

Suositus hyväksytty Palkon kokouksessa 1.2.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Lutetium(¹⁷⁷Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

Lutetium(¹⁷⁷Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa potilailla, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjällä ja taksaanipohjaisella solunsalpaajahoidolla.

Palkon näkemyksen mukaan hoidon vaikutus etenemättömyysaikaan ja myös kokonaiselossaoloaikaan on kliinisesti merkittävä. Kyseessä on kallis hoito, josta aiheutuu terveydenhuollolle myös välillisiä kustannuksia. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat julkista tukkumyyntihintaa merkittävästi alemmasta hinnasta. Lisäksi hoidon toteuttaminen edellyttää, että toiminnassa noudatetaan säteilylain vaatimuksia.

Sisällys

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

Lyhenteet

ADT	Androgeenideprivaatiohoito (androgen deprivation therapy)
AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
mCRPC	Metastaattinen kastratioresistentti eturauhassyöpä (metastatic castration resistant prostate cancer)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
rPFS	Radiologisesti määritetty taudin etenemättömyysaika (radiographic progression-free survival)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaan asemasta ja oikeuksista annetun lain \(785/1992\)](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

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



1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on lutetium(¹⁷⁷Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani (kauppanimi Pluvicto) PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa potilailla, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjällä ja taksaanipohjaisella kemoterapialla.

Suositus perustuu pääosin Fimean maaliskuussa 2023 julkaisemaan arviointiraporttiin (Ruotsalainen ym. 2023).

2 Terveysongelma

Eturauhassyöpä on länsimaissa miesten yleisin syöpä. Suomessa todettiin vuonna 2020 noin 5 000 uutta eturauhassyöpätapausta. Viiden vuoden suhteellinen elossaololuku eturauhassyöpää sairastavilla on 94 %. (Pitkäniemi ym. 2022)

Lääkkeellinen tai kirurginen kastroatio on edenneen eturauhassyövän tärkein hoitomuoto. Eturauhassyöpää sanotaan kastroatioresistentiksi (CRPC), kun se etenee kastroatiohoidon aikana, vaikka veren testosteronipitoisuus on kastroatiotasolla (alle 50 ng/dl tai 1,7 nmol/L). Etäpesäkkeistä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien elossaoloajan mediaani on noin 22–31 kuukautta.

3 Arvioitava menetelmä

Pluvictossa PSMA-kalvoproteiiniin (prostataspesifinen membraaniantigeeni) kohdentuva ligandi on yhdistetty kelatoivaan osaan, johon radionuklidi lutetium-177 sitoutuu. Valmisteen sitoutuessa PSMA:ta ilmentäviin syöpäsoluihin lutetium-177 säteilee β -säteilyä kohdesoluihin ja ympäröiviin soluihin ja indusoi DNA-vaurioita, jotka voivat johtaa solukuolemaan.

Pluvicto yhdessä kastroatiohoidon kanssa tai kastroatiohoidon ja androgeenireseptorireitin estäjähoidon kanssa on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on edennyt



VN/9746/2023

PSMA-positiivinen etäpesäkkeinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka ovat saaneet androgeenireseptorireitin estäjähoitoa ja taksaanipohjaista solunsalpaajahoidoa. Vuonna 2020 tehdyn selvityksen mukaan 55 %:ssa Euroopan 20 maasta säteilysuojeluviranomaiset olivat myöntäneet turvallisuusluvan ¹⁷⁷Lu:n käyttöön ja sitä tiedettiin käytettävän PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon kliinisissä tutkimuksissa (Bly 2023). Pluvicto-valmiste on saanut myyntiluvan EU-alueelle joulukuussa 2022.

Pluvictoä suositellaan annettavan 7 400 MBq:n annos laskimoon kuuden viikon välein (\pm 1 viikko) yhteensä enintään kuusi kertaa tai vähemmän, jos sairaus etenee tai esiintyy sietämätöntä toksisuutta. Pluvicto-valmistetta saavat antaa vain radiofarmaseuttisten valmisteiden käsittelyyn valtuutetut terveydenhuollon ammattihenkilöt sairaalassa. Isotooppilääketieteen toimintaan tarvitaan Säteilyturvakeskuksen myöntämä turvallisuuslupa. Luvan myöntämisen edellytyksenä on, että säteilylain (859/2018) vaatimukset täyttyvät. Säteilyturvallisuuteen liittyviä näkökohtia on esitetty luvussa 3.1.

Pluvicton vaikutuksia suosituksen käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasin 3 satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (VISION), jossa tutkimuspotilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Pluvictoä ja protokollan mukaista nykyhoitoa tai pelkästään nykyhoitoa (Sartor ym. 2021). Tutkimuksessa Pluvicton vaikuttavuutta mitattiin kokonaiselossaoloajalla (OS) ja radiologisesti määritetyllä taudin etenemättömyysajalla (rPFS). Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat kokonaisvasteisuus (ORR), taudin hallinta-aste (DCR), oireisen luustotapahtuman riski ja aika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Fimean arviointiraportin liitteessä 2 on listattu maita, joissa HTA-arviointi on ollut raportin julkaisuhetkellä kesken. Kanadassa on tehty maaliskuussa 2023 ehdollisesti myönteinen suositus (CADTH), Skotlannissa syyskuussa 2023 kielteinen suositus, koska kustannusvaikuttavuus sekä kliiniset ja taloudelliset analyysit ei olleet riittäviä (SMC) ja Ruotsissa syyskuussa 2023 kielteinen suositus, koska kustannusvaikuttavuutta neuvotellulla hinnalla ei pidetty riittävänä (NT-rådet).



Säteilyturvallisuus

Säteilylaissa (859/2018) on säännökset säteilyturvallisuuden varmistamiseksi (liite 1).

Säteilyturvakeskuksen myöntämä turvallisuuslupa on radionuklidikohtainen. Tämä tarkoittaa sitä, että ¹⁷⁷Lu-PSMA:n käyttö sairaalassa edellyttää ¹⁷⁷Lu:n käyttöön luvan. Tällä hetkellä tälle radionuklidille on Suomessa myönnetty lupa kuudelle sairaalalle. Lupamaksu radionuklidin lisäämisestä olemassa olevaan turvallisuuslupa on 700-1000 euroa. Lisäksi sairaalalle aiheutuu kustannuksia mahdollisista järjestelyistä, joita on tehtävä säteilylain vaatimusten täyttämiseksi.

¹⁷⁷Lu-PSMA-hoidosta aiheutuu säteilyaltistusta väestön yksilölle ja tukihenkilölle (Demir ym. 2016, Kurth ym. 2018). Kun potilaan kotiuttaminen tapahtuu vähintään kuusi tuntia sairaalahoidon jälkeen, enimmäisannos tukihenkilölle hoitajaksoa kohti on noin 0,25 mSv noudatettaessa tiettyjä rajoituksia potilaan lähellä olemisen osalta. ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitojen käyttöönottoa suunnittelevien on syytä pitää mielessä, että jotkut potilaat saattavat tarvita sairaalahoittoa pidempään.

On myös huomioitava, että väestön altistukselle ja työperäiselle altistukselle annetut annosrajat ovat yhden vuoden ajanjaksolle. Verrattaessa annosrajaan kaikki samaan kategoriaan kuuluvat altistukset lasketaan yhteen. Näin ollen yhtä hoitajaksoa varten suunniteltavassa annosrajoituksessa on otettava huomioon mahdolliset muut altistukset (Euroopan komissio 2020). ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoja annetaan 1-6 hoitokertaa.

EU:n säteilyturvallisuusdirektiivin (2013/59/Euratom) mukaisesti sädehoidossa lääketieteellinen altistus on suunniteltava potilaskohtaisesti ja altistuksen suuruudesta ja kohdentumisesta on varmistuttava. Muille kuin kohteena oleville kudoksille ja elimille aiheutuvan annoksen on oltava niin pieni kuin kohtuudella on mahdollista. Euroopan isotooppilääketieteen yhdistys (European Association of Nuclear Medicine, EANM) suosittelee ¹⁷⁷Lu-yhdisteiden käytössä potilaskohtaista annossuunnittelua, jota voidaan tehdä ohjelmistotyökalun avulla. Annoslaskennassa (dosimetriassa) ja säteilysuojelussa tarvitaan sairaalafysiikka, joka on säteilylaissa määritelty lääketieteellisen fysiikan asiantuntija Suomessa.



4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Euroopan onkologiyhdistyksen (ESMO) hoitosuosituksen mukaan lieväoireisen etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidoksi suositellaan abirateronia tai entsalutamidia (Parker ym. 2020). Dosemakselia suositellaan potilaille, joiden tautitaakka on suuri. Dosemakselin jälkeen hoitovaihtoehtoja ovat hoitosuosituksen mukaan abirateroni, entsalutamidi ja kabatsitakseli, mikäli näitä ei ole käytetty jo aikaisemmassa vaiheessa. Jos etäpesäkkeet sijaitsevat pääosin luustossa ja viskeraalisia etäpesäkkeitä ei ole, voidaan käyttää myös radium 223-hoitoa.

Yhdysvaltalaisen hoitosuosituksen mukaan abirateronin tai entsalutamidin ja doketakselin jälkeen hoitovaihtoehtoja ovat kabatsitakseli, entsalutamidi, abirateroni, mitoksantroni tai pembrolitsumabi, jos potilas ei ole saanut näitä aiemmin (Mohler ym. 2019). Lisäksi yhtenä vaihtoehtona on dosemakselin antaminen uudelleen. Radium 223-hoitoa suositellaan potilaille, joilla on oireilevia luustometastaaseja. Hoitosuosituksen mukaan kastroatiohoitoa GnRH-agonisteilla tai antagonisteilla tulee jatkaa, vaikka sairaus etenee sen aikana.

Tässä suosituksessa on arvioitu lutetium(177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaanin yhdistämistä nykyhoitoon (Pluvicto-hoitohaara) verrattuna pelkkään nykyhoitoon käsittäen kastroatiohoidon yhdistettynä mm. entsalutamidiin tai abirateroniin. Lisäksi epäsuorassa vertailussa nykyhoitoon yhdistettyä lutetium(177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaania verrattiin kabatsitakseliin.

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

VISION-tutkimuksen tulosten mukaan kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 15,3 kuukautta, kun se oli nykyhoitohaarassa 11,3 kuukautta. Pluvicto-hoitohaarassa kuoleman riski oli 38 % pienempi kuin nykyhoitohaarassa. Hoitohaarojen välinen ero kokonaiselossaoloajassa ilmaantui noin kahden kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta ja säilyi seurantajakson loppuun asti. rPFS-mediaani oli Pluvicto-hoitohaarassa 8,7 kuukautta ja nykyhoitohaarassa 3,4 kuukautta. Pluvicto-hoitohaaran potilaiden kokonaisvasteisuus oli 29,8 %, kun taas nykyhoitohaaran potilailla se oli 1,7 %. Taudin hallinta-aste oli Pluvicto-hoitohaarassa 89,0 % ja nykyhoitohaarassa 66,7 %.



VN/9746/2023

Oireisen luustotapahtuman tai kuoleman riski oli Pluvicto-hoitohaarassa 50 % pienempi kuin nykyhoitohaarassa. Mediaaniaika ensimmäiseen oireiseen luustotapahtumaan oli Pluvicto-hoitohaarassa 11,5 kuukautta ja nykyhoitohaarassa 4,7 kuukautta.

VISION-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät lutetium(¹⁷⁷Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani -hoidosta muita enemmän.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua tutkittiin VISION-tutkimuksen aikana EQ-5D-5L-elämänlaatumittarilla, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) kyselyllä ja Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) kyselyllä. Terveysteen liittyvän elämänlaadun osalta tuloksissa on merkittävää epävarmuutta johtuen hoitoharojen välisistä eroista hoitojen kestossa ja tuloksia raportoineiden potilaiden määrässä.

Lähes kaikilla VISION-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia (aste ≥ 3) havaittiin selvästi enemmän Pluvicto-hoitohaarassa nykyhoitoon verrattuna (28.4 % vs. 3.9 %). Myös vakavia haittatapahtumia todettiin Pluvicto-haarassa enemmän (9.3 % vs. 2.4 %). Samoin Pluvicto-hoitohaarassa havaittiin vähintään 20 % enemmän seuraavia haittatapahtumia kuin nykyhoitohaarassa: ruoansulatuskanavan häiriöt, yleisoireet ja antopaikkaan liittyvät haitat, sekä veren ja imunestejärjestelmän häiriöt. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin useammin Pluvicto-hoitohaarassa kuin vertailuhoitohaarassa, kuten myös erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (AESI). Yleisimpiä jälkimmäisistä olivat väsymys, myelosuppressio (mukaan lukien anemia, trombositopenia, lymfopenia, leukopenia), suun kuivuminen sekä pahoinvointi ja oksentelu.

Pluvicto-hoitoa ei ole verrattu kliinisessä tutkimuksessa kabatsitakselihoitoon. Tästä syystä myyntiluvan haltija toteutti epäsuorina vertailuina VISION-tutkimuksen Pluvicto-hoitoharan vertailun kabatsitakselihoitoa koskevaan rekisteriaineistoon sekä verkostometa-analyysin, jossa kabatsitakseli oli mukana. Esitetty rekisteriaineiston naiivi vertailu VISION-tutkimukseen johtaa kuitenkin tilanteeseen, jossa kabatsitakselilla hoidettujen potilaiden kokonaiselossaoloaika on hieman lyhyempi kuin nykyhoidolla. Tästä syystä on mahdollista, että vertailu rekisteriaineistoon aliarvioi kabatsitakselin vaikutusta



myös suhteessa Pluvicto-hoitoon. Esitetyssä verkostometa-analyysissä mukana olevissa tutkimuksissa oli eroja kokeen suunnittelun ja potilaiden ominaisuuksien suhteen. Lisäksi pieni otoskoko ja vertailututkimusten tietojen epäkypsyys rajoittavat tulosten tulkintaa.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde pelkkään nykyhoitoon verrattuna on 214 000 €/QALY ja käytännössä vaihtoehtoiseen kabatsitakseliin verrattuna 174 000 €/QALY.

Fimean arviointiryhmän analyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 240 000 €/QALY nykyhoitoon verrattuna. Vertailuhoidon ollessa kabatsitakseli, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on 228 000 €/QALY. Erot myyntiluvan haltijan ja Fimean analyysien tuloksissa johtuvat eri valinnoista OS:n ekstrapolaatiojakaumien mallintamisessa.

Fimea arvioi vuosittain hoidettavien potilaiden määräksi 154 ja Pluvicto-hoidon potilaskohtaisiksi lääke- ja annostelukustannuksiksi 91 773 €. Pluvicto-hoidosta aiheutuisi siten vuosittain noin 14 miljoonan euron kustannusten lisäys. Kabatsitakselihoitoon verrattuna Pluvicto-hoito aiheuttaisi noin 13 miljoonan euron kustannusten lisäyksen.

Kohdassa 7 on kuvattu Pluvicto-lääkkeen käyttöön liittyviä terveydenhuollon järjestämistä koskevia näkökohtia ja vaatimuksia. Näistä toimista aiheutuu kustannuksia sekä terveydenhuollon sisällä että sen ulkopuolella. Palko toteaa, että nämä kustannukset tulee mahdollisuuksien mukaan ottaa huomioon arvioitaessa hoidon kustannusvaikuttavuutta.

Isotooppihoitoa antavan terveydenhuollon yksikön on huomioitava säteilylain vaatimukset, jotka voivat aiheuttaa kyseisen hoidon osalta lisätoimia ja -kustannuksia muun muassa tarvittavien henkilöstöressurssien ja radioaktiivisista jätteistä huolehtimisen vuoksi.



7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Hoidon kohteena ovat potilaat, joiden syöpäsairaus on edennyt aiemmista hoidoista huolimatta ja ennuste on rajallinen. Pluvicto-hoidolla saatujen tutkimustulosten mukaan hoito hidastaa sairauden etenemistä, mutta hoito ei ole parantava.

Eettisestä näkökulmasta säteilyn käyttäminen terveydenhuollossa edellyttää, että potilaan lisäksi myös hoitohenkilökunnan, omaisten ja muiden henkilöiden suojaamisesta säteilyn haitallisilta vaikutuksilta huolehditaan. Tässä mielessä Pluvicto-hoito eroaa vertailuhoidoista.

Pluvicto on radioaktiivinen lääkevalmiste, jota voidaan antaa vain säteilyluvan omaavissa terveydenhuollon yksiköissä. Hoidossa on huomioitava potilaasta ja hänen eritteistään aiheutuva säteilyaltistus, joka voi vaatia erityisiä järjestelyjä vuodeosastolla, matkustamisessa sekä kotiooloissa. Pluvicto-hoidon osalta erityistä huomiota on kiinnitettävä siihen, että säteilevää isotooppia erittyy merkittävästi virtsaan. Inkontinenttien potilaiden radioaktiivisten vaippojen asianmukaiseen käsittely ja jätteiden hävittäminen tulee tapahtua niin että säteilylain vaatimukset täyttyvät eikä yhteiskunnan jätehuololle aiheudu tarpeettomia keskeytyksiä jätteidenpolttolaitoksissa radioaktiivisuudelle asetettujen hälytysrajojen ylittymisen vuoksi.

8 Johtopäätökset

Tulokset lutetium(¹⁷⁷Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani –hoidon tehosta PSMA-positiivisen metastoittaisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa potilailla, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjällä ja taksaanipohjaisella kemoterapialla perustuvat pääosin yhteen faasin 3 tutkimukseen (VISION). Pääanalyysissä Pluvicto-hoitohaarassa elossaoloajan (OS) mediaani oli neljä kuukautta pidempi kuin nykyhoitohaarassa (15,3 kk vs. 11,3 kk) ja taudin etenemättömyysajan (rPFS) mediaani oli yli viisi kuukautta pidempi Pluvicto-hoitohaarassa kuin nykyhoitohaarassa (8,7 kk vs. 3,4 kk). VISION-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät Pluvicto-hoidosta muita enemmän. Palkon näkemyksen mukaan hoidon vaikutus

käyttöaiheen mukaisessa potilasryhmässä on kliinisesti merkittävä, vaikka hoito ei muutakaan sairauden perusluonnetta kuolemaan johtavana sairautena.

VISION-tutkimuksen elämänlaatua koskeviin tuloksiin liittyy huomattavaa epävarmuutta eivätkä ne Palkon käsityksen mukaan ole hyödynnettävissä hoitoa arvioitaessa.

Lähes kaikilla VISION-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma ja kummassakin haarassa haittatapahtumia havaittiin lähes yhtä paljon. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia (aste ≥ 3) havaittiin kuitenkin enemmän Pluvicto-hoitohaarassa. Kliinisesti merkittäviä vaikeusasteen 3-5 haittoja olivat erityisesti myelosuppressioon liittyvät haitat ja infektiot, jotka ovat tyypillisiä syöpähoitojen haittoja ja myös odotettuja haittoja Pluvicton vaikutusmekanismiin perusteella.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde pelkkään nykyhoitoon verrattuna on 214 000 €/QALY ja käytännössä vaihtoehtoiseen kabatsitakseliin verrattuna 174 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kabatsitakselia koskevan analyysin tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina. Suurimpina epävarmuuden lähteinä Fimean arviointiryhmä pitää rekisteriaineiston käyttämistä kabatsitakselin kokonaisuolosuoloajan mallintamiseen ja kokonaisuolosuoloajan ekstrapolointiin valittua jakaumaa. Myyntiluvan haltijan mallissa nykyhoidolla oli pidemmät OS ja rPFS kuin kabatsitakseliin hoidolla. Fimean arvion mukaan rekisteriaineistosta saatu data aliarvioi kabatsitakselin vaikutuksia.

Fimean arviointiryhmän kustannusvaikuttavuusanalyysissä Pluvicto-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on nykyhoitoon verrattuna 240 000 €/QALY ja kabatsitakseliin verrattuna 228 000 €/QALY. Fimean tekemän skenaarioanalyysin perusteella Pluvicton vuosittainen budjettivaikutus 154 potilaalle on noin 13,0 miljoonaa euroa julkisella tukkumyyntihinnalla laskettuna.



9 Yhteenveto suosituksesta

Lutetium(¹⁷⁷Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa potilailla, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjällä ja taksaanipohjaisella solunsalpaajahoidolla.

Palkon näkemyksen mukaan hoidon vaikutus taudin etenemättömyysaikaan ja myös kokonaiselossaoloaikaan on kliinisesti merkittävä. Kyseessä on kallis hoito, josta aiheutuu terveydenhuollolle myös välillisiä kustannuksia. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat julkista tukkumyyntihintaa merkittävästi alemmasta hinnasta. Lisäksi hoidon toteuttaminen edellyttää, että toiminnassa noudatetaan säteilylain vaatimuksia.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Meneillään olevia tutkimuksia Pluvicto-hoidon tehosta PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Haussa ei löytynyt hakukriteerejä vastaavia tutkimuksia, joista olisi odotettavissa uutta tietoa Pluvicto-hoidosta tähän käyttöaiheeseen.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue



- Yliproviisori Jaana Martikainen, lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea

Jaoston vastuusihteereinä toimivat erityisasiantuntija Reima Palonen ja vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup. Asian valmisteluun on osallistunut myös johtava asiantuntija Ritva Bly.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Maaliskuu 2023 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 12.4.2023 1. käsittely lääkejaostossa
- 5.6.2023 2. käsittely lääkejaostossa
- 11.9.2023 3. käsittely lääkejaostossa
- 9.10.2023 4. käsittely lääkejaostossa
- 26.10.2023 Palko palautti suositusluonnoksen jatkovalmisteluun
- 11.12.2023 5. käsittely lääkejaostossa
- 19.12.2023 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 22.12.2023-16.1.2024 Suositusluonnos kommentoitavana otakantaa.fi –palvelussa
- 22.1.2024 6. käsittely lääkejaostossa
- 1.2.2024 Palko hyväksyi lopullisen suosituksen

14 Lähteet

Bly R. HERCA Radiation safety of current European practices of therapeutic nuclear medicine: survey results from 20 HERCA countries. J. Radiol. Prot. 43 011507.

DOI: 10.1088/1361-6498/acafef.

CADTH Reimbursement Recommendation. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (Pluvicto). <https://www.cadth.ca/lutetium-vipivotide-tetraxetan>

Demir M, Abuqbeitah M, Uslu-Beşli L, Yıldırım Ö, Yeyin N, Çavdar İ, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. J Radiol Prot 2016;36(2):269-78. DOI: 10.1088/0952-4746/36/2/269 56.

European medicines agency EMA. Pluvicto. Lutetium (177Lu)-vipivotiidi-tetraksetaani. EPAR (European public assessment report). [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf

Euroopan Komissio, Directorate-General for Energy. Developments in nuclear medicine – New radioisotopes in use and associated challenges – EU Scientific Seminar November 2019, Publications Office of the European Union, 2020, <https://data.europa.eu/doi/10.2833/522008>Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in (177)Lu-PSMA targeted therapies. EJNMMI Res 2018;8(1):32. DOI: 10.1186/s13550-018- 0386-4

Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico A V., Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(5):479–505.

NT-rådet. Pluvicto (lutetium (Lu-177) vipivotid tetraxetan) vid metastaserad prostatacancer.

<https://janusinfo.se/download/18.6da31a8d18a82fe2f753c9/1694507208738/Pluvicto%202023-09-11.pdf>



Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1119–34.

Ruotsalainen J, Nousiainen P, Oravolahti T. Lutetium-vipivotiidi-tetraksetaani PSMA-positiivisen metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/23. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-49-4>

Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091–103.

Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Supplement to: Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 16;385(12):1–31.

SMC. The Scottish Medicines Consortium. Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan solution for injection or infusion (Pluvicto®). Advanced Accelerator Applications. Julkaistu 8.9.2023. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7871/lutetium-177-lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-final-updated-310823-for-website.pdf>



Liite 1 Säteilylain vaatimukset

Säteilylain 6 §:n mukaan säteilysuojelun optimoimiseksi työperäinen altistus ja väestön altistus ionisoivalle säteilylle on pidettävä niin vähäisenä kuin se käytännöllisin toimenpitein on mahdollista sekä lääketieteellinen altistus on rajoitettava välttämättömään tarkoitettun tutkimus- tai hoitotuloksen saavuttamiseksi tai toimenpiteen suorittamiseksi (*optimointiperiaate*). Toiminnassa on käytettävä annosrajoituksia, joilla tarkoitetaan tiettyä ajanjaksona ionisoivasta säteilystä aiheutuvan muun henkilön kuin potilaan henkilökohtaisen säteilyannoksen rajoitusta, jota käytetään säteilysuojelun optimoimiseksi säteilytoiminnassa.

Lisäksi säteilylain mukaan toiminnanharjoittajan on rajoitettava radioaktiivisten aineiden päästöt ympäristöön ja viemäriverkostoon mahdollisimman vähäisiksi. Päästöjen määrä ei saa olla vähäisen päästön raja-arvoja suurempi. Päästöistä on pidettävä kirjaa. Edellä mainittu sääntely päästöistä ei koske säteilyn lääketieteellisessä käytössä radioaktiivista ainetta saaneiden potilaiden eritteitä, kun kyseessä on viemäriverkkoon menevät eritteet. Sääntely koskee yhdyskuntajätettä, kuten potilaiden vaippoja.

Säteilylain 78 §:n mukaan säteilytoiminta on järjestettävä siten, että siinä syntyy niin vähän radioaktiivista jätettä kuin käytännöllisin toimin on mahdollista vaarantamatta sitä, että toiminta on oikeutus-, optimointi- ja yksilönsuojaperiaatteen mukaista. Säteilytoiminnassa syntyvää radioaktiivista jätettä ei saa tarkoituksellisesti laimentaa sen vapauttamiseksi viranomaisvalvonnasta. Säännöksiä sovelletaan väestön ja työntekijöiden säteilysuojelua koskevin osin myös jätteeseen, joka ei ole säteilylaissa tarkoitettua radioaktiivista jätettä, mutta jonka jätehuollossa säteilyturvallisuus on tarpeen huomioida.

Säteilylaissa on myös vaatimuksia koskien säteilylähteiden tuontia ja EU:n sisäisiä siirtoja, säteilylähteitä ja niiden käyttötiloja, säteilyturvallisista menettelyistä, henkilöstövoimavaroista ja tarvittavaa säteilysuojelun asiantuntemusta. Sairaaloitten, joilla on jo lupa isotooppilääketieteen toimintaan, on harkittava uudelleen ennen uuden hoidon aloittamista tai olemassa olevan hoidon määrällistä kasvua, ovatko säteilysuojelujärjestelyt riittäviä ja onko henkilöstöllä riittävä ammattitaito ja osaaminen. Toiminta on suunniteltava siten, ettei väestön altistus ylitä annosrajoitusta 0,1 mSv vuodessa. Henkilöstövoimavaroista



säädetään tarkemmin ionisoivasta säteilystä annetun valtioneuvoston asetuksen (1034/2018) 22 §:ssä.

Potilaat, jotka saavat radioaktiivista lääkettä, altistavat ympäristönsä säteilylle tietyn ajan. Hoidon aikana ja sen jälkeen potilaiden on oleskeltava huoneessa, jossa on riittävä etäisyys ja/tai suojaus muista potilaista ja väestön yksilöistä. Huone on suunniteltava siten, että viereisessä huoneessa (alapuolella, yläpuolella tai vieressä) oleva väestön yksilö ei saa annosta, joka ylittää annosrajoituksen 0,1 mSv/vuosi. Annosrajoitus on suurempi säteilytyöntekijöille, jotka ovat jatkuvan altistusseurannan ja terveystarkkailun alaisia. Sairaalan on huolehdittava, että henkilökohtaisia säteilysuojaimia ja teknisiä apuvälineitä on tarvittaessa saatavilla. Potilaille on annettava säteilysuojeluneuvontaa siitä, miten muiden säteilyaltistusta voidaan rajoittaa ennen kotiuttamista. Hoidosta vastaavien sairaaloiden on harkittava, milloin potilas voidaan kotiuttaa sairaalasta, ja sen olisi perustuttava riskinarviointiin. Joissakin tapauksissa potilaiden sairaalahoito saattaa olla tarpeen. Potilaat voidaan kotiuttaa, kun väestön yksittäisten jäsenten säteilyaltistuksen arvioidaan olevan alle asetetun annosrajoituksen (enintään 0,1 mSv vuodessa). Sairaalassaolon odotettu kesto riippuu useista tekijöistä, kuten annetusta annoksesta ja annettavan radioaktiivisen lääkkeen tyypistä, erittymisnopeudesta, potilaan kotitilanteesta ja sairaudesta. Myös muut tekijät, kuten inkontinenssi, pahoinvointi tai potilaan kyky noudattaa säteilysuojeluohjeita, olisi otettava huomioon ennen kotiutusta. Lisäksi on olemassa ohjeita annosrajoituksista radioaktiivisilla lääkkeillä hoidettujen potilaiden tukihenkilöille. Näissä ohjeissa annetaan mahdollisuus sallia tukihenkilön altistuminen väestön annosrajoitusta suuremmalle säteilyannokselle, jos se voidaan perustella.

Radioaktiivisia lääkkeitä käytettäessä syntyy aina sekä kiinteää että nestemäistä jätettä. Nestemäinen jäte on enimmäkseen isotooppiyksikön kontaminoitunutta jätevettä, joka koostuu viemäriverkkoon johdettavista eritteistä. Kiinteää jätettä voivat olla suojavaatteet, käytetyn radioaktiivisen lääkkeen säiliöt, paperipyyhkeet ja kontaminoituneet tai käytetyt laboratoriovälineet. Inkontinenssipotilaiden tapauksessa kiinteään jätteeseen voi kuulua myös käytettyjä vaippoja ja muita virtsainkontinenssituotteita, jotka on varastoitava ja käsiteltävä säteilyturvallisesti.



Radioaktiivisia nuklideja sisältävä jäte, joka ei ole viemärijärjestelmään menevää, pitää varastoida niin pitkään, että se voidaan hävittää säännösten mukaisesti tavallisena jätteenä tai vaarallisena jätteenä, sairaalan jätteidenkäsittelyohjeistuksen mukaisesti.