8
- Ilkka Kantola, VSSHP
- Minna Kaila, Helsingin yo.

x Samuli Saarni, §§ 3.1-12
- Leena Turpeinen, Helsingin
kaupunki
x Matias Lahti, Jämsän kaupunki,
etä, §§t 1-4

Pysyvä sihteeristö

x Taina Mäntyranta, pääsihteeri
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija
- Sini Tuovinen, tekninen sihteeri

x Noora Manni, tekninen sihteeri

Asiantuntijat

x Marjukka Mäkelä
x Lauri Pelkonen
- Jorma Komulainen
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara

1 Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirjat

Puheenjohtaja avasi kokouksen. Todettiin osallistujat ja kokouksen päätösvaltaisuus.

Merkittiin tiedoksi edellisten kokousten pöytäkirjat (liitteet 1 a-b).





18.12.2018

Obinututsumabi-lääke follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa 18.12.2018

Palkon suositus		Obinututsumabi-lääke follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan.
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Follikulaarinen lymfooma on yleensä hitaasti etenevä sairaus ja sen ennuste hyvä moniin muihin syöpiin verrattuna. Sairastuneet ovat yleensä iäkkäitä ja potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on 15–20 vuotta diagnoosin jälkeen. Follikulaarinen lymfooma on yleensä vähäoireinen ja usein jo diagnoosivaiheessa laajalle levinnyt. Edennyttä tautia ei voida nykyhoidoilla parantaa. Nuoremmissa potilailla sairaus voi lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa, mutta iäkkäillä potilailla tautia voidaan mahdollisesti hallita heidän elinikänsä ajan. Follikulaarinen lymfooma voi reagoida useita kertoja suotuisasti hoidolle. Follikulaarinen lymfooma todetaan Suomessa vuosittain noin 240 henkilöllä ja siihen kuolee noin 50 henkilöä vuosittain. 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.
	Hoitovaihtoehdot	Obinututsumabin tärkein vertailuhoito on rituksimabi. Sitä käytetään samalla tavoin induktiohoitona yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ja hoitovasteen saavuttaneille potilaille ylläpitohoitona.
	Vaikuttavuus	Tutkimuksissa obinututsumabia sisältävää hoitoa on verrattu rituksimabia sisältävään hoitoon. Obinututsumabilla ja vertailulääkkeellä ei näyttäisi olevan eroa hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun kolmen vuoden seurannassa. Obinututsumabi-lääkkeen saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä eli taudin etenemisvapaa aika (PFS) näyttäisi olevan jonkin verran pidempi kuin vertailulääkkeellä. Obinututsumabin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tutkimustietoa.
	Turvallisuus	Obinututsumabilla on kuvattu vakavia haittavaikutuksia, joista useimmat ovat harvinaisia. Vakavia haittavaikutuksia on enemmän obinututsumabilla kuin vertailulääkkeellä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat infuusioreaktio, neutropenia ja pahoinvointi. Niitä on vähintään yhtä paljon tai hieman enemmän kuin vertailulääkettä saaneilla potilailla. Obinututsumabin haittavaikutuksille altistuminen on riski ottaen huomioon sen mahdollisuus vaikuttaa sairauden etenemiseen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Ensilinjan obinututsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 73 000 euroa ja rituksimabi-hoidon 40 600 euroa, eli obinututsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat 32 400 euroa.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	Suhteessa vertailulääkkeeseen obinututsumabin hoidolliset vaikutukset ovat vaatimattomat, vakavien haittavaikutusten riski on jonkin verran suurempi ja kustannukset ovat saavutettaviin hyötyihin nähden korkeat. Yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisten voimavarojen kannalta obinututsumabin käyttöä ei voida pitää perusteltuna.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	Follikulaarinen [nodulaarinen] ei-Hodgkinin lymfooma C82	
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumuuisto. Fimean arviointikooste.	



Hyväksytty Palkon kokouksessa 18.12.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

OBINUTUTSUMABI-LÄÄKE FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENSILINJAN HOIDOSSA



Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu.....	1
2.1.	Aiheen rajaus.....	1
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 viimeisisintä (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 imusolmukeesyöpä.

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.

2.1. Aiheen rajaus

Suositus koskee ainoastaan obinututsumabin käyttöä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

¹ CHOP: syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni

² CVP: syklofosfamidi + vinkristiini + prednisoni



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 folikulaarisen 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)
- Kompresio-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 uusiutumisen 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 arviointikoosteessa 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 arviointikoosteessa (luku 5) ja tämän muistion kohdassa 11.

5. Intervention sisällöstä

Follikulaarinen lymfooma on B-soluihin 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 induktioidolle, 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 etenemismatkaa. 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 tulosmuuttaja

**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 yliherkkyysoireita (esim. anafylaksiaa) ja viivästyneesti ilmaantuneita yliherkkyysoireita (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 jommassa kummassa ryhmässä, n (%)		
Infuusion 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)
Infuusion 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, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä 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 hinnaalennusta 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 elinikänsä 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

Terveystoimilain 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 lääkärillä ei käytännössä voi olla käytettävissään muunlaista tutkimustietoa kuin myyntilupaviranomaisilla ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivilla tahoilla. Tästä seuraa, että kynnyks 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.

Follikulaarinen 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 etenemisvapaa-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 tarkoitetulla 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 määrittelemisessä 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. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä 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 obinututsumabin käyttöä ei voida pitää perusteltuna.

15. Suosituslause

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



Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, 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 Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut Taina Mäntyrinta.

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 muistiluonnokset 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 kommentteissan 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 follikulaarisen 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: Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus, versio IV, 2017. Päivitys IV, 19.1.2018, Ideariihen kokous, Helsinki. https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/288/809206b/lymfoo_2f538b4_Follikulaarisen_lymfooman_hoitosuositus_2018.pdf

Valmisteyhteenvedo, 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



Pertutsumabi HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.x.20xx

Palkon suositus		Pertutusumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona solunsalpaaja- ja trastutsumabi-hoidon lisänä.
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä Suomessa. Rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on 2,3-kertaistunut viimeisten 40 vuoden aikana. Vuonna 2015 uusia rintasyöpiä diagnosoitiin 5 191 henkilöllä, joista miehiä oli 30 ja naisia 5 161. Rintasyöpään kuoli 841 naista. Rintasyöpäkasvaimista arviolta 15 % tai hieman vähemmän on HER2-positiivisia.
	Hoitovaihtoehdot	Varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona annetaan suomalaisen hoitosuosituksen mukaan 6–8 sykliä solunsalpaajaa kolmen viikon välein ja HER2-vasta-aine trastutsumabia yleensä yhden vuoden kestoisesti. Varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoito sisältää usein myös paikallisen sädehoidon ja/tai vuosien kestoisen hormonihoidon.
	Vaikuttavuus	Pertutsumabin lisääminen varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavien potilaiden liitännäishoitoon vähensi jonkin verran syövän uusiutumisen riskiä. Pertutsumabin liitännäishoitoon lisäämisen vaikutuksia potilaiden elossaoloaikaan (OS) ei vielä tiedetä. Potilaiden raportoimassa elämänlaadussa ei esiintynyt merkittäviä eroja pertutsumabi- ja standardihoitoryhmien välillä.
	Turvallisuus	Arvioidussa tutkimuksessa pertutsumabia saaneilla potilailla esiintyi haittavaikutuksena yleisemmin ripulia verrattuna vertailulääkettä saaneiden ryhmään. Muita haittavaikutuksia oli suunnilleen yhtä paljon kummassakin hoitohaarassa.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoidossa pertutsumabia annetaan yhdistelmänä solunsalpaaja- ja trastutsumabi-hoidon kanssa 3 viikon välein yhden vuoden kestoisesti. Pertutsumabin lisääminen varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitoon nostaisi potilaskohtaisen vuoden kestoisen lääkehoidon kustannukset yli kaksinkertaisiksi (76 000 euroa) verrattuna pelkkiin solunsalpaaja- ja trastutsumabi-hoidon kustannuksiin (29 300 euroa). Mikäli arviolta 200 potilasta Suomessa saisi vuosittain liitännäishoitona tavanomaisen hoidon lisäksi vuoden kestoisesti pertutsumabia, vuosittainen lisäkustannus hoidosta olisi noin 9,3 miljoonaa euroa.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	Suhteessa vertailulääkkeisiin pertutusumabin lisäämisen hoidolliset vaikutukset ovat hyvin vähäiset, haittavaikutusten riski hieman korkeampi ja lääkkeen kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden korkeat.
Lisänäytön kerääminen		Pertutsumabilla on kaksi muutakin käyttöaihetta, jotka kaikki liittyvät HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon. Tiedot pertutsumabia saaneiden potilaiden lukumäärästä käyttöaiheen mukaisesti eriteltynä, hoitojen kesto ja tulokset sekä muut annetut syöpähoitot suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiinimaisesti.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit		C-50 Rintasyöpä
Taustatiedot ja lähteet		Fimean arviointiraportti, Palkon perustelumuistio



PALVELUVALIKOIMA

Tjänstebudet | Choices in health care

versio 18.12.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

PERTUTSUMABI VARHAISVAIHEEN HER2- POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISHOIDOSSA



versio 18.12.2018

Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu.....	1
3.	Terveysongelman vakavuus	1
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	2
5.	Intervention sisällöstä	4
6.	Vaihtoehdot interventiolle	4
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	5
8.	Intervention vaikuttavuus	5
9.	Intervention turvallisuus	7
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset	9
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus	9
12.	Eettinen tarkastelu	9
13.	Poikkeaminen palveluvalikoimasta	10
14.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11
15.	Johtopäätökset	11
15.1.	Palkon suositus.....	13
Liite 1.	Suosituksen valmistelun vaiheet.....	14
Liite 2.	Lähteet	15



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Pertutsumabi on sairaalassa käytettävä lääke, jolla on kolme erillistä käyttöaihetta HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon. Tämä suositus koskee uusinta (v. 2018) käyttöaiheen laajennusta eli pertutsumabin käyttöä varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa. Pertutsumabin kuulumisesta terveydenhuollon palveluvalikoimaan tässä käyttöaiheessa ei ole annettu aiempaa Palkon suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Hyvärinen ym. 2018). 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 palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma Varhaisvaiheen HER2-positiivinen rintasyöpä.

Interventio

Pertutsumabia voidaan käyttää varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän adjuvanttihoitona eli leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona aikuispotilaille, joilla taudin uusiutumisen riski on suuri. Valmisteyhteenvedon mukaan suuri uusiutumisen riski tarkoittaa HER2-positiivista syöpää, joka on levinnyt imusolmukkeisiin tai jossa kasvain on hormonireseptorinegatiivinen. Pertutsumabi annetaan yhdessä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa.

3. Terveysongelman vakavuus

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa. Rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on 2,3-kertaistunut viimeisten 40 vuoden aikana. Vuonna 2015 uusia rintasyöpiä diagnosoitiin 5 191 henkilöllä, joista miehiä oli 30 ja naisia 5 161. Rintasyöpään kuoli vuonna 2015 yhteensä 841 naista. Rintasyöpäkasvaimista arviolta 15 % tai hieman vähemmän on HER2-positiivisia.



STM038:00/2017

Valtaosalla potilaista (n. 90 %) syöpä löydetään varhain, eikä diagnosoituhetkellä todeta etäpesäkkeitä. Varhaisen vaiheen rintasyövällä tarkoitetaan ei-metastasoitunutta, primaarista, invasiivista rinnan syöpäkasvainta, jossa voi olla paikallisesti etäpesäkkeitä kainalon alueen imusolmukkeissa. Varhaisvaiheen rintasyöpäpotilailla hoidon tavoite on parantuminen syövästä.

HER2-positiivisella rintasyövällä tarkoitetaan sellaista syöpäkasvainta, jonka soluissa todetaan tavallista enemmän HER2-kasvutekijäreseptoreita. HER2-positiivisten rintasyöpien uusiutumisriski luokitellaan korkeaksi, ja liitännäislääkehoito (adjuvanttihoito) annetaan siksi syöpäleikkauksen jälkeen lähes kaikille HER2-positiivisista syöpää sairastaville potilaille.

Varhaisvaiheen liitännäislääkehoitojen tavoitteena on pienentää syövän uusiutumisriskiä. Erityisesti halutaan ehkäistä etäpesäkkeisen taudin kehittymistä, koska nimenomaan tämä johtaa potilaan elinajan lyhenemiseen. Syövän uusiutuessa etäpesäkkeisenä parantava hoito ei tyypillisesti ole enää mahdollista. Tällöin keskitytään potilaan taudin etenemisen hidastamiseen ja sitä kautta potilaan elinajan pidentämiseen sekä elämän laadun parantamiseen.

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

a. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.

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

b. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomen Rintasyöpäryhmä ry on päivittänyt rintasyövän hoitosuosituksen keväällä 2018, jolloin pertutsumabilla ei vielä ollut käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitona. Suosituksessa ei oteta kantaa pertutsumabin käyttöön tässä käyttöaiheessa.

Varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona annetaan suomalaisen hoitosuosituksen mukaan 6–8 sykliä solunsalpaajaa kolmen viikon välein ja trastutsumabi-hoitoa yhden vuoden kestoisena. Trastutsumabihoitoon optimaalista kestoja ei tunneta ja myös lyhyempiä hoitajaksoja (esim. FinHer protokolla: 9 viikkoa yhtä aikaa solunsalpaajahoidon kanssa) käytetään yleisesti. Lisäksi annetaan tarpeen mukaan sädehoitoa ja/tai hormonihoitoa.

c. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset



STM038:00/2017

Eurooppalaisen syöpäjärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositus rintasyövän hoitoon on vuodelta 2015, jolloin pertusumabilla ei vielä ollut käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon (Senkus ym. 2015). ESMO:n viimeisin päivitys rintasyövästä on julkaistu heinäkuussa 2018, mutta se käsittelee edenneen rintasyövän hoitoa (Cardoso ym. 2018).

Vasta muutama maa on julkaissut HTA-arviointeja ja niihin perustuvia suosituksia. Taulukkoon 1 on koottu tietoa joistakin maista, joissa arviointi on meneillään.

Ruotsi

TLV on julkaissut arvioinnin 8.10.2018. Sen mukaan pertusumabi ei olisi kustannusvaikuttava.

- Perusanalyysi 108 667 euroa/Qaly (1 119 000 kr/Qaly)
 - Imusolmukepositiivisilla 86 429 euroa/Qaly (890 000 kr/Qaly)
 - HR-negatiivisilla 129 060 euroa/Qaly (1 329 000 kr/Qaly)
- (Kruunut muutettu euroiksi käyttäen keskikurssia 29.11.2018)

https://tlv.se/download/18.7a6e902e1663e6b655894e93/1538982747864/bes_underlag180924_perjeta.pdf

NT-rådet on ottanut pertusumabin kansallisen suosituksen valmisteluun 1.11.2018. NT-rådet suositteli 18.6.2018 välttämään pertusumabin käyttöä varhaisvaiheen rintasyövän adjuvanttihoidossa kunnes kansallinen suositus on valmis.

[https://janusinfo.se/download/18.1d4182f6163fce6861156935/1535626615620/Pertuzumab-\(Perjeta\)-adjuvant-vid-brostdcancer-180618.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1d4182f6163fce6861156935/1535626615620/Pertuzumab-(Perjeta)-adjuvant-vid-brostdcancer-180618.pdf)

Tanska

Tanskan Medicinrådet on julkaissut 9.10.2018 poisrajaavan suosituksen. Sen mukaan pertusumabin ja trastusumabin yhdistelmähoidon hoidollinen lisäarvo ei ole kohtuullisessa suhteessa sen kustannuksiin verrattuna trastusumabiin yksin käytettynä.

http://www.medicinraadet.dk/media/10024/medicinraadets-anbefaling-vedr-pertuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft_vers10.pdf

http://www.medicinraadet.dk/media/10025/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-af-pertuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft_vers10.pdf

Kanada



STM038:00/2017

Ei suositeltu korvattavuutta, koska lääkkeen nettohyötyä (net benefit) ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab-trastuzumab_perjeta-herceptin-combo_ebc_fn_rec.pdf

Taulukko 1. Meneillään olevat HTA-arvioinnit ja suositusvalmistelu eräissä muissa maissa.

Norja	Arviointi on meneillään, valmistumisaikataulusta ei tietoa. https://nyemetoder.no/metoder/pertuzumab-perjeta-indikasjon-iii
Englanti ja Wales	Arviointi on meneillään, valmistuu tammikuussa 2019. Elokussa 2018 julkaistun alustavan lausunnon mukaan pertuzumabia ei suositella HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän adjuvanttihoitoon. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10184

5. Intervention sisällöstä

Pertutsumabi on monoklonaalisiin vasta-aineisiin kuuluva syöpälääke, jonka vaikutuskohteena on kasvaimen pinnalla olevan HER2-reseptorin solunulkoinen osa (anti-HER2-lääke). Pertutsumabin sitoutuminen reseptoriin estää solunsisäistä signaalinvälitystä. Signaalintireittien estyminen voi johtaa solun kasvun pysähtymiseen ja ohjelmoituaan solukuolemaan. Pertutsumabi toimii lisäksi vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC) välittäjänä.

Pertutsumabia käytetään rintasyövän leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona yhdessä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös trastutsumabi sitoutuu HER2:een, mutta sen vaikutusmekanismi on erilainen. Pertutsumabin ja trastutsumabin vaikutusmekanismien ajatellaan olevan toisiaan täydentäviä. Trastutsumabia ei siksi ole tarkoituksenmukaista korvata pertutsumabilla, vaan käyttää pertutsumabia lisälääkkeenä yhdistelmässä.

Pertutsumabi annostellaan laskimoon kolmen viikon välein. Suositeltu hoidon kesto liitännäishoitona on 18 hoitosykliä eli noin yksi vuosi.

6. Vaihtoehdot interventiolle

Pertutsumabipohjaisen liitännäishoidon tärkein vertailuhoito on hoitosuosituksen mukainen solunsalpaajien ja trastutsumabin yhdistelmähoito. Solunsalpaajahoidon kesto on suomalaisen hoitosuosituksen mukaan 6–8 hoitosykliä. Trastutsumabi-hoidon suositeltu kesto on yksi vuosi, mutta lyhyempiä, tutkimusnäyttöön perustuvia hoitajaksoja käytetään myös. Trastutsumabi voidaan annostella laskimoon tai ihon alle.



STM038:00/2017

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan pertutsumabi-hoidon mahdollisen kohderyhmän koon arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Uusien rintasyöpäpotilaiden määrä tiedetään varsin tarkasti (reilut 5 000 tapausta vuosittain). Tarkempaa tietoa ei kuitenkaan ole siitä, kuinka suuri osa näistä potilaista täyttäisi nyt arvioinnin kohteena olevan käyttöaiheen kriteerit ja soveltuisi saamaan pertutsumabia osana liitännäishoitoa.

Fimea on arvioinut, että vuosittainen potilasmäärä voisi olla noin 200. Tämä sisältää niiden korkean uusiutumiskorkean omaavien potilaiden arvioidun kokonaismäärän, jotka soveltuvat saamaan liitännäishoitoa jotakin anti-HER2-hoitoa (pertutsumabilla tai ilman) yhdessä solunsalpaajan kanssa. Pertutsumabia mahdollisesti saavien potilaiden määrä voi olla arvioitua pienempi, mikäli osa potilaista saa nykykäytännön mukaisesti vain trastutsumabia ja solunsalpaajaa. Potilasmäärä voi myös olla todellisuudessa Fimean arvioimaa pienempi johtuen siitä, että laskelmassa ei ollut mahdollista huomioida kaikkia hoidon kohderyhmää rajaavia tekijöitä. Esimerkiksi pienellä osalla potilaista kasvain on sen verran pieni (≤ 5 mm, TNM-luokitus pT1aN0), ettei liitännäishoito ole tarpeen.

8. Intervention vaikuttavuus

Fimean arviointi perustuu yhteen faasin III satunnaistettuun tutkimukseen (APHINITY), jossa potilaat saivat trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa ja sen lisäksi pertutsumabia tai lumetta. Tutkimukseen osallistui 4 805 henkilöä, ja ensisijainen tulosmuuttaja oli elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli 1,7 prosenttiyksikköä. Tutkimusta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa. Keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 2.



STM038:00/2017

Taulukko 2. Pertutsumabin hoitovaikutukset APHINITY-tutkimuksessa, mediaaniseuranta-aika 45,4 kk (EPAR).

		Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 400	Trastutsumabi + solunsalpaaja + lume N = 2 404	Hasardisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)
Ensisijainen päätetapahtuma (potilaita, joilla tapahtuma)				
IDFS	N (%)	171 (7,1)	210 (8,7)	0,81 (0,66–1,00)
Toissijaiset päätetapahtumat (potilaita, joilla tapahtuma)				
IDFS-SPNBC	N (%)	189 (7,9)	230 (9,6)	0,82 (0,68–0,99)
DFS	N (%)	192 (8,0)	236 (9,8)	0,81 (0,67–0,98)
RFI	N (%)	138 (5,8)	173 (7,2)	0,79 (0,63–0,99)
OS	N (%)	80 (3,3)	89 (3,7)	0,89 (0,66–1,21)
DRFI	N (%)	119 (5,0)	145 (6,0)	0,82 (0,64–1,04)

^a IDFS = elossaoloaika ennen invasiivista tautia; IDFS-SPNBC = IDFS + uusi muu primaarisyöpä kuin rintasyöpä; DFS = tauditon elossaoloaika; RFI = taudin uusiutumismatkaa; OS = kokonaiselossaoloaika; DRFI = etäpesäkkeiden uusiutumismatkaa

Ensisijaisia päätetapahtumia (IDFS) oli pertutsumabi-ryhmässä 171 kappaletta ja lumeryhmässä 210 kappaletta. Invasiivisesta taudista vapaiden potilaiden Kaplan-Meier-käyristä estimoitu osuus 4 vuoden kohdalla oli pertutsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä 92,3 % verrattuna lumeryhmän 90,6 %:iin. Absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli siis 1,7 prosenttiyksikköä (HR = 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,66-1,00; p = 0,045).

Etäpesäkkeisenä uusiutuneita tauteja (DRFI) oli pertutsumabi-ryhmässä 119 (5,0 %) ja lumeryhmässä 145 (6,0 %). Kuolema ilman taudin uusiutumista oli ensimmäinen IDFS-tapahtuma 28 potilaalla pertutsumabi-ryhmässä (16 % tapahtumista) ja 26 potilaalla lumeryhmässä (12 % tapahtumista).

Seurannan mediaani APHINITY-tutkimuksen arvion aikana oli 45,5 kuukautta. Päätelmiä pertutsumabin vaikutuksista kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ole voitu vielä tehdä, koska seuranta-aika tämän päätetapahtuman tutkimiseksi oli liian lyhyt ja tapahtumia liian vähäinen määrä. Elosaolotulosten odotetaan valmistuvan vuonna 2023, jolloin on kulunut 10 vuotta viimeisen tutkimuspotilaan satunnaistamisesta.

Potilaiden raportoimassa elämänlaadussa (EORTC QLQ-C30 Global Health Status, EORTC QLQ-C30 Physical Functioning, EQ-5D-kysely) ei esiintynyt merkittäviä eroja eri hoitoa saaneiden ryhmien välillä. Ripulioireita raportoitiin taksaanihoidon (eräs solunsalpaajista) ja anti-HER2-hoidon aikana molemmissa ryhmissä, ja ne olivat kliinisesti merkittäviä (≥ 10 pisteen muutos alkutilanteesta) erityisesti



STM038:00/2017

pertutsumabi-ryhmässä. Lyhyen seuranta-ajan vuoksi lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksista ole tietoa.

APHINITY-tutkimuksen hoitoaiepopulaatio ei vastaa pertutsumabin käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liittämissä hoidossa. Käyttöaihetta rajattiin APHINITY-tutkimuksen tulosten perusteella korkean riskin potilaille, eli potilaille, joiden kasvain on imusolmukepositiivinen tai hormonireseptorinegatiivinen. Tulosten mukaan uusiutumisen väheneminen korostui niillä pertutsumabia saaneilla potilailla, joilla tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin (4 vuoden arvioitu IDFS osuuskien ero 3,2 %; HR 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,66-0,96). Alaryhmäanalyysin mukaan imusolmukenegatiiviset potilaat eivät todennäköisesti hyödy pertutsumabin lisäämisestä hoitoon. Alaryhmäanalyysien tulokset eivät anna viitteitä siitä, että pertutsumabin suhteellinen teho olisi oleellisesti erilainen hormonireseptoriposiitivisten tai -negatiivisten kasvainten hoidossa.

Ensisijaisena päätetapahtumana APHINITY-tutkimuksessa käytettiin elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Lopullisena kiinnostuksen kohteena on kuitenkin syöpäpotilaiden elinajan piteneminen, mutta tämän tutkiminen suoraan on epäkäytännöllistä, koska se edellyttäisi huomattavan pitkää seuranta-aikaa ja uusiutuneeseen tautiin annetaan todennäköisesti erilaisia hoitoja. Koska erityisesti etäpesäkkeinen tauti johtaa elinajan lyhentymiseen, olisi etäpesäkkeiden uusiutumisen vapaa-aika (APHINITY-tutkimuksessa DRFI) joidenkin asiantuntijoiden mukaan parempi korvikemuuttaja kokonaiselinajalle kuin nyt käytetty IDFS.

DRFI- ja IDFS- päätetapahtumat eroavat siinä, että jälkimmäiseen sisällytetään tapahtumiksi syövän paikallinen uusiutuminen, joka voi vielä olla kuratiivisesti hoidettavissa mutta DRFI:aan tätä ei lasketa. DRFI-päätetapahtuman suhteen pertutsumabi-ryhmä ei ole APHINITY-tutkimuksessa ainakaan vielä käytettävissä olevalla seuranta-ajalla osoittautunut standardihoitoryhmää merkitsevästi paremmaksi ($p = 0,1007$).

9. Intervention turvallisuus

APHINITY-tutkimuksessa potilaat saivat trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa ja sen lisäksi pertutsumabia. Vertailuryhmään kuuluvat saivat trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa ja sen lisäksi lumetta.

APHINITY-tutkimuksessa yleisimmät asteen 1–5 haittavaikutukset olivat pahoinvointi, karvojen lähtö (alopecia), ripuli ja uupumus. Näistä haittavaikutuksista ripulia esiintyi pertutsumabia saaneilla yleisemmin



STM038:00/2017

(71,2 %) verrattuna vertailulääkkeitä saaneiden ryhmään (45,2 %), ja muita haittoja oli suunnilleen yhtä paljon kummassakin hoitohaarassa. APHINITY-tutkimuksen pertutsumabi-ryhmässä 7,0 % potilaista keskeytti pertutsumabin ja vertailuryhmässä 5,8 % keskeytti lumeen haittavaikutuksen vuoksi. (Taulukko 3).

Yleisimpiä vakavia (haitta-aste ≥ 3) haittavaikutuksia olivat leukopenia, ripuli, limakalvotulehdus, infuusioon liittyvät reaktiot ja ihottuma. Näistä erityisesti ripulia esiintyi pertutsumabi-ryhmässä enemmän (9,8 %) kuin vertailuryhmässä (3,7 %). Vakavaa ripulia esiintyi erityisesti taksaania ja pertutsumabia yhtäaikaisesti (yhdeksän viikon jakso) saaneilla (18 %). Tällä ryhmällä ripulin vaikutus oli nähtävissä myös potilaan raportoimissa elämänlaatumittareissa (EPAR). (Taulukko 3)

Haittavaikutuksia on kuvattu tarkemmin esim. pertutsumabin valmisteyhteenvedossa.

Taulukko 3. Yleisimmät APHINITY-tutkimuksessa koetut haittavaikutukset (EPAR).

	Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 364	Trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 405
Haittavaikutus, % potilaista		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	99,9 %	99,5 %
Vähintään yksi haitta (aste 3–5)	64,2 %	57,3 %
Vakava haitta	29,3 %	24,3 %
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta ^a	13,1 %	11,5 %
Pertutsumabin/ lumeen keskeytykseen johtanut haitta	7,0 %	5,8 %
Kuolemaan johtanut haitta ^b	0,8 %	0,8 %
Kuolema muusta syystä ^c	0,3 %	0,5 %
Sydänturvallisuus		
Primaarinen sydäntapahtuma ^d	0,7 %	0,3 %
Sekundaarinen sydäntapahtuma ^e	2,7 %	2,8 %
Asteen ≥ 3 seuratut haittavaikutukset, % potilaista		
Leukopenia	37,3 %	35,0 %
Ripuli	9,9 %	3,7 %
Limakalvontulehdus	4,9 %	2,3 %
Infuusioon liittyvä reaktio	2,7 %	2,1 %
Ihottuma	2,5 %	1,5 %

^a sisältää solunsalpaajakakson; ^b sisältää sekundaarisyöpien aiheuttamat kuolemat (9 kpl pertutsumabi ja 8 kpl lume); ^c muusta kuin taudin etenemisestä tai haittavaikutuksesta johtuvat; ^d NYHA luokan III tai IV tapahtumat ja LVEF:n lasku 10 pistettä alkutilanteesta ja alle 50 %:n, tai sydänkuolema; ^e NYHA luokan II tapahtumat ja LVEF:n lasku 10 pistettä alkutilanteesta ja alle 50 %:n



STM038:00/2017

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Keskimääräiset lääkekustannukset potilasta kohden vuoden liitännäishoidossa ovat 76 000 euroa, kun potilas saa pertutsumabin, trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidossa kustannukset ovat vastaavasti 29 300 euroa eli pertutsumabin lisäämisestä aiheutuvat kustannukset ovat keskimäärin 46 700 euroa potilasta kohti.

Mikäli 200 potilasta Suomessa vuosittain saisi trastutsumabi- ja solunsalpaajahoidon lisäksi myös pertutsumabia, vuosittainen lisäkustannus olisi noin 9,3 miljoonaa euroa verrattuna siihen, että pertutsumabia ei käytetä tässä käyttöaiheessa. Potilasmäärän arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Kustannukset on ilmoitettu verottomin tukkuhinnoin (ns. listahinta) huomioimatta mahdollisia sairaalakohtaisissa hintaneuvotteluissa sovittavia alennuksia. Kustannusten arvioinnissa ei myöskään ole huomioitu tänä vuonna myyntiluvan saaneiden trastutsumabin biosimilaarien vaikutusta lääkehintoihin.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean raportissa ei ole arvioitu pertutsumabin liitännäishoitoon lisäämisen kustannusvaikuttavuutta.

NICE on julkaissut alustavia tuloksia pertutsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyseista. Näiden perusteella pertutsumabi-hoito varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäislääkkeenä ei vaikuta kustannusvaikuttavalta huolimatta hoidon kohdentamisesta suuren uusiutumisen riskin potilaisiin sekä ehdotetusta hallitun käyttöönotton sopimuksesta. (Hyvärinen ym. 2018) (Kustannusvaikuttavuustietoja löytyy myös muiden maiden HTA-arvioinneista, ks. kohta 4).

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on taata yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa



STM038:00/2017

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 terveyshyötyä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Seuranta-ajan lyhyiden vuoksi pertutsumabin lisäämisen vaikutuksista varhaisvaiheen HER2-positiivisten rintasyöpäpotilaiden kokonaisuolosuhteissa (OS) ei voida vielä tehdä päätelmiä, ja päätelmiin pidemminkin seuranta-ajan jälkeen liittyy epävarmuutta. Suurempi osa pertutsumabia saaneista potilaista kuin standardihoitoryhmässä hoidetuista oli elossa ja ilman invasiivista syöpää 4 vuoden seurannan kohdalla (4 vuoden arvioitu IDFS-osuus). Absoluuttinen ero syövän uusiutumisen riskissä oli 1,7 % pertutsumabin hyväksi. Pertutsumabin lisäkustannukset nostaisivat lääkehoidon kustannukset yli kaksinkertaisiksi.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Pertutsumabin haittavaikutuksille altistuminen on riski ottaen huomioon sen mahdollisuus vaikuttaa sairauden etenemiseen.

Potilasnäkökulma

Suositusvalmisteluun liittyen järjestettiin tapaaminen Europa Donna Finland-yhdistyksen edustajien kanssa 17.12.2018. Tässä tapaamisessa esille tulivat rintasyöpään sairastumisen ja hoitojen raskaus, joista usein julkisuudessa ja keskusteluissa annetaan todellisuutta helpompi kuva. Psykologisen tuen tarjoaminen ja saatavuus rintasyöpäpotilaille sairauden eri vaiheissa koettiin tärkeäksi. Pertutsumabiin ja uusiin lääkkeisiin yleensä todettiin liittyvän usein suuria odotuksia. Lääketieteellisen näytön ja riskitietojen toivottiin olevan saatavilla myös helpommin ymmärrettävässä muodossa. Kalliiden uusien lääkkeiden osalta keskusteltiin vaihtoehtoiskustannuksista ja rintasyöpäpotilaiden muista hoidollisista tarpeista.

13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveydenhuoltolain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä



STM038:00/2017

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 lääkärillä ei käytännössä voi olla käytettävissään muunlaista tutkimustietoa kuin myyntilupaviranomaisilla ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivilla tahoilla. Tästä seuraa, että kynnyks poiketa palveluvalikoimasta muodostuu väistämättä korkeaksi ja että päätökset tulee perustella huolellisesti ja perustaa lääketieteelliseen tietoon.

14. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Pertutsumabilla on kolme eri käyttöaihetta, jotka kaikki liittyvät HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon. Merkittävä lisätietoa toisi, jos sairaaloiden tietojärjestelmistä voitaisiin tunnistaa pertutsumabia saaneiden potilaiden määrä käyttöaiheen mukaisesti eriteltynä. Lisäksi olisi tärkeää saada seurattua tietoa potilaiden ja kasvaimien ominaisuuksista, perusteluista hoitojen aloittamiselle ja lopettamiselle (mikäli ne poikkeavat suositellusta), hoitojen vaikuttavuudesta sekä potilaiden saamista muista hoidoista.

15. 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.

Rintasyöpä on vakava, mahdollisesti kuolemaan johtava sairaus. Sen hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti



STM038:00/2017

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.

Pertutsumabin lisääminen varhaisvaiheen rintasyöpöpotilaiden liitännäishoitoon vähensi jonkin verran (absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli 1,7 prosenttiyksikköä) syövän uusiutumisen riskiä, etenkin imusolmukkeisiin levinneissä taudeissa. Pertutsumabin lisäämisen vaikutuksia kokonaiselossaolokaan ei vielä tiedetä. Potilaiden raportoimassa elämänlaadussa ei esiintynyt merkittäviä eroja pertutsumabi- ja standardihoitoryhmien välillä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ja yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia pertutsumabilla oli yhtä paljon tai enemmän kuin vertailuryhmässä.

Edellä oleva lääketieteellinen näyttö huomioiden, Palko ei pidä pertutsumabin lisäämistä HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitoon terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentissa tarkoitetulla tavalla lääketieteellisesti perusteltuna.

Lisäksi Palko katsoo edellä todetuilla perusteilla, että vuoden kestoisen pertutsumabi-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset 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.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

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



STM038:00/2017

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

Suhteessa vertailulääkkeisiin pertutusumabin hoidollinen lisävaikutus on vähäinen ja haittavaikutuksien riski on hieman korkeampi. Lääkkeen kustannukset ovat saavutettaviin hyötyihin nähden korkeat. Eettiset ja taloudelliset näkökohdat eivät puolla pertutusumabin ottamista palveluvalikoimaan.

16. Palkon suositus

Palko katsoo, että pertutusumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona solunsalpaaja- ja trastutsumabi-hoidon lisänä.



STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, 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 Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri 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

Lokakuu 2018 Fimea julkaisi lääkearvioinnin

Lokakuu 2018 Palkon suositustyön aloitus

15.10.2018 Lääkejaosto

16.11.2018 Lääkejaosto

18.12.2018 Alustava käsittely Palkossa

Joulukuu 2018-tammikuu 2019 Otakantaa-komentointi

Suositusluonnosten kommentointi

Täydennetään kommentoinnin jälkeen



Liite 2. Lähteet

Cardoso F, Senkus E, Costa A ym. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* (2018); 29: 1634–1657

<https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4>

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2018. 33 s. ISBN 978-952-5624-93-9.

https://www.fimea.fi/kehittaminen/hoidollinen_ ja_taloudellinen_arvo/arvioinnit

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S ym. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015

<https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>



Luonnos 18.12.2018

Atetsolitsumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.x.20xx

Palkon suositus	Atetsolitsumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoinutta ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavien aikuispotilaiden hoidossa aiemman solunsalpaajan jälkeen. Kasvainten tulee olla PD-L1 positiivisia (TPS \geq 1%) ja EGFR- sekä ALK-negatiivisia. Potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai lääkitystä, ja heitä ei ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden ja hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kk kohdalla. Suosituksen ehtona on hinnanalennus.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 Suomessa todettiin 2 626 uutta keuhkojen tai henkitorven syöpätapausta. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Suurin osa (85–90 %) kaikista keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia.
	Hoitovaihtoehdot	Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito pyritään nykyään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Atetsolitsumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke, jota voidaan käyttää mm. ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Saman sairauden vaiheen hoitoon voidaan myös käyttää solunsalpaajia (esimerkiksi dosetakselia), kohdennettuja pienimolekyylisiä TKI-estäjiä, PD-1-estäjä nivolumabia tai PD-1-estäjä pembrolitsumabia.
	Vaikuttavuus	Aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen atetsolitsumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloaika (OS) ja saavutetun hoitovasteen kestoa verrattuna dosetakselia saaneisiin potilaisiin. Alaryhmäanalyysien mukaan atetsolitsumabin suotuisa vaikutus elossaoloaikaan oli riippumaton kasvaimen histologiasta tai PD-L1 ilmentymisen tasosta.
	Turvallisuus	Fimean arvioimissa keuhkosityöpätutkimuksissa hoitoon liittyviä haittavaikutuksia yleensä ja vakavia haittavaikutuksia ilmeni vähemmän atetsolitsumabia saaneilla potilailla kuin dosetakselia saaneilla. PD-1/PD-L1-estäjien käyttöön on todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmään vaikuttavia haittavaikutuksia, joista osa voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Atetsolitsumabia annostellaan 1 200 mg 3 viikon välein. Yhden lääkeannoksen veroton tukkumyyntihinta on 5 178 euroa ja annostelukustannukset huomioiden vuoden kestoisen atetsolitsumabihoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat arviolta 99 000 euroa. Mikäli 60 potilasta saisi 12 kk kestävä hoidon, kokonaiskustannukset olisivat noin 5,9 miljoonaa euroa vuosittain. Käytännössä budjettivaikutus eli lisäkustannus muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna on tätä kokonaiskustannusta pienempi riippuen siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen optimaalista kesto ei tunneta. Terveystaloudenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta on perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käytön enimmäiskesto ja käyttää hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.
	Lisänäytön kerääminen	Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja tuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan ruutiinomaisesti.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C34 Keuhkosityöpä	
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumuisto, Fimean arviointiraportit	



luonnos 18.12.2018

Nivolumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.x.20xx

Palkon suositus		Nivolumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisilla. Kasvainten tulee olla PD-L1 positiivisia (TPS \geq 1%) ja EGFR- sekä ALK-negatiivisia. Potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai lääkitystä, ja heitä ei ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden ja hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kk hoidon kohdalla. Suosituksen ehtona on hinnanalennus.
Arviinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 Suomessa todettiin 2 626 uutta keuhkojen tai henkitorven syöpätapausta. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Suurin osa (85–90 %) kaikista keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia.
	Hoitovaihtoehdot	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito pyritään nykyään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Nivolumabi on PD-1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke, jota voidaan käyttää mm. ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoitoon. Saman sairauden vaiheen hoitoon voidaan myös käyttää solunsalpaajia (esimerkiksi dosetakselia), kohdennettuja pienimolekyylisiä TKI-estäjiä, PD-L1-estäjä atetsolitsumabia tai PD-1-estäjä pembrolitsumabia.
	Vaikuttavuus	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (ja myöhemmän) linjan hoidossa nivolumabilla on osoitettu dosetakseliin verrattuna kokonaiselossaoloaika (OS) pidentävä vaikutus sekä levyepiteeliperäisen että ei-levyepiteeliperäisen keuhkosyövän hoidossa. Ei-levyepiteeliperäisen keuhkosyövän hoidossa nivolumabin vaikutukset elossaoloon olivat suotuisat vain, kun kasvainten PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Hoidon tehon viivästynyt alkaminen tulee myös huomioida hoidettaessa huonon ennusteen ja/tai aggressiivisia ei-levyepiteeliperäisiä syöpiä.
	Turvallisuus	Fimean arvioimissa keuhkosyöpätutkimuksissa haittavaikutuksia yleensä ja vakavia asteen 3–4 haittavaikutuksia ilmeni huomattavasti vähemmän nivolumabia saaneilla potilailla kuin dosetakselia saaneilla. PD-1/PD-L1-estäjien käyttöön on todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttavia haittavaikutuksia, joista osa voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutukset	Nivolumabia annostellaan yleensä 480 mg 4 viikon välein. Yhden lääkeannoksen veroton tukkumyyntihinta on 7 094 euroa ja annostelukustannukset huomioiden vuoden kestoisen nivolumabihoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat 96 000 euroa. Mikäli 60 potilasta saisi 12 kk kestävä hoidon, kokonaiskustannukset olisivat noin 5,8 miljoonaa euroa vuosittain. Käytännössä budjettivaikutus eli lisäkustannus muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna on tätä kokonaiskustannusta pienempi riippuen siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen optimaalista kesto ei tunneta. Terveystaloudellisuuden kannalta on perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käytön enimmäiskesto ja käyttää hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.
	Lisänäytön kerääminen	Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja tuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiininomaisesti.
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C34 Keuhkosyöpä	
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumisto, Fimean arviointiraportit	



Luonnos 18.12.2018

Pembrolitsumabi monoterapia ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.x.20xx

Palkon suositus	Pembrolitsumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ja joiden TPS on ≥ 50 % ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK- positiivisia mutaatioita. Lisäksi pembrolitsumabi kuuluu palveluvalikoimaan monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa myös niillä aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoidoa ja joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia (TPS ≥ 1 %) ja joiden kasvaimissa ei ole EGFR- ja ALK- positiivisia mutaatioita. Pembrolitsumabia saavien potilaiden yleistilan tulee olla hyvä (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai lääkityksiä, ja heitä ei ole hoidettu aiemmin PD-1/PD-L1-estäjillä. Hoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden ja hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kk hoidon kohdalla. (ECOG 0-1), heillä ei saa olla vakavasti immuniteettia heikentäviä sairauksia tai lääkityksiä. Suosituksen ehtona on hinnanalennus.	
Arvioinnin osa-alueet	Terveysongelman vakavuus ja yleisyys	Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 Suomessa todettiin 2 626 uutta keuhkojen tai henkitorven syöpätapausta. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. Suurin osa (85–90 %) kaikista keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia.
	Hoitovaihtoehdot	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito pyritään nykyään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Pembrolitsumabi on PD-1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke, jota voidaan käyttää mm. ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon. Saman sairauden hoitoon käytetään yleisesti solunsalpaajahoidoja ja kohdennetusti pienimolekyläarisia TKI-estäjiä. Toisen (tai myöhemmän) linjan hoitovaihtoehtoina ovat myös PD-1-estäjä nivolumabi ja PD-L1-estäjä atezolitsumabi.
	Vaikuttavuus	Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa pembrolitsumabilla (200 mg) on todettu platinapohjaiseen solunsalpaajahoittoon verrattuna suotuisia vaikutuksia muun muassa seuraavissa muuttujissa; elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), 12 kuukauden elossaolo-osuus ja objektiivinen hoitovaste. Lisäksi yleistä terveydentilaa/elämänlaatua kuvaavien EORTC-QLQ-C30-pisteiden muutos oli pembrolitsumabille suotuisa solunsalpaajahoittoon verrattuna. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (ja myöhemmän) linjan hoidossa pembrolitsumabin (2 mg/kg) on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania dosetakseliin verrattuna. Vaikutuksessa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ei todettu eroa hoitoon dosetakselilla.
	Turvallisuus	Fimean arvioimissa keuhkosyöpätutkimuksissa pembrolitsumabihoidoissa ilmeni haittavaikutuksia yleensä ja vakavia asteen 3–5 haittavaikutuksia vähemmän kuin solunsalpaajia saaneilla potilailla. PD-1/PD-L1-estäjien käyttöön on todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä immuunijärjestelmän toimintaan liittyviä haittavaikutuksia, joista osa voi ilmaantua vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
	Kustannukset ja budjettivaikutus	Pembrolitsumabia annostellaan 200 mg 3 viikon välein. Yhden lääkeannoksen veroton tukkumyyntihinta on 7 132 euroa ja annostelukustannukset huomioiden vuoden kestoisen pembrolitsumabihoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat arviolta 134 000 euroa. Mikäli 60 potilasta saisi 12 kk kestoisen hoidon, kokonaiskustannukset olisivat noin 8 miljoonaa euroa vuosittain. 130 potilaan hoitaminen aiheuttaisi vastaavasti 17,4 miljoonan euron kustannukset. Käytännössä budjettivaikutus eli lisäkustannus muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna on näitä kokonaiskustannuksia pienempi riippuen siitä, mikä on annettavien hoitojen kesto ja miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.
	Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena	PD-1/PD-L1-estäjillä toteutetun hoidon optimaalista kestoja ei tunneta. Terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta on perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käytön enimmäiskesto ja käyttää toisen (tai myöhemmän) linjan hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.
Lisänäytön kerääminen	Tiedot hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja tuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista suositellaan keräämään ja raportoimaan rutiinimaisesti.	
Diagnoosi (ICD-10)-koodit	C34 Keuhkosyöpä	
Taustatiedot ja lähteet	Palkon perustelumisto, Fimean arviointiraportit	



Versio 18.12.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

ATETSOLITSUMABI, NIVOLUMABI JA PEMBROLITSUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA



Versio 18.12.2018

Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio	1
3.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	2
3.1.	Fimean arviointiraportit	2
3.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset	3
3.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset	4
4.	Intervention sisällöstä	6
5.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	7
6.	Intervention vaikuttavuus	8
7.	Intervention turvallisuus	12
8.	Intervention kustannukset.....	14
9.	Eettinen tarkastelu	16
10.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	18
11.	Johtopäätökset	18
12.	Johtopäätös edellä todetun perusteella	21
Liite 1.	Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet.....	23
Liite 2.	Lähteet	24



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Tämä perustelumuistio käsittelee atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia monoterapiana ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisen tai toisen linjan hoidossa. Näistä lääkehoidoista, kyseisissä käyttöaiheissa, ei ole annettu aiempaa Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikomaneevoston suositusta.

Palkon suositus perustuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen, jotka on julkaistu vuosina 2016–2017. Tässä muistiossa ei ole huomioitu uusinta tutkimustietoa, joka mahdollisesti on julkaistu Fimean arviointiraporttien valmistumisen jälkeen.

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). Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikomaneevoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaan (Terveystieteiden tutkimuslaki 1202/2013).

2. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoima

Tämä suositus koskee ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia. Ei-pienisoluiset kasvaimet jaetaan edelleen histologisiin alaryhmiin sen mukaan, onko kyseessä levyepiteeliperäinen kasvain (levyepiteelisyöpä) vai ei-levyepiteeliperäinen kasvain (useimmiten adenokarsinooma).

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 keuhkojen tai henkitorven syöpätapauksia (ICD-10-diagnosikoodit C33–C34) todettiin 2 626 henkilöllä, ja näihin sairauksiin liittyviä kuolemia oli 2 235. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

Interventio

Atetsolitsumabilla, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoitoon. Käyttöaiheiden rajauksissa on jonkin verran eroja, jotka on kuvattu alla. Pembrolitsumabi on toistaiseksi näistä kolmesta PD-1/PD-L1-estäjästä ainoa, jolla on käyttöaihe myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisen linjan hoitoon.



STM038:00/2017

- Atetsolitsumabi on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos kasvaimessa on EGFR-geenin aktivoiva mutaatio tai ALK-positiivinen mutaatio, potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettua hoitoa ennen atetsolitsumabi-hoidon antamista.
- Nivolumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisille.
- Pembrolitsumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ja joiden TPS (tumour proportion score) on ≥ 1 % ja jotka ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoidoa. Pembrolitsumabi-hoidon aloittamisen edellytyksenä on myös, että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet täsmähoitoa.
- Pembrolitsumabi monoterapiana on tarkoitettu metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ja joiden TPS on ≥ 50 % ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.

Suositus ei koske pembrolitsumabin, pemetreksedin ja platinasolunsalpaajan yhdistelmähoitoa keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

3. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

3.1. Fimean arviointiraportit

Palkon suositus perustuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen:

Ensilinjan hoito (monoterapia)

- Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa (Härkönen ym. 2017a)

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

- Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa (Härkönen ym. 2017b)
- Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016a)



STM038:00/2017

- Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016b)

3.2. Kotimaiset hoitosuosituksset ja selvitykset

Ensilinjan hoito

Suomalainen keuhkosityövän käypä hoito -suositus on päivitetty maaliskuussa 2017. Suosituksen mukaan hyväkuntoisen (ECOG/WHO 0–1) potilaan ensilinjan hoito on platinayhdisteen ja toisen solunsalpaajan yhdistelmä. Pemetreksediä voidaan käyttää ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon. Iäkkäille potilaille sekä potilaille joiden suorituskyky on alentunut (ECOG/WHO 2) suositellaan ensisijaisesti yksittäistä solunsalpaajaa. Lisäksi Käypä hoito -suosituksessa esitetään useita erilaisia hoitovaihtoehtoja, joiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus. Näitä hoitovaihtoehtoja ei ole referoitu tarkemmin Fimean arviointiraportissa.

Käypä hoito -suosituksessa todetaan pembrolitsumabin pidentäneen kokonaiselossaoloaika (OS) sekä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) platinayhdistelmähoitoon verrattuna, kun PD-L1-ilmentymisen taso kasvaimessa on vähintään 50 % (TPS \geq 50 %). Käypä hoito -suositus ei ota suoraan kantaa siihen, pitäisikö pembrolitsumabia käyttää hoitovaihtoehtona ensilinjan hoidossa vai ei. Suosituksessa todetaan, että ”menossa olevat tutkimukset selkiyttävät PD-1 lääkkeiden asemaa ensilinjan hoidossa.”

Suomen keuhkosityöpäryhmän lokakuussa 2018 päivittämän kannanoton mukaan pembrolitsumabi monoterapiana on ensijainen hoito niille Stage IV tai residivoinutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joiden yleistila on hyvä (ECOG 0-1), immunoterapia ei ole vasta-aiheista ja tuumorin PD-L1 \geq 50 %. Solunsalpaajahoidoa suositellaan ensisijaisena ensilinjan hoitomuotona niille ECOG 0-1 yleistilan potilaille, joiden tuumorin PD-L1 < 50 tai ei ole tiedossa. Heikomman yleistilan potilaille (ECOG 2) ensisijaiseksi hoitomuodoksi suositellaan yksittäistä solunsalpaajaa.

Toisen linjan hoito

Käypä hoito-suosituksessa esitetään useita erilaisia hoitovaihtoehtoja ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Monet näistä vaihtoehtoista ovat sellaisia, että niiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus.

Käypä hoito -suosituksen valmistuessa (21.3.2017) atetsolitsumabilla ei ollut vielä käyttöaihetta ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Nivolumabin ja pembrolitsumabin käytöstä todetaan: ”PD-1-



STM038:00/2017

lääkkeet nivolumabi ja pembrolitsumabi pidentävät potilaiden elossaoloaikaan sekä vähentävät hoidon haittoja verrattuna dosetaksiiniin. Vain osa potilaista hyötyy PD-1-lääkkeistä ja nämä lisäävät hoidon kustannuksia, joten potilasvalintaa suositellaan käytettäväksi. Hoidosta hyötyvien osuus on suurempi, mikäli kasvain ilmentää PD-L1-tekijää, joka on myös pembrolitsumabin käytön kriteeri, potilaalla on merkittävä tupakointihistoria ja kasvaimessa ei ole todettavissa EGFR- tai ALK-geenimuutosta. Immunologisten hoitojen vasta-aiheet on otettava huomioon potilasvalinnassa.”

Suomen keuhkosyöpäryhmä linjaa ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidosta, että mikäli potilas on saanut ensilinjassa immunoterapiaa sisältäviä hoitoa, niin ainoa hoitomuoto toisessa linjassa on solunsalpaaja. Mikäli potilas sen sijaan on saanut ensilinjan hoitona platinayhdistelmää ja hänen yleistilansa arvioidaan hyväksi (ECOG 0-1), tulee immunoterapiaa hoitona harkita ja vaihtoehtoisina lääkkeinä mainitaan atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi ja myös yksittäiset solunsalpaajat. Suosituksen mukaisesti hyödyn todennäköisyys immunoterapioille kasvaa yhdessä PD-L1 ilmentymän kanssa ja ainakin korkean ilmentymän potilaille ($\geq 50\%$) tulisi immunoterapiaa harkitan ensisijaisena hoitomuotona. Immunoterapian yleistä käyttöä PD-L1 negatiivissa tapauksissa ei suositella.

3.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Fimean arviointiraporteissa on referoitu soveltuvin osin Eurooppalaisen onkologijärjestön (ESMO) hoitosuositusta (Novello ym. 2016) ja Amerikkalaisen onkologijärjestön (ASCO) hoitosuositusta (Hanna ym. 2017).

Muiden maiden HTA-arviointeja ja korvattavuuspäätöksiä oli Fimean arviointiraporttien julkaisuajankohtana saatavilla vain rajallisesti. Tässä referoidaan lyhyesti ensilinjan pembrolitsumabi-monoterapiaan liittyviä suosituksia, 23.8.2017 tilanteen mukaisesti (Härkönen ym. 2017a) sekä kyseisten maiden sen jälkeen ilmestuneitä arviointeja ja suosituksia. Toisen linjan PD-1/PD-L1-hoitoon liittyvien suositusten osalta esitetään linkit alkuperäisiin lähteisiin (tilanne 5.-6.7.2018).

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Ruotsi (TLV/NT-rådet): pembrolitsumabia voidaan käyttää ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa, käyttöaiheen mukaisin rajauksin. Käytön edellytyksenä on luottamuksellisesti sovittu hinnan alennus; myös hoidon keston rajaaminen 24 kuukauteen parantaa hoidon kustannus-vaikuttavuutta.

Norja (NoMA/ Beslutningsforum for nye metoder): Luottamuksellisella sopimushinnalla pembrolitsumabi täyttää priorisointikriteerit



STM038:00/2017

(sairauden vakavuus, kliinisesti relevantti hyöty, kustannus-vaikuttavuus), ja sen käyttöä ensilinjan hoidossa voidaan suositella.

Saksa (IQWiG): Pembrolitsumabi voi tuoda lisähyötyä (hint of considerable added benefit) erityisesti kokonaiselossaoloaikaan, kun vertailuhoitona on platinapohjainen kemoterapia. Pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat yleisempiä kuin vertailuryhmän potilailla, mutta pembrolitsumabihoitoon liittyi vähemmän vakavia haittavaikutuksia. Arvioinnissa ei käsitelty hoidon kustannuksia.

Englanti ja Wales (NICE): Pembrolitsumabia suositellaan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisille potilaille. Hoidon edellytyksenä on, että hoidon kesto rajataan enintään 24 kuukauteen. Lisäksi edellytetään hallitun käyttöönotton (managed access agreement) sopimusehtojen noudattamista, ja että hoito rahoitetaan syöpärahaoston (Cancer Drugs Fund) kautta. Arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta, koska KEYNOTE-024-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat tulokset ovat vielä keskeneräiset. NICE:n suositus päivitetään, kun KEYNOTE-024-tutkimuksen lopulliset tulokset ovat käytettävissä.

Skotlanti (SMC): Pembrolitsumabia suositellaan PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisesti. Käytön edellytyksenä on hoidon keston rajoittaminen enintään kahteen vuoteen. Lisäksi edellytetään hinnanalennusta (Patient Access Scheme, PAS), joka parantaa pembrolitsumabi-hoidon kustannus-vaikuttavuutta.

Kanada (CADTH): Pembrolitsumabia suositellaan ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon käyttöaiheen mukaisesti. Lisäksi levinneisyysasteen IIIB tautia sairastaville potilaille hoidon kriteerinä on, etteivät he sovellu mahdollisesti parantavaan samanaikaiseen (concurrent) kemosädehoitoon. Kaikilta potilailta edellytetään hyvää suorituskykyä. Hoidon enimmäiskesto on kaksi vuotta (35 sykliä). Hoidon korvattavuuden edellytyksenä on, että pembrolitsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan hinnan alennuksen avulla hyväksyttävälle tasolle.

Valmisteyhteenvedon kiinteästä annosteluohjeesta (200 mg) poiketen Kanadassa suositellaan potilaan painoon perustuvaa annostelua, 2 mg/kg. Kuitenkin niin, että kerta-annos olisi korkeintaan 200 mg.



STM038:00/2017

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito**Taulukko 1.** Linkkejä muiden maiden arviointiraportteihin ja suosituksiin, jotka koskevat atetsolitsumabin, nivolumabin tai pembrolitsumabin käyttöä ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa. Linkit on koottu 5.-6.7.2018.

	Atetsolitsumabi	Nivolumabi	Pembrolitsumabi
Ruotsi	Yhteinen suositus kaikista kolmesta valmisteesta (20.2.2018): http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Keytruda-Opdivo-Tecentriq-NSCLC-andralinjen-180220.pdf		
Norja	https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-indikasjon-i	https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-vii	https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-i
Tanska	?	?	Arviointi meneillään http://www.medicinraadet.dk/gangvaerende-vurderinger/ansoegninger-under-behandling/pembrolizumab-keytruda-1
Englanti ja Wales	https://www.nice.org.uk/guidance/ta520	Levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.nice.org.uk/guidance/ta483 Ei-levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.nice.org.uk/guidance/ta484	https://www.nice.org.uk/guidance/ta428
Skotlanti	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-for-nsclc-fullsubmission-133618/	Levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-114416/ Ei-levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-for-non-squamous-nsclc-fullsubmission-118016/	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-120417/
Kanada	https://www.cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details	https://www.cadth.ca/opdivo-non-small-cell-lung-cancer-details	https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details

4. Intervention sisällöstä

Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat monoklonaalisia PD-1- tai PD-L1 estäjiä, joiden vaikutus perustuu syöpäsoluihin kohdistuvan immuunivasteen voimistamiseen. Kun immuunivaste vahvistuu, elimistön oma puolustusmekanismi voi tuhota syöpäsoluja. Näitä immunologisia hoitoja on tutkimuksissa jatkettu niin kauan kuin niistä arvioitiin saatavan kliinistä hyötyä tai kunnes potilaille ilmaantui kohtuuttomia haittavaikutuksia.

Atetsolitsumabi on PD-L1¹-estäjä. Se on kehitetty tunnistamaan monien syöpäsolujen pinnalta löytyvä proteiini PD-L1 ja kiinnittymään siihen. Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1²-estäjiä. Ne sitoutuvat tiettyjen immuunijärjestelmän solujen, T-solujen, PD-1-reseptoreihin.

Fimean arviointiraportin tutkimuksessa atetsolitsumabin kerta-annos oli 1200 mg, ja annostelu laskimonsisäisesti kolmen viikon välein.

¹ PD-L1 = Programmed death-ligand 1² PD-1 = programmed death-1 protein



STM038:00/2017

Nivolumabin hoitoannos arvioiduissa töissä oli 3 mg/kg laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona 2 viikon välein. Pembrolitsumabin ensilinjan hoidon työssä käytettiin 200 mg kertaannosta. Toisen linjan työssä annos määriteltiin potilaan painon mukaan (2 mg/kg). Pembrolitsumabi annosteltiin laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein.

Fimean arviointiraportit perustuvat taulukossa 2 esitettyihin tutkimuksiin: ensilinjan hoidossa pembrolitsumabia on verrattu platinapohjaiseen kemoterapiaan. Toisen (tai myöhemmän linjan) hoidossa atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia on verrattu dosetakseliin. Lisäksi Fimean arvioinneissa on mahdollisuuksien mukaan pyritty tekemään epäsuoraa vertailua atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välillä. Kattavin vertailu toisen linjan hoidon osalta löytyy Fimean atetsolitsumabi-arvioinnista (Härkönen ym. 2017, alaluku 3.5).

5. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 keuhkojen tai henkitorven syöpätapauksia (ICD-10-diagnosikoodit C33–C34) todettiin 2 626 henkilöllä, ja näihin sairauksiin liittyviä kuolemia oli 2 235. Ikävakioitu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnosoista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Fimean arvion mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 130 sellaista ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, jotka vastaavat pembrolitsumabi-monoterapian käyttöaihetta ensilinjan hoidossa (PD-L1-positiivinen (TPS \geq 50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiivinen syöpä). Potilasmääräarvioon liittyy useita epävarmuustekijöitä, joita on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2017a).

Toisen linjan hoito

Fimean arvion mukaan vuosittain noin 120 potilasta voisi soveltua saamaan PD-1- tai PD-L1-estäjää ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitona (Härkönen ym. 2017b). Potilasmäärä olisi arviolta puolta pienempi (noin 60), mikäli hoito rajataan vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS \geq 1 %). Pembrolitsumabin käyttöaiheeseen (toisen linjan hoidossa) sisältyy tällainen rajausta kasvaimen PD-L1-pitoisuudesta, mutta atetsolitsumabin ja nivolumabin käyttöaiheissa ei ole vastaavaa rajausta.



STM038:00/2017

6. Intervention vaikuttavuus

Näyttö atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksista edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa perustuu pääasiassa taulukossa 2 lueteltuihin tutkimuksiin. KEYNOTE-010-tutkimus on faasin II/III tutkimus ja muut ovat faasin III tutkimuksia. Tutkimusten tärkeimmät tulokset on koottu taulukoihin 3-6.

Taulukko 2. Arviointien yhteydessä tunnistetut keskeisimmät tutkimukset.

Tutkimus (julkaisu)	Vertailtavat hoitovaihtoehdot (tutkimushaarat)	Kasvaimen tai populaation rajaus / erityispiirteet	Ensisijainen tulosmuuttuja
ENSIMMÄISEN LINJAN HOITO			
KEYNOTE-024 (Reck ym. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolitsumabi Platinapohjainen kemoterapia 	PD-L1-ilmentyminen $\geq 50\%$ Ei EGFR- tai ALK-positiivisia kasvaimia	PFS
TOISEN TAI MYÖHEMMÄN LINJAN HOITO			
OAK (Rittmeyer ym. 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Atetsolitsumabi Dosetakseli 	Ei rajoituksia kasvaimen levyepiteelihistologian tai PD-L1-ilmentymisen suhteen	OS
CheckMate 017 (Brahmer ym. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumabi Dosetakseli 	Levyepiteeliperäinen kasvain	OS
CheckMate 057 (Borghaei ym. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumabi Dosetakseli 	Ei-levyepiteeliperäinen kasvain	OS
KEYNOTE-010 (Herbst ym. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolitsumabi 2 mg/kg Pembrolitsumabi 10 mg/kg* Dosetakseli 	PD-L1-ilmentyminen $\geq 1\%$	OS, PFS

OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

*Tämä annostelu ei vastaa pembrolitsumabin käyttöaihetta. Siksi Fimean arviointi perustui vain dosetakselin ja pembrolitsumabi 2mg/kg -ryhmän väliseen vertailuun

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Pembrolitsumabilla yksittäisenä lääkeaineena on todettu platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen (TPS $\geq 50\%$) keuhkosityövän ensilinjan hoidossa suotuisia vaikutuksia muun muassa seuraavissa muuttujissa: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), 12 kuukauden elossaolo-osuus ja objektiivinen hoitovaste. Lisäksi yleistä terveydentilaa/elämänlaatua kuvaavien EORTC-QLQ-C30-pisteiden muutos oli pembrolitsumabille suotuisa kemoterapiaan verrattuna. Elämänlaadussa ryhmien välillä havaitun eron (7,8 pistettä) kliininen merkitys ei kuitenkaan ole tiedossa.

Tulosten tulkintaa hankaloittaa merkittävä crossover-ilmiö ja myöhempien hoitolinjojen vaikutus. Lisäksi kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat tulokset ovat vielä keskeneräiset.

Taulukko 3. PEMROLITSUMABI-monoterapia ensilinjan hoitona:

KEYNOTE-024-tutkimuksen toisen välianalyysin (9.5.2016) keskeiset tulokset.

	Pembrolitsumabi (n = 154)	Kemoterapia (n = 151)	HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani, kk	N/A	N/A	HR 0,60 (0,41–0,89)



STM038:00/2017

6 kk elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	80,2 (72,9–85,7)	72,4 (64,5–78,9)	-
12 kk elossaolo-osuus, %	69,9	54,2	-
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	10,3 (6,7–N/A)	6,0 (4,2–6,2)	HR 0,50 (0,37–0,68)
6 kk PFS-osuus, % (95 %:n LV)	62,1 (53,8–69,4)	50,3 (41,9–58,2)	-
12 kk PFS-osuus, %	47	15	-
ORR, % (95 %:n LV)	44,8 (36,8–53,0)	27,8 (20,8–35,7)	RR 1,61 (1,18–2,20)
Hoitovasteen keston mediaani, kk	N/A	6,3	-
Hoitovasteen kesto			
≥ 2 kk, n (%)	68 (100,0)	42 (100,0)	-
≥ 4 kk, n (%)	59 (93,6)	33 (89,3)	-
≥ 6 kk, n (%)	43 (88,0)	16 (59,4)	-
≥ 9 kk, n (%)	15 (81,9)	4 (36,2)	-

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; PFS-osuus: niiden potilaiden osuus, jotka ovat elossa ja joiden tauti ei ole edennyt; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); LV: luottamusväli; N/A: tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on kemoterapian vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on kemoterapian vaikutusta suotuisampi). RR on laskettu Fimean toimesta.

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Atetsolitsumabilla on todettu dosetakseliin verrattuna suotuisia vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ja hoitovasteen keston. Myös turvallisuusprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Objektiivisen hoitovasteen saavuttamisessa ja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei kuitenkaan ollut eroa atetsolitsumabin ja dosetakselin välillä. Tulokset ovat samansuuntaisia sekä faasin III OAK-tutkimuksessa että faasin II POPLAR-tutkimuksessa. Tulosten tulkintaa hankaloittaa jossain määrin se, että OAK-tutkimuksessa lähes puolet potilaista (48 % atetsolitsumabi- ja 45 % dosetakseli-ryhmästä) on saanut jatkohoitona vähintään yhtä lääkehoitoa.

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaavat siihen, että atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on dosetakselia suotuisampi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin havaittavissa trendiä siitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi näkyy myös nivolumabilla (Härkönen ym. 2016b).

Taulukko 4. ATETSOLITSUMABI toisen linjan hoitona:

OAK-tutkimuksen ensimmäisen välianalyysin (7.7.2016) keskeiset tulokset.

	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)	HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani, ITT-populaatio kk (95 %:n LV)	13,8 (11,8–15,7)	9,6 (8,6–11,2)	HR 0,73 (0,62–0,87)



STM038:00/2017

	n = 241	n = 222	
OS-mediaani, PD-L1-positiiviset kasvaimet (TC1/2/3 tai IC1/2/3), kk (95 %:n LV)	15,7 (12,6–18,0)	10,3 (8,8–12,0)	HR 0,74 (0,58–0,93)
12 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	218 (55 %)	151 (41 %)	RR 1,44 (1,23–1,69)
18 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	157 (40 %)	98 (27 %)	RR 1,60 (1,29–1,98)
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	2,8 (2,6–3,0)	4,0 (3,3–4,2)	HR 0,95 (0,82–1,10)
Objektiivinen hoitovaste, n (%)	58 (14 %)	57 (13 %)	RR 1,02 (0,72–1,43)
Hoitovasteen kesto**, mediaani, kk (95 %:n LV)	16,3 (10,0–NE)	6,2 (4,9–7,6)	HR 0,34 (0,21–0,55)

*Elosaolo-osuudet perustuvat Kaplan-Meierin estimaatteihin (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi).

**Hoitovasteen kesto mitattiin niiltä potilailta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (atetsolitsumabiryhmässä 58 ja dosetakseli-ryhmässä 57 potilasta). Hoitovasteen kestolla tarkoitettiin aikaa hoitovasteen saavuttamisesta kuolemaan tai taudin etenemiseen.

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; LV: luottamusväli; NE: tieto ei ole käytettävissä tai tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi). RR:t on laskettu Fimean toimesta.

Nivolumabilla on osoitettu dosetakseliin verrattuna kokonaiselossaoloaika pidentävä vaikutus sekä levyepiteeliperäisen että ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lisäksi nivolumabin haittaprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Nivolumabin vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) on vaatimaton, ja CheckMate 057 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli nivolumabiryhmän potilailla jopa lyhyempi kuin dosetakseli-ryhmässä.

Alaryhmäanalyysien perusteella erityistä huomiota tulisi kiinnittää kasvaimen PD-L1-ilmentymiseen ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa. Nivolumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on dosetakseliin verrattuna suotuisa vain silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Vastaavaa yhteyttä ei havaittu levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa.

Taulukko 5. NIVOLUMABI toisen linjan hoitona:

Yhteenveto CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten keskeisistä tuloksista. Näissä tutkimuksissa nivolumabin annosteluna 3 mg/kg kahden viikon välein.

	Levyepiteeliperäinen NSCLC		Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC	
	CheckMate 017 -tutkimus ¹ (2. linja)		CheckMate 057 -tutkimus ² (2. tai 3. linja)	
	Nivolumabi (n = 135)	Dosetakseli (n = 137)	Nivolumabi (n = 292)	Dosetakseli (n = 290)
OS-mediaani (kk)	9,2	6,0	12,2	9,4
HR (95 %:n LV)	0,59 (0,44–0,79)		0,72 (0,60–0,88)	
PFS-mediaani (kk)	3,5	2,8	2,3	4,2
HR (95 %:n LV)	0,62 (0,47–0,81)		0,92 (0,77–1,11)	
12 kk elossaolo-osuus	42 %	24 %	51 %	39 %



STM038:00/2017

RR (95 %-n LV)	0,57 (0,40–0,82)		0,76 (0,64–0,92)	
24 kk elossaolo-osuus	23 %	8 %	29 %	16 %
RR (95 %-n LV)	0,37 (0,19–0,72)		0,56 (0,40–0,78)	
ORR	20 %	9 %	19 %	12 %
RR (95 %-n LV)	0,45 (0,24–0,85)		0,63 (0,43–0,93)	
Hoitovasteen keston mediaani (kk)	N/A	8,4	17,2	5,6
Vakavat haittavaikutukset ³	6,9 %	55,0 %	10,5 %	53,7 %
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi	3,1 %	10,1 %	4,9 %	14,9 %

¹tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (interim analysis), ja 24 kuukauden elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

²Muut tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (18.3.2015), mutta OS-tulokset lisäseurannan jälkeen (2.7.2015) ja 24 kk:n elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

³Hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset, haitta-aste 3-4 (1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus).

NSCLC: ei-pienisoluihin keuhkosyöpä; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; OS: kokonaiselossaoloaika; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; RR: riskisuhde; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); kk: kuukautta; N/A: tieto ei satavilla, koska mediaania ei ole saavutettu

Pembrolitsumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania 1,9 kuukaudella dosetakseliin verrattuna.

Vaikutuksessa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ei ollut eroa dosetakseliin verrattuna. PFS ei kuitenkaan ole optimaalinen tulosmuuttuja arvioitaessa immunologisten hoitojen tehoa, joissa hoitovaste ja hoidon todellinen hyöty saattavat näkyä vasta 1–2 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta lisääntyneenä elossaolevien potilaiden osuutena.

Elosaoloaikaa koskevia tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että KEYNOTE-010 -tutkimuksessa 41 % potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi jatkohoitona muuta systeemistä syöpähoitoa.

Taulukko 6. PEMBROLITSUMABI toisen linjan hoitona:

KEYNOTE-010 -tutkimuksen keskeiset tulokset pembrolitsumabin käyttöaiheen mukaisella annostelulla (2 mg/kg), taudin histologian mukaisissa alaryhmissä. Tulokset on raportoitu potilasjoukosta, jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %.

		Pembrolitsumabi 2 mg/kg	Dosetakselli	HR tai RR (95 %-n LV)
Levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen ³ NSCLC, yhdistetyt tulokset (n = 678)	OS-mediaani (kk)	10,4	8,5	0,71 ¹ (0,58–0,88)
	PFS-mediaani (kk)	3,9	4,0	0,88 ¹ (0,74–1,05)
	12 kk:n elossaolo-osuus	43 %	35 %	1,25 ² (1,03–1,51)
	ORR	18 %	9 %	1,93 ² (1,30–2,88)
Levyepiteeliperäinen NSCLC (n = 142)	OS	-	-	0,88 ¹ (0,55–1,39)
Ei-levyepiteeliperäinen ³ NSCLC (n = 481)	OS	-	-	0,67 ¹ (0,52–0,87)



STM038:00/2017

OS: kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **ORR:** objektiivisesti arvioitu hoitovaste (hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); **NSCLC:** ei-pienisolainen keuhkosityöpä; **LV:** luottamusväli; -: tieto ei saatavilla.

¹Hasardisuhde (**HR**): $HR < 1$ tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

²Riskisuhde (**RR**): $RR > 1$ tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

³Ei-levyepiteeliperäisellä syövällä tarkoitetaan tässä yhteydessä adenokarsinoomaa.

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa

Fimean tekemässä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positiivisen ($TPS \geq 1\%$, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Eroja ei myöskään todettu vahvasti PD-L1-positiivisten ($TPS \geq 50\%$, TC3 tai IC3) kasvainten osalta atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa, kun vertailtavia muuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitovasteen saavuttaminen. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin merkittäviä rajoitteita, joita kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2017b).

Tutkimustulosten sovellettavuus

Tutkimustulosten sovellettavuuteen liittyy rajoitteita. Suomessa yli kolmannes (36 %) uusista keuhkojen tai henkitorven syövästä todetaan 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla henkilöillä. OAK- ja CheckMate 017-tutkimusten potilaista 11 % ja CheckMate 057-tutkimuksen potilaista vain 7 % kuului tähän ikäryhmään. KEYNOTE-010-tutkimuksessa ei ollut mukana lainkaan yli 69-vuotiaita potilaita. Lisäksi kaikissa vertailtavissa tutkimuksissa oli mukana vain potilaita, joiden suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1). Suomalaisten keuhkosityöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta on todennäköistä, että merkittävällä osalla suorituskyky on alentunut, ECOG-asteikolla ≥ 2 . Tällöin on mahdollista, että vaikutukset kokonaiselossaoloaikaan ovat pienempiä kuin tutkimuksissa havaitut vaikutukset hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) potilailla. (Härkönen ym. 2017b)

7. Intervention turvallisuus

Atetsolitsumabi: Haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä OAK-tutkimuksen molemmissa ryhmissä (atetsolitsumabi-ryhmässä 94 % ja dosetakseli-ryhmässä 96 %). Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (64 % vs. 86 %) sekä hoitoon liittyviä vakavia haittavaikutuksia (10 % vs. 18 %) ilmeni kuitenkin vähemmän atetsolitsumabi-ryhmän potilailla kuin dosetakselia saaneilla potilailla. Myös hoidon keskeyttäminen



STM038:00/2017

haittavaikutuksen vuoksi oli harvinaisempaa atetsolitsumabi-ryhmän potilailla (8 % vs. 19 %).

Nivolumabi: Haittavaikutusten ilmenemisessä ei ollut merkittäviä eroja CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten välillä. Molemmissa tutkimuksissa vakavia haitta-asteen 3–4 haittavaikutuksia ilmeni huomattavasti vähemmän nivolumabia saaneilla potilailla (7–10 %) kuin dosetakselia saaneilla potilailla (54–55 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli yleisempää dosetakseliryhmässä (10–15 %) kuin nivolumabiryhmässä (3–5 %). Vakavista haittavaikutuksista erityisesti neutropenia ja kuumeinen neutropenia olivat harvinaisempia nivolumabi-ryhmässä kuin dosetakseli-ryhmässä.

Nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen tulee huomioida erityisesti hoidettaessa ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää potilailla, joilla on huono ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus. CheckMate 057-tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäistä NSCLC:aa sairastavista ja nivolumabia saaneista potilaista kuoli ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana useampi kuin dosetakselia saaneista (20 % vs. 15 %). Varhaiseen kuolemaan liittyvät tekijät olivat huonompi ennuste ja/tai aggressiivisempi sairaus yhdistettynä kasvaimen matalaan (esim. < 50 %) PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen (Valmisteyhteenveto).

Pembrolitsumabi (toisen linjan hoito): KEYNOTE-010 -tutkimuksessa pemrolitsumabi-hoitoon (2 mg/kg) liittyi vähemmän vakavia (asteen 3–5) haittavaikutuksia kuin dosetakseli-hoitoon (13 % vs. 35 %). Myös hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa pembrolitsumabi-ryhmässä (4 %) kuin dosetakseli-ryhmässä (10 %).

Pembrolitsumabi (ensilinjan monoterapiana): KEYNOTE-024-tutkimuksessa pembrolitsumabi-ryhmän potilailla esiintyi hoitoon liittyviä haittavaikutuksia vähemmän (73 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (90 %). Myös vakavia, haitta-asteen 3–5, hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni vähemmän pembrolitsumabi-ryhmässä kuin kemoterapiaryhmässä (27 % vs. 53 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli hieman yleisempää kemoterapiaryhmän potilailla (7 % vs. 11 %). Immunologisia haittavaikutuksia esiintyi huomattavasti enemmän pembrolitsumabi-ryhmän potilailla (29 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (5 %).

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembolitsumabin turvallisuusprofiilien yhteenveto, toisen linjan hoidon osalta



STM038:00/2017

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilit on kuvattu tarkemmin esim. valmisteyhteenvedoissa. Kaikkien kolmen lääkkeen turvallisuusprofiilit ovat suotuisat dosetakseliin verrattuna, mutta tilastollista vertailua valmisteiden turvallisuusprofiilien välillä (toisen hoitolinjan osalta) ei ole mahdollista tehdä. Vertailtavien valmisteiden välillä ei kuitenkaan näyttäisi olevan suuria eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa.

Systemaattisen katsauksen (Khunger ym. 2017) mukaan pneumoniittia on todettu ilmeneen enemmän PD-1-estäjiä (nivolumabi, pembrolitsumabi) saaneilla potilailla kuin PD-L1-estäjiä (atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi) saaneilla potilailla.

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy erityisesti immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmaantua hoidon aikana tai kuukausien kuluttua hoidon päättymisen jälkeen. Osa haittavaikutuksista on vakavia. Tällaisten haittavaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon tulee kiinnittää erityistä huomiota.

8. Intervention kustannukset

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Pembrolitsumabi on toistaiseksi ainoa PD-1/PD-L1-estäjä, jolla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon. Pembrolitsumabia annostellaan nykyään kiinteällä annostuksella 3 viikon välein, jolloin yhden lääkeannoksen kustannukset ovat 7 132 euroa (Taulukko 7.). Yhden annostelukerran kustannusten arvioitiin olevan 307 euroa. Samaa annostelukustannusta on käytetty myös Fimean aiemmissa arvioinneissa (Härkönen ym. 2016b, 2016c), ja se vastaa indeksikorjattua syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta.

Vuoden kestoisen pembrolitsumabihoidon lääke- ja annostelukustannukset ovat arviolta 134 000 euroa (Taulukko 7.). Fimean kustannusanalyysi perustui oletukseen, että Suomessa noin 130 potilasta saa vuosittain ensilinjan hoitoa metastasoineeseen ei-pienisoluisen PD-L1-positiiviseen (TPS \geq 50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiiviseen keuhkosyöpään. Mikäli kaikki nämä potilaat saisivat ensilinjan hoitona vuoden kestoisesti pembrolitsumabia olisivat vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset noin 17,4 miljoonaa euroa.

Käytännössä kustannukset muodostuvat sen perusteella, miten potilaat jakautuvat eri ensilinjan hoitovaihtoehtojen kesken, mikä on hoitojen todellinen kesto ja mikä osuus potilaista saa vielä myöhemmin toisen linjan hoitoja. Yllä esitetty 17,4 miljoonan euron kustannus on siis teoreettinen yläraja, ja todellisuudessa kustannukset ovat todennäköisesti



STM038:00/2017

merkittävästi pienemmät. Osalla potilaista hoidon kesto jää lyhyemmäksi taudin etenemisen tai haittavaikutusten vuoksi.

Taulukko 7. *Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumanin lääke- ja annostelukustannukset, jos hoito kestää yhden vuoden. Lääkkeiden hinnat ovat valmisteiden verottomia tukkumyyntihintoja.*

Lääkeaine	Annostelu	Lääkkeen hinta/sykli (€)	Annostelu	Syklejä/vuosi	Hinta/vuosi (€); Lääke + annostelu
Atetsolitsumabi	1200 mg 3 vk välein	5 178	307	18	98 737
Nivolumabi	480 mg 4 vk välein	7 094	307	13	96 223
Pembrolitsumabi	200 mg 3 vk välein	7 132	307	18	133 908

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitoon ja annosteluun liittyviä kustannustietoja on koottu taulukkoon 7. Atetsolitsumabin annostus on kiinteä 1 200 mg 3 viikon välein ja yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 5 178 euroa. Nykyään myös nivolumabia annostellaan kiinteästi joko 240 mg kahden tai 480 mg neljän viikon välein. Taulukkoon on valittu 4 viikon välein tapahtuva annostelu, jolloin nivolumabin yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 7 094 euroa. Taulukossa on myös lääkekohtainen arvio vuoden kestoisten hoitojen lääkevalmisteiden ja annostelun kustannuksista.

Jos hoitoa saisi Suomessa vuosittain Fimean arvion mukaiset 120 potilasta, ja hoito heillä kaikilla kestäisi 12 kuukautta, PD-1- tai PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset tässä käyttöaiheessa olisivat yhteensä noin 11,5 – 16,1 miljoonaa euroa lääkevalmisteesta riippuen.

Mikäli PD-1- ja PD-L1-estäjien käyttö rajataan myös muiden kuin pembrolitsumabin osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS \geq 1 %, TC³1/2/3 tai IC⁴1/2/3), hoitoon soveltuvia potilaita olisi Fimean arvion mukaan vuosittain noin 60. Tällöin PD-1- ja PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat valmisteesta

³ IC = kasvaimen infiltroiva immuunisolu (tumour-infiltrating immune cell)

⁴ TC = kasvainsolu (tumour cell)



STM038:00/2017

riippuen noin 5,8 – 8,0 miljoonaa euroa, mikäli hoito kestäisi kaikilla potilailla 12 kuukautta.

Yllä esitetyt kustannusarviot vuoden kestoisista hoidoista ovat teoreettisia ylärajoja, ja todelliset kustannukset näillä potilasmäärillä (120 tai 60 vuosittain) ovat todennäköisesti pienemmät. Merkittävällä osalla potilaista hoidon kesto jää vuotta lyhyemmäksi. Lisäksi on syytä huomioida, että tässä laskelmassa ei esitetä lainkaan budjettivaikutusta eli PD-1/PD-L1-estäjien lisäkustannusta muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Budjettivaikutuslaskelmia on esitetty Fimean arviointiraporteissa.

Fimean arvioinneissa ei tehty kustannusvaikuttavuusanalyysyjä. Ensilinjan pembrolitsumabihoidon osalta Fimean raportissa (Härkönen ym. 2017a, Liite 2) on referoitu muissa maissa tehtyjä kustannusvaikuttavuuslaskelmia. Toisen linjan osalta ks. tämän muistion kohta 3.3.

9. Eettinen tarkastelu

Eettisessä tarkastelussa on hyödynnetty mm. potilastapaamisessa 9.10.2018 käytyä keskustelua.

Oikeudenmukaisuus

Yleensä yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on, että yhtäläisessä tarpeessa olevilla on yhtäläinen mahdollisuus käyttää palveluita ja saada perustellusti hoitoja. Tästä seuraa, että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

PD-1/PD-L1-estäjät ovat hinnaltaan hyvin kalliita lääkkeitä, joilla on jo useita käyttöaiheita eri syöpäsairauksissa. Suomessa vuosittain todettavien, pidemmälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden määrä on kohtalaisen suuri ja arvioitavista immunologisista lääkehoidoista yhteiskunnalle aiheutuvat kustannukset ovat merkittävät.

Eettisesti on perusteltua rajata näiden lääkkeiden käyttöä niille potilaille, jotka käytettävissä olevan tieteellisen näytön mukaan riittävällä varmuudella hyötyvät annetuista hoidoista. Nyt arvioituihin tutkimuksiin hyväksytyt potilaat ovat olleet yleistilaltaan hyväkuntoisia (ECOG 0-1). EGFR- ja ALK-positiivisten kasvainten määrä tutkimuksissa on ollut pieni. Näille potilaille on hoitona olemassa vaihtoehtoisia vahvaan tutkimusnäyttöön perustuvia täsmälääkkeitä.



STM038:00/2017

PD-1/PD-L1-estäjien käytön rajaaminen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on myös perusteltavissa sillä, että optimaalista hoidon kestoa näille lääkkeille ei tiedetä. Hoitojen keston rajaamisella voidaan myös mahdollisesti vähentää hoidoista aiheutuvien haittojen ilmaantumista.

Potilastapaamisessa tuli esiin, että potilaan näkökulmasta lääkkeen vaikuttavuus ja haittojen vähäisyys on verorahoilla rahoitettavan lääkkeen hintaa tärkeämpi tekijä. Toisaalta on oikeudenmukaista suunnata yhteisten varojen käyttöä vaikuttaviin ja turvallisiin lääkkeisiin ja hoitoihin. Potilas ei halua kyseenalaistaa lääkärin valintaa, vaan haluaa luottaa lääkärin asiantuntemukseen lääkkeen turvallisuudesta sekä siitä, että uutta lääkettä ei anneta turhaan. Tällöin potilaan näkökulmasta nähtiin, että lääkärin tulee huolehtia oikeudenmukaisuuden toteutumisesta terveydenhuollon varojen kohdentamisessa päättäessään uuden lääkkeen aloittamisesta. Pidettiin tärkeänä, että hyödynnettäisiin etukäteen lääkkeen vaikuttamista arvioivia menetelmiä, jottei annettaisi turhaan lääkettä, joka ei hoidettavalle henkilölle vaikuta.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy riski vakaville immunologisille haitoille, joista osa ilmenee viivästyneesti hoitojen päättymisen jälkeen. Kaikki immunologisia hoitoja saaneet potilaat eivät hyödy annetuista hoidoista, mutta merkittävä osa potilaista saa hoidoista haittavaikutuksia ja osalla haittavaikutukset voivat olla vakavia sekä pitkäkestoisia.

Potilaan näkökulmasta erityisen hankalaa on epätietoisuus siitä, miten hänen hoitonsa etenee. Uusilta keuhkosityöpäläkkeiltä potilaat toivovat vaikuttavuutta tilanteissa, joissa muut lääkkeet on todettu potilaalla toimimattomiksi sekä vanhoja lääkkeitä vähemmän haittavaikutuksia. Potilaan näkökulmasta on tärkeää, että PD-L1 – lääkkeiden turvallisuutta ja vaikuttavuutta on tutkittu riittävästi ennen käyttöönottoa. Tämä on tärkeää siksikin, ettei turhaan altisteta lääkelle, jolla on myös haittavaikutuksia. Potilaan näkökulmasta toivotaan, ettei lääkitystä lopeteta liian aikaisin, vaan jatketaan niin kauan, kuin on toivoa tai lääke auttaa edes oireisiin eikä aiheuta pahoja haittavaikutuksia. Toimintakyvyn säilyminen on olennainen hoidon tavoite, joka vaihtelee henkilöltäin.



STM038:00/2017

10. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Fimean arviointiraporteissa kuvataan meneillään olevia tutkimuksia atetsolitsumabista, nivolumabista ja pembrolitsumabista keuhkosityövän hoidossa. Kliinisten tutkimusten ohella on tärkeää kerätä lisätietoa näiden lääkkeiden käytöstä ja kustannuksista tosielämässä.

11. 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.

Palko katsoo, että ei-pienisoluisen keuhkosityöpä on vakava ja pääsääntöisesti huonoennusteinen sairaus, jonka 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.

Paikallisesti edenneen ja metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän diagnostiikka ja hoidot ovat kehittyneet huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana. Nykyään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Tällaisia hoidon valintaan vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi kasvaimen histologia ja tietyt molekylaariset muutokset (EGFR, ALK). Nyt arvioiduista PD-1/PD-L1-estäjistä pembrolitsumabi on toistaiseksi ainoa lääke, jolla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Käyttöaihe monoterapiana on rajattu kasvaimiin, jotka ovat PD-L1-positiivisia (TPS \geq 50 %) ja EGFR- ja ALK-negatiivisia. Pembrolitsumabin käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa rajautuu myös vain PD-L1-



STM038:00/2017

positiivisiin (TSP \geq 1 %) kasvaimiin. Atetsolitsumabilla ja nivolumabilla ei ole vastaavia käyttöaiheen rajoituksia.

Keuhkosityövän käypä hoito -suositus (2017) suhtautuu melko varauksellisesti PD-1-estäjien käyttöön ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Fimean arvioinnin mukaan pembrolitsumabi-hoidon vaikutukset ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa ovat suotuisat platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna, mutta kustannukset erittäin korkeat. Hoidon vaikuttavuutta ei myöskään kyseenalaistettu kartoitetuissa muiden maiden suosituksissa, mutta elossaoloaikaan liittyvien tulosten keskeneräisyyttä on pidetty merkittävänä hoitopäätöksiin vaikuttavana epävarmuustekijänä. Suomen keuhkosityöpäryhmän kannanoton mukaan pembrolitsumabi monoterapiana on ensijainen hoito niille Stage IV tai residivoinutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joiden yleistila on hyvä (ECOG 0-1), immunoterapia ei ole vasta-aiheista ja tuumorin PD-L1 \geq 50 %.

Käypä hoito -suositus (2017) suhtautuu PD-1-estäjien käyttöön toisen linjan hoidossa yhtenä hoitovaihtoehtona ns. varovaisen positiivisesti eli tietyin rajoituksin. Suomen keuhkosityöpäryhmän mukaan immunoterapiaa tulee toisessa hoitolinjassa harkita niillä ECOG 0-1 potilailla, jotka ovat saaneet platinayhdistelmää ensilinjan hoitona.

Fimean tekemän PD-1/PD-L1-estäjien epäsuoran vertailun mukaan toisen tai myöhemmän linjan hoidoissa ei arvioitujen lääkeaineiden välillä todettu eroja vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positiivisissa (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) tapauksissa. Eroja ei myöskään todettu vahvasti PD-L1-positiivisten (TPS \geq 50 %, TC3 tai IC3) kasvainten osalta atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa, kun muuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitovasteen saavuttaminen.

Fimean lääkekohtaisessa arviossa nivolumabin osalta kiinnitettiin huomiota ei-pienisoluisen ja ei-levyepiteeliperäisen keuhkosityövän toisen linjan hoidon tuloksissa siihen, että vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (OS) ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) olivat suotuisat vain, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Lisäksi nivolumabin vaikutuksen viivästyneellä alkamisella arvioitiin voivan olla vaikutusta hoidettaessa huonoennusteista ja/tai aggressiivista ei-levyepiteeliperäistä keuhkosityöpää sairastavia potilaita.

Atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan arvioitiin dosetakselia suotuisammaksi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin



STM038:00/2017

havaittavissa viitteitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi on nähtävissä myös nivolumabin tuloksissa, mutta vähäisempänä.

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy riski vakaville immunologisille haitoille ja merkittävä osa potilaista saa hoidoista haittavaikutuksia. Osalla haittavaikutukset voivat olla vakavia sekä pitkäkestoisia.

Palko katsoo, että ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito PD-1/PD-L1-estäjillä on lääketieteellisesti perustelua kohdassa 12 esitetyn rajauksin.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelyssä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

PD-1/PD-L1-estäjähoitojen optimaalista kestoa ei tunneta, eikä valmisteyhteenvedon ohjeissa ole määritelty hoitojen ajallisen keston enimmäispituuksia. Monissa kansainvälisissä suosituksissa (Ruotsi, Englanti, Skotlanti, Kanada) hoitojen enimmäiskesto on rajattu kahteen vuoteen. Enimmäiskeston lisäksi pembrolitsumabin ensilinjan hoidon edellytyksenä julkisessa terveydenhuollossa on monissa maissa lääkkeen hinnanalennus, jotta hoitoa voidaan pitää kustannusvaikuttavana. Eettiseltä kannalta on punnittava yksilön etua suhteessa yhteiseen hyvään, kun rajallisilla terveydenhuollon voimavaroilla pyritään saamaan aikaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä oikeudenmukaisesti jakautuneena.

Toisen linjan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa, eikä epäsuoran vertailun perusteella ole viitteitä siitä, että näiden lääkkeiden välillä olisi eroja vaikutuksissa elossaoloaikaan. Näin ollen hoidon valinta voi käytännössä perustua edullisimmin saatavilla olevaan vaihtoehtoon, huomioiden mahdolliset hinnanalennukset.



STM038:00/2017

Palko katsoo, että terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta on lääketieteelliseen näyttöön pohjautuen perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käytön enimmäiskesto ja käyttää hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.

12. Johtopäätös edellä todetun perusteella

Ensilinjan hoito

Pembrolitsumabin käyttö monoterapiana metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa on perusteltua rajata potilasryhmään, jossa hoidon vaikuttavuudesta on riittävä varmuus.

Muistiossa todetun perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että pembrolitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa kun

- Potilaan yleistila on hyvä (ECOG 0-1)
- Kasvaimesta on todettu voimakas PD-L1-positiivisuus (TPS \geq 50 %)
- Kasvain on EGFR- ja ALK-negatiivinen
- Potilaalla ei ole todettu vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai käytössä säännöllistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Pembrolitsumabihoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden. Hoidon vaikuttavuus suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kk kohdalla hoidon aloituksesta.

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Palko linjaa arvioidun tutkimustiedon perusteella, että atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi kuuluvat kansalliseen palveluvalikoimaan vaihtoehtoisina hoitomahdollisuuksina edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa kun

- Potilasta ei ole aiemmin hoidettu PD-1/PD-L1-estäjillä
- Potilaan yleistila on hyvä (ECOG 0-1)
- Potilaan kasvain on PD-L1-positiivinen (TPS \geq 1 %)
- Potilaan kasvain on EGFR- ja ALK-negatiivinen
- Potilaalla ei ole todettu vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai käytössä säännöllistä immunosuppressiivista lääkitystä.



STM038:00/2017

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Atetsolitsumabi-, nivolumabi- tai pembrolitsumabihoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden. Hoidon vaikuttavuus suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta.

Palkon näkemyksen mukaan hoito voidaan toteuttaa sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden kustannuksiltaan edullisin.



STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, 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 Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

Jaoston tehtävänä on valmistella erityisesti sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

- 2016-17 Fimean arvioinnit julkaistu
- kevät 2018 Päätös suosituksen valmistelun aloittamisesta
- 9.10.2018 Potilastapaaminen
- Joulukuu 2018 Suositusluonnoksen hyväksyminen Palkon lääkejaostossa
- 18.12.2018 Suositusluonnoksen hyväksyminen Palkon kokouksessa
- joulukuu 2018-tammikuu 2019 Kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla
- xxx 2019 Suosituksen lopullinen hyväksyntä

Suosituksen kommentointi

Suositusluonnos on ollut kommentoitavana Otakantaa-palvelussa joulukuu 2018-tammikuu 2019



STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

Hanna N, Johnson D, Temin S ym. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 14. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6065. [Epub ahead of print]

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. 36 s. ISBN 978-952-5624-63-2.
http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+6_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65 [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016a)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. 16 s. ISBN 978-952-5624-70-0.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+13+2016+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa/14ef03db-b15c-4fe5-9e3e-c0c93c86e052> [siteerattu 6.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016b)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen eipienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017. 39 s. ISBN 978-952-5624-78-6.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+6+2017+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+ensilinjan+hoidossa.pdf/c87bcb17-afcd-bad5-8e87-f23b107c0020> [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2017a)

Härkönen U, Heiskanen J, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2017. 38 s. ISBN 978-952-5624-79-3.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/5743446/Atetsolitsumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+toisen+linjan+hoidossa/99797ef6-d8c8-6dc6-410f-bc18e7bc7f2a> [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2017b)

Käypä hoito -suositus, keuhkosityöpä. Päivitetty 21.3.2017.
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi06050> [siteerattu 5.5.2017]

Novello S, Barlesi F, Califano R ym. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27 (Supplement 5): v1–v27



Liite 6.

12.12.2018

SEULONTAJAOSTON PERUSTAMINEN JA JÄSENTEN NIMITTÄMINEN

Palko hyväksyi kokouksessaan 1.11.2018 ehdotuksen suositusvalmistelun aloittamisen aiheesta Vaikean kombinoitun immuunipuutoksen (SCID) seulonta vastasyntyneiden kantapäöverinäytteestä. Joulukuun neuvoston kokoukseen päätettiin tuoda esitys jaoston puheenjohtajasta, jäsenistä ja työsuunnitelmasta.

Esitetään, että Palko perustaa seulontajaoston 30.6.2020 päättyvän toimikauden loppuun ja nimeää siihen seuraavat henkilöt:

Puheenjohtaja

Minna Kaila, neuvoston jäsen, lastenlääkäri, terveydenhuollon hallinnon professori

Jäsenet

Suvi Mäklin, terveystaloustiede, THL

Matti Korppi, lastenlääkäri, infektiosairaudet, TaY (emeritus)

Mervi Taskinen, lastenlääkäri, hematologi, kantasolusiirto, HUS

Terhi Tapiainen, lastenlääkäri, infektioaudit, OYS

Marja-Leena Lähdeaho, lastenlääkäri, tulosaluejohtaja. TAYS

Lisäksi jaostoon voidaan nimetä myöhemmin STM:n edustaja (toistaiseksi ei ole saatu vahvistusta henkilöstä).

Sihteeri

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annetun valtioneuvoston asetuksen 3 §:n 2 momentin mukaan neuvostolla voi olla sivutoimisia sihteereitä, jotka sosiaali- ja terveysministeriö määrää.

Professori emerita, neuvoston asiantuntija Marjukka Mäkelä on antanut suostumuksensa toimia jaoston sihteerinä. Hänellä on kokemusta seulontaohjelmien HTA-arvioinnista. Valitaan Mäkelä jaoston sihteeriksi ehdollisesti sillä edellytyksellä, että STM määrää hänet Palkon sivutoimiseksi sihteeriksi.





Liite 7.2.

10.12.2018

SELKÄKIRURGIAA KOSKEVA SUOSITUSKOKONAISUUS

Suosituskokonaisuuden käsittely

Tules-jaosto aloitti selkäkirurgiaa koskevan suositusvalmistelun kokouksessaan 5.11.2018.

Suositustyön yhtenä syynä on tarve päivittää vuodelta 2005 olevat asiaa koskevat yhteiset hoidon perusteet, joita ovat

- lannerangan ahtauman kiireetön leikkaushoito
- lannerangan välilevytyrän kiireetön leikkaushoito
- lanneselän yliliikkuuden (instabiliteetti) kiireetön leikkaushoito.

Yhtenäisissä hoidon perusteissa keskeistä on ollut lähettämistä- tai leikkausindikaatioiden säätely, mutta Palkon suosituksissa näkökulman tulee olla laajempi eli huomioida myös potilaat, joita ei leikata sekä leikkauksen jälkeinen jälkihoito. Myös muut kuin lannerangan alueen leikkaukset tulee huomioida.

Jaosto totesi, että kokonaisuus on erittäin laaja ja että se olisi perusteltua valmistella ja julkaista osissa. Tällöinkin voidaan keskittyä ainoastaan yleisimpiin tai eniten kustannuksia aiheuttaviin leikkauksiin sekä niihin, joiden kohdalla indikaatioissa on eniten vaihtelua. Näilläkin rajauksilla selkäkirurgian kokonaisuus tuskin saadaan käsiteltyä kuluvan toimikauden aikana eli kesään 2020 mennessä.

Jaosto katsoi, että työ aloitetaan lanneselän välilevyn pullistumasta ja että sen kuluessa luodaan toimintamalli, joka voidaan sitten monistaa myöhempien aiheiden käsittelyyn.

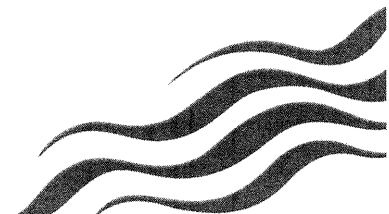
Päätösesitys: Palko päättää, että selkäkirurgian suosituskokonaisuus voidaan toteuttaa ja julkaista osissa ja että ensimmäisenä otetaan käsittelyyn lanneselän välilevyn pullistuman kirurginen hoito.

Lanneselän välilevyn pullistuman kirurginen hoito –suositus

Määräaika tarjousten jättämiseksi kirjallisuuskatsauksesta päättyy 12.12. ja hankintapäätös pyritään tekemään 13.12. Jaoston kokouksessa 14.12. jatketaan tarjouspyyntöä varten tehdyn PICO-asetelman ja työsuunnitelman työstämistä. Palkon kokouksessa esitetään tilannekatsaus jaoston kokouksesta.

Suosituksen valmistumisen alustava aikataulusuunnitelma:

- kirjallisuuskatsauksen versio kommentoille 31.1.2019
- jaostokokous vk 6 (ensimmäinen versio muistiosta)
- kirjallisuuskatsaus valmis 28.2.2019
- Palkon kokoukseen 13.3.2019 alustavaan keskusteluun
- jaostokokous vk 12-13
- Palkon kokoukseen 9.4.2019 lähetettäväksi kommentoitavaksi
- otakantaa huhti-toukokuu 2019



- jaostokokous toukokuun loppu, kommenttien läpikäynti ja lopullinen versio
- Palkon kokoukseen 12.6.2019 lopullisesti hyväksyttäväksi
- julkaistaan kesäkuu 2019

Samanaikaisesti suosituksen valmistelun aikana jaosto aloittaa valmistautumisen seuraavan aiheen käsittelyyn niin, että sitä koskeva kirjallisuuskatsaus olisi jaoston käytettävissä kesän 2019 jälkeen. Aiheen valinta tuodaan Palkon päätettäväksi viimeistään 13.3. kokoukseen.

Päätösesitys: Merkitään tiedoksi suosituksen valmistelun tilanne ja aikataulusuunnitelma.



Liite 10.

Palveluvalikoimaneuvoston suosituskäsittelyjen työsuunnitelma 2018 - 19

versio 1812xx

Suositusaihe	Valmisteleva käsittely Palkossa	Ota kantaa	Päätöskäsittely Palkossa
Vuosi 2018 valmistuvat			
Nusinerseni SMA-taudissa			julkaistu
Sebelipaasi alfa lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa			julkaistu
Atetsolitsumabi, pembrolitsumabi ja nivolumabi uroteelikarsinoomassa (kustakin erillinen suositus)			<i>julkaistu heti itsenäisyyspäivän jälkeen</i>
Reslitsumabi ja mepolitsumabi sekä benralistumabi eosinofiilisen astman hoidossa (kustakin erillinen suositus)			<i>julkaistu heti itsenäisyyspäivän jälkeen</i>
Obinutsumabi follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa	4.9.2018	marras-joulukuu	18.12.2018
Psyko- ja muut psykososiaaliset hoito- ja kuntoutusmuodot mielenterveys- ja päihdehäiriöiden hoidossa	12.6., 4.9.2018	kesä-elokuu	julkaistu
Biopsykososiaalinen kuntoutus pitkittyvässä tai toistuvassa selkävauriossa			julkaistu
Vuosi 2019 valmistuvat			
Nivolumabi, pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (kustakin erillinen suositus)	18.12.2018	tammikuu	tammii-helmikuu 2019
Pertutsumabi HER2-positiivisen rintasyövän adjuvanttihoitona	18.12.2018	tammikuu	tammii-helmikuu 2019
Yescarta (CAR-T) – suurisoluisessa B-solulyymfoomassa	kevät 2019	kevät 2019	kesä 2019
Kymriah (CAR-T) – suurisoluisessa B-solulyymfoomassa			
Kymriah (CAR-T) – akuutissa lymfaattisessa leukemiassa			
Lääketieteelliset hoitomenetelmät sukupuolen variaatioihin liittyvän sukupuolilydysforian hoidossa	kevät 2019	kevät 2019	kesä 2019
Elintapaohjauksen ja omahoidon tuen menetelmät terveystieteiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa (työnimi)	kevät 2019	kevät/kesä 2019	kesä/syyskuu 2019
Selkäkirurgia			
-välilevyprolapsi			
- ahtauma (järjestys sovitettava)	kevät 2019	kevät 2019	kesä 2019
- instabiliteetti	syksy 2019	syksy 2019	loppuvuosi 2019
Intensiivisen hoidon ja kuntoutuksen menetelmät riippuvuuskien hoidossa (työnimi)	kevät 2020	kevät 2020	kesä 2020
Vaikean kombinoitun immuunipuutoksen (SCID) seulonta vastasyntyneiden kantapäätöihinäyttestä	kevät 2019	kesä 2019	syyskuu 2019
Suun hoitoväli (aihe-ehdotus tulossa)	2019	2019	2019
2-5 sairaalalääkettä (Daratumumabi, Durvalumabi)	2019	2019	2019-20