

AbbVie Oy:n vastine Palkon 8.11.2024 julkaisemaan luonnokseen suosituksesta ”Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa”

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto (Palko) on 8.11.2024 julkaissut luonnoksen suosituksesta ”Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa”.

Suositusluonnoksen mukaan epkoritamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Palko varaa myyntiluvan haltijalle mahdollisuuden esittää näkemyksensä valmistelussa olevaan suositusluonnokseen. AbbVie Oy kommentoi tällä kirjeellä Palkon julkaisemaa suositusluonnosta.

Yhteenveto seikoista, jotka puoltavat epkoritamabin hyväksymistä palveluvalikoimaan suomalaisten potilaiden käyttöön

- Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) kolmannen linjan hoidossa potilaiden ennuste on huono ja suomalaisilla potilailla on merkittävä tarve uusille hoitovaihtoehtojille, mikä puoltaa epkoritamabihoidon sisällyttämistä palveluvalikoimaan.
- Epkoritamabihoidolla voidaan saavuttaa syviä ja pitkäkestoisia hoitovasteita vaikeahoitoisen DLBCL:n hoidossa potilailla, joilla on kokeiltu vähintään kahta aiempaa systeemihoitoa, ja joilla julkaisemattoman suomalaisen tosielämän tutkimuksen perusteella saavutettavat hoitovasteet ovat tällä hetkellä hyvin heikot.
- Euroopan lääkevirasto (EMA) on pitänyt epkoritamabin tehoa merkittävänä ja haittavaikutuksia hyväksyttävänä harvinaisen ja henkeä uhkaavan sairauden hoidossa ja suositellut myyntiluvan myöntämistä Tepkinly-valmisteelle. Palkon tulisi suosituksessaan ottaa huomioon EMA:n näkemys epkoritamabin tehosta ja turvallisuudesta, eikä lähteä uudelleenarvioimaan lääkkeen kliinisiä hyötyjä vastoin muiden (EU) viranomaisten arviota.
- Palkon suositusluonnoksen mukaan epkoritamabin tutkimusnäytössä on merkittävää epävarmuutta, koska näyttö perustuu tällä hetkellä yksihaaraiseen faasin I/II tutkimukseen, mutta Palko on kuitenkin antanut vastaavaan faasin I/II tutkimusnäyttöön perustuvat positiiviset suositukset vuonna 2019 CAR-T-hoitojen käytöstä saman sairauden hoidossa, ja suosittanut niiden kuulumista suomalaiseen palveluvalikoimaan. Tämän valossa meille on epäselvää, mitkä ovat tarkat kriteerit ja periaatteet, joita Palko käyttää arvioinnissaan, minkä lisäksi herää epäilyksiä siitä, että Palko ei toimi hallintolain 6 §:n edellyttämien hyvän hallinnon periaatteiden, kuten yhdenvertaisuusperiaatteen edellyttämällä tavalla, eikä suomalaisten potilaiden edun mukaisesti.
- Epkoritamabi on kustannusvaikuttava hoito kemoimmunoterapiaan verrattuna ja kustannuksia säästävä hoito palveluvalikoimaan hyväksytyihin CAR-T-hoitoihin verrattuna kolmannen linjan DLBCL:n hoidossa. Fimean arvion mukaan Suomessa olisi vain 15–20 epkoritamabihoidolle soveltuvaa potilasta vuosittain, potilasmäärän ollessa siten rajallinen. Hoitoa jatketaan vain niillä potilailla, jotka saavat epkoritamabista nopeasti vasteen, joten kustannuksia aiheutuu vain tehokkaasta hoidosta, korostaen hoidon taloudellisuutta yhteiskunnalle. Palkon tulisi valita palveluvalikoimaan kustannusvaikuttavimmat, tehokkaimmat ja yhteiskunnan kannalta taloudelliset hoidot, kuten epkoritamabi.
- Edellä esitetyin perustein epkoritamabi tulisi sisällyttää viipymättä palveluvalikoimaan suomalaisten DLBCL-potilaiden hoidon ja hoitovaihtoehtojen saatavuuden turvaamiseksi. AbbVie Oy on valmis keskustelemaan keinoista, joilla epkoritamabi saataisiin hallitusti suomalaisten potilaiden käyttöön.

Suomalaisilla potilailla on merkittävä tarve uusille kansalliseen palveluvalikoimaan kuuluville hoitovaihtoehtojille

Diffuusi suurisoluihin B-solulyymfooma (DLBCL) on yleisin imukudossyöpä (Pasanen 2022). Tautiin sairastuu Suomessa vuosittain yli 600 ihmistä. Sairastuneiden keski-ikä on yli 65 vuotta (Pasanen 2022). Ilman hoitoa DLBCL johtaa nopeasti kuolemaan. Hoitona käytetään tavallisesti rituksimabi-vasta-ainehoidon ja solunsalpaajien yhdistelmää, johon liitetään suuriannoksinen kortisonilääke (Pasanen 2022). Ensilinjan hoidon tavoite on pääsääntöisesti pysyvä paraneminen (Mannisto 2024). Noin puolella potilaista tauti uusiutuu tai ensilinjan hoito ei tuota vastetta (EMA 2023). Vähintään kahta aiempaa systeemihoitoa saaneiden DLBCL-potilaiden ennuste on huono ja suurimmalla osalla tämänhetkistä hoitoa potilaiden sairautta ei voi enää parantaa.

Suomen lymfoomaryhmä suosittelee kolmannen tai myöhemmän linjan hoidoksi hyväkuntoisille DLBCL-potilaille CAR-T-soluterapiaa (Suomen lymfoomaryhmä 2024). Palko on vuonna 2019 hyväksynyt CAR-T-hoidot palveluvalikoimaan (Palkon suositukset aksikabtagenisiloleuseelista (Yescarta) ja tisagenlekleuseelista (Kymriah), 2019). Mikäli CAR-T-soluterapia ei ole mahdollinen, suosituksena on antaa kemoimmunoterapiaa ja/tai tautialueiden sädehoitoa.

Nykyisiin kolmannen linjan DLBCL:n hoitovaihtoehtoihin liittyy useita haasteita. Kemoimmunoterapian teho kolmannen linjan DLBCL:n hoidossa on vaatimaton. Kemoimmunoterapiaa kolmannessa tai myöhemmissä hoitolinjoissa saavista potilaista hoitovasteen saavuttaa vain noin 26 %, täydellisen vasteen 7 %, ja potilaat elävät keskimäärin vain noin kuusi kuukautta (Epkoritamabin Fimea-raportti: taulukko 8). Näitä tuloksia tukee myös julkaisematon suomalainen tosielämän tutkimustieto, jossa kolmannen linjan DLBCL-potilaiden hoitovasteet ja kokonaiselossaoloaika ovat olleet samansuuntaiset. Olemme toimittaneet kyseiset tiedot Palkolle luottamuksellisesti. Lisäksi on yleisesti tiedossa, että kemoimmunoterapiaan liittyy siedettävyyssongelmia (Terveyskylä 2024). Potilaat, jotka ovat jo saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa eivät useinkaan enää siedä kemoimmunoterapiaa tai ovat sille refraktaareja kolmannessa tai myöhemmissä hoitolinjoissa.

CAR-T-hoidoilla saavutetut hoitotulokset ovat olleet lupaavampia muihin kolmannen linjan hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Tästä huolimatta merkittävä osa (48 %) CAR-T-hoidon saaneistakin potilaista tarvitsee seuraavaa hoitoa jo 12 kuukauden kuluessa (Jalbert ym. 2022). Lisäksi CAR-T-hoitojen käytännön toteuttaminen on monivaiheista eikä hoitoa voida aloittaa välittömästi. Usein uusiutunutta ja hoitoon reagoimatonta DLBCL:ää sairastavilla potilailla ei ole sairauden etenemisen vuoksi aikaa odottaa CAR-T-soluhoidon tuotantoprosessia, vaan potilaat tarvitsevat hoitoa kiireellisesti. Lisäksi CAR-T-hoidoilla on suuri budjettivaikutus ja niihin liittyy myös useita muita haasteita, jotka rajoittavat hoitojen käytettävyyttä ja siedettävyyttä potilaille.

Kaikki potilaat eivät siten sovellu käyttämään nykyisiä hoitovaihtoehtoja tai saa niistä vastetta. Palko ei kuitenkaan suosittele uusien lääkehoitojen sisällyttämistä palveluvalikoimaan, heikentäen suomalaisten DLBCL-potilaiden mahdollisuuksia saada hoitoa. Suomalaisten lymfoomapotilaiden elossaoloennuste on jo merkittävästi huonompi kuin muissa Pohjoismaissa (Ruotsi, Norja, Tanska, Islanti). Pohjoismaisen syöpärekisterin (Nordcan) mukaan non-Hodgkinin lymfoomia sairastavista naisista on elossa 5 vuoden kuluttua 75 %, kun muissa Pohjoismaissa elossa on 79–84 % naisista. Vastaavasti non-Hodgkinin lymfoomia sairastavista suomalaisista miehistä on elossa 5 vuoden kuluttua 69 % ja muissa Pohjoismaissa 74–80 %. Myös Palkolle toimittamamme julkaisematon suomalainen tosielämän tutkimustieto kolmannen linjan DLBCL-potilaista vahvistaa havaintoa suomalaisten potilaiden huonosta tilanteesta.

Tästä kaikesta huolimatta Palko ei kuitenkaan ole sisällyttänyt kansalliseen palveluvalikoimaan uusia DLBCL:n hoitoon käytettäviä valmisteita vuoden 2019 jälkeen, jolloin palveluvalikoimaan sisällytettiin CAR-T-hoidot. Näin ollen monien suomalaisten potilaiden hoitovaihtoehtoksi jää palliatiivinen hoito.

Palkon on arvioinnissaan huomioitava perustuslain 6 §:n yhdenvertaisuussäännös ja 19 §:n 3 momentti, jonka mukaan julkisen vallan on turvattava jokaiselle riittävät sosiaali- ja terveyspalvelut ja edistettävä väestön terveyttä. Palvelujen riittävyyttä arvioitaessa voidaan lähtökohtana pitää sellaista palvelujen tasoa, joka luo jokaiselle ihmiselle edellytykset toimia yhteiskunnan täysivaltaisena jäsenenä (HE 103/2013 vp, s. 86-87). Tämä tavoite ei kuitenkaan nykyisellään toteudu. Suomalaisilla potilailla onkin siten merkittävä hoidollinen tarve uusille innovatiivisille, tehokkaille, taloudellisille ja hyvin siedetyille lääkehoidoille, jotka kuuluisivat kansalliseen palveluvalikoimaan.

Epkoritamabihoidon teho ja turvallisuus vakavan ja potilaan henkeä uhkaavan sairauden hoidossa

Epkoritamabi on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoitoon aikuispotilaille kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Epkoritamabi on bispesifinen vasta-aine, jonka vaikutusmekanismi perustuu sen sitoutumiseen samanaikaisesti B- ja T-solujen pinnalle. Sitoutumalla sekä syöpäsoluihin että endogeenisiin T-soluihin, epkoritamabi saa aikaan syöpäsolujen T-soluvälitteisen tuhoutumisen. Epkoritamabi annostellaan injektiona ihon alle. (Valmisteyhteenveto Tepkinly)

Epkoritamabin myyntilupa perustuu faasin I/II yksihaaraiseen EPCORE NHL-1 -tutkimukseen (Thieblemont ym. 2023). Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat saaneet keskimäärin kolmea aiempaa hoitolinjaa ja jopa 37 % potilaista oli saanut vähintään neljää aikaisempaa hoitolinjaa. Potilaista 38,1 % oli saanut aiemmin CAR-T-hoitoa. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli siten hyvin aggressiivinen, huonoennusteinen ja korkean riskin DLBCL. Huolimatta siitä, että potilailla oli useita epäonnistuneita hoitoja takanaan, 61,9 % potilaista saavutti epkoritamabihoidolla vasteen. Täydellisen vasteen, jolloin kasvain häviää hoidon ansiosta kokonaan, saavutti lähes puolet (40,3 %) hoidetuista potilaista. Tämä on erittäin merkittävä tulos näin vaikeahoitoisessa potilasryhmässä. Epkoritamabin osoitettiin tutkimuksessa tehoavan myös potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet CAR-T-hoitoa tai olivat CAR-T-hoidolle refraktaareja. Vaste epkoritamabihoidolle saavutettiin lisäksi nopeasti, keskimäärin vain 1,4 kuukaudessa, mikä on tärkeää nopeasti etenevän aggressiivisen sairauden hoidossa. Täydelliseen vasteeseen päästiin keskimäärin 2,6 kuukaudessa (Thieblemont ym. 2024), joten usein jo ensimmäisessä hoidon vastearviossa tiedetään, toimiiko hoito.

Tulokset EPCORE NHL-1 -tutkimuksen kahden vuoden pitkäaikaisseurannasta (25,1 kk) osoittavat, että täydellisen vasteen saaneilla potilailla vaste kestää pitkään (Thieblemont ym. 2024). Kahden vuoden kohdalla 61,8 % täydellisen vasteen saaneista potilaista oli yhä täydellisessä vasteessa. Lisäksi täydellisen vasteen saavuttaneista potilaista 62,5 %:lla tauti ei ole vielä edennyt kahden vuoden kohdalla, ja elossa on 77,4 % potilaista. Joulukuussa 2024 American Society of Hematology (ASH) -kongressissa julkaistavat tulokset EPCORE NHL-1 -tutkimuksen LCBL-kohortin (n=157, joista 139 on DLBCL-potilaita) kolmen vuoden pitkäaikaisseurannasta osoittavat, että täydellisen vasteen keston mediaani on yli kolme vuotta (36,1 kk; Vose ym. 2024). Täydellisen vasteen saaneilla potilailla sairaus oli tässä aikapisteessä pysynyt etenemättömässä tilassa 37,3 kuukauden ajan, ja kolmen vuoden kohdalla 63 % täydellisen vasteen saaneista potilaista oli edelleen elossa (Vose ym. 2024).

Epkoritamabihoidon tyypilliset haittatapahtumat liittyivät pääosin hoidon aloitukseen kuuluvaan annoksen suurennusvaiheeseen ja suurin osa haittatapahtumista ilmeni ensimmäisen täyden 48 mg:n annoksen jälkeen. Vain 6,8 % potilaista lopetti epkoritamabihoidon haittojen vuoksi (Valmisteyhteenveto Tepkinly). Yleisin epkoritamabihoitoon liittyvistä vakavista haittatapahtumista oli sytokiinioireyhtymä, jota esiintyi 34 %:lla potilaista (Valmisteyhteenveto Tepkinly). Suurin osa sytokiinioireyhtymätapauksista ilmenee ensimmäisen hoitosyklin aikana ja etenkin ensimmäisen täyden annoksen kohdalla. Sytokiinioireyhtymän ilmeneminen on siten hyvin ennustettavissa, ja sitä voidaan hallita oikeanlaisen profylaktisen hoidon avulla. Pyydämme myös huomioimaan, että sytokiinioireyhtymän profylaktinen hoito kehittyy koko ajan. Epkoritamabin valmisteyhteenvetoon on äskettäin päivitetty ajantasainen suositus profylaktisesta hoidosta.

Uudessa suosituksessa kortikosteroidiksi suositellaan deksametasonia prednisolonin sijaan ja ohjeita potilaan nesteytyksestä ennen epkoritamabiannosta on tarkennettu. Kyseisellä profylaksialla sytokiinioireyhtymiä on pystytty vähentämään seuraavasti: aste 1: 26 %, aste 2: 10 % ja aste 3: 1 % (Thieblemont ym. 2024). Näin ollen suurin osa sytokiinioireyhtymätapauksista on ollut asteen 1 tapauksia tarkoittaen pelkkää kuumetta. Sytokiinioireyhtymä on hyvin tavanomainen haittatapahtuma myös muilla T-soluvälitteisillä hoidoilla, kuten muilla CD20-CD3-bispesifisillä vasta-aineilla sekä eritoten CAR-T-hoidoilla, joista aksikabtageenisiloleuseelilla sytokiinioireyhtymää ilmeni 92 %:lla potilaista ja 11 %:lla tila oli vaikea-asteinen (aste 3-5) (Palkon suositus aksikabtageenisiloleuseelista (Yescarta), 2019).

Näin ollen epkoritamabihoidon teho ja turvallisuus vakavan ja potilaan henkeä uhkaavan sairauden hoidossa on jo kliinisesti todistettu ja Euroopan lääkeviraston arvioinnissa hyväksytty, mikä Palkon tulisi ottaa arvioinnissaan huomioon.

Palkon johtopäätökset epkoritamabihoidosta eivät vastaa muiden viranomaisten arvioita eikä asiantuntijoiden näkemyksiä

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea on toukokuussa 2024 julkaissut uusien sairaalalääkkeiden arviointiraportin epkoritamabista uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024). Palkon laatima suositusluonnos epkoritamabista perustuu kyseiseen Fimean arviointiraporttiin (Palkon suositusluonnos, kohta 1).

Palko perustelee kielteistä suositusluonnostaan epkoritamabihoidon tehoon ja turvallisuuteen liittyvillä seikoilla. Palkon mukaan saatavilla olevan tutkimusnäytön mukaan alle puolet potilaista sai hoidolle täydellisen vasteen. Vaikuttaa siltä, että potilaiden saavuttama pitkäkestoinen remissio henkeä uhkaavan sairauden viimeisissä hoitolinjoissa on Palkon mielestä huono asia. Olemme tästä Palkon kanssa eri mieltä, ja näkemyksemme mukaisesti pitkäkestoisen ja jopa täydellisen vasteen saavuttaminen useita aiempia systeemihoidoja läpikäyneillä DLBCL-potilailla on poikkeuksellisen hyvä tulos, kuten tässä vastineessa olemme edellä esittäneet. Näkemystämme vahvistaa myös julkaisematon suomalainen tosielämän tutkimus, jonka olemme luottamuksellisesti toimittaneet Palkolle. Tutkimuksen mukaan suomalaisten DLBCL-potilaiden nykyhoidoilla saavuttamat hoitovasteet kolmannessa hoitolinjassa ovat merkittävästi heikommät kuin mitä epkoritamabilla on myyntilupatutkimuksessa saavutettu. Näin ollen Palkon näkemys epkoritamabin heikosta tehosta ei ole perusteltu.

Palkon johtopäätökset eivät myöskään ole linjassa muiden viranomaisten arviointien ja asiantuntijoiden näkemysten kanssa. Kliininen asiantuntija on Fimean arviointiraportissa todennut epkoritamabin tulosten olevan hyviä aggressiivisen taudin hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet jo useita aiempia systeemihoidoja (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024). Etenkin täydellisen vasteen kesto on Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan tässä potilasryhmässä tuloksena hyvä. Fimean mukaan EPCORE NHL-1-myyntilupatutkimuksen tulosten uskottavuutta lisää japanilaisilla potilailla tehdyn EPCORE NHL-3-tutkimuksen samankaltaiset tulokset (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024). Myös myyntilupaviranomainen, Euroopan lääkevirasto (EMA), toteaa epkoritamabilla olevan merkittäviä kliinisiä vaikutuksia potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL (EMA 2023, s. 207).

Haittavaikutusten osalta Palko toteaa suositusluonnoksessaan, että epkoritamabihoitoon liittyvien vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittojen määrä on merkittävä, eikä hoidon vaikutus elämänlaatuun ole Palkon mukaan vielä arvioitavissa. Olemme edellä kuvanneet epkoritamabihoidon tyypillisten haittatapahtumien ilmenevän pääosin hoidon aloitukseen liittyvän annoksen suurennusvaiheen aikana. Siten mahdolliset haittatapahtumat pystytään ennakoimaan ja ne ovat lisäksi oikeanlaisella hoidolla hallittavissa. Haitat johtivat hoidon keskeyttämiseen vain pienellä osalla potilaista. Myös Fimea on raportissaan arvioinut epkoritamabihoidon

turvallisuusprofiilia. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan epkoritamabihoidon aikana esiintyneet haittatapahtumat ovat tyypillisiä bispesifisille vasta-aineille ja tuttuja jo näitä potilaita hoitaville syöpälääkäreille (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024). Näin ollen Palkon tulkinta haittatapahtumien merkityksestä poikkeaa Fimean arvioinnista.

Palkon näkemys epkoritamabihoidon haittatapahtumista ei myöskään ole johdonmukainen Palkon aiempien julkaistujen suositusten kanssa. Palko on vuonna 2019 hyväksynyt palveluvalikoimaan CAR-T-hoidot, joilla Palkon suositusten mukaan esiintyi epkoritamabihoitoa enemmän sytokiiniioireyhtymätapauksia (aksikabtageenisiloleuseeli 92 % ja tisagenlekleuseeli 58 %; Palkon suositukset aksikabtageenisiloleuseelistä (Yescarta) ja tisagenlekleuseelistä (Kymriah), 2019). Palko ei perustele, miksi se päättyy hylkäävään suositukseen epkoritamabihoidosta, jolla mm. kyseistä haittatapahtumaa esiintyy palveluvalikoimaan hyväksytyjä hoitoja vähemmän (34 %).

Elämänlaadun osalta Fimea on omassa raportissaan todennut, että tutkimuksessa havaittiin kliinisesti merkittävä potilaiden elämänlaadun kohentuminen epkoritamabihoidon aikana (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024). Tämä tulos osoittaa, että hoidolla ja remissiossa pysyvät potilaat eivät kärsi elämänlaatua alentavista haitoista. On lisäksi huomioitava, että uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL itsessään on sairautena potilaille hengenvaarallinen ja elämänlaatua heikentävä. Kuten edellä olemme esittäneet, epkoritamabihoidolla merkittävä osa potilaista voi elää remissiossa jopa useita vuosia.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta annetun lain 2 §:n 1 momentin alakohdassa 12 säädetään, että Fimean tehtäviin kuuluu lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Palkon tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Huomautamme, että terveydenhuoltolain 78 a §:n perusteella Palkon tulee suosituksia antaessa ottaa huomioon muun muassa eri alojen tutkimustieto ja muu näyttö. Palkon tulee pitää määrittelyn lähtökohtana suomalaisen terveydenhuollon toimintaa nykyisin ohjaava näyttöön perustuva tieto sekä vakiintuneet linjaukset ja käytännöt (HE 103/2013 vp, s. 87). Palkon omien periaatteiden mukaisesti Palko kokoaa tietoa esimerkiksi kotimaisista ja ulkomaisista aiheeseen liittyvistä suosituksista, ja sairaalalääkkeitä koskevien suosituksen valmistelussa käytetään ensisijaisesti Fimean laatiman lääkearviointiraportin tietoja (Palkon periaatteet, luku 4.3 Suositusten tietopohja).

Yhteenvetona toteamme, että epkoritamabihoidolla on mahdollista saavuttaa merkittäviä terveyshyötyjä erittäin vaikeahoitoisessa ja huonoennusteisessa potilasryhmässä, minkä lisäksi hoidon haittavaikutukset ovat asiantuntijoille tuttuja ja hallittavissa olevia. Tätä näkemystä tukee myös Fimean arviointiraportti sekä EMA:n näkemys epkoritamabin kliinisistä vaikutuksista. Palko on kuitenkin päätenyt arviossaan samojen faktojen ja aineiston perusteella päinvastaisiin johtopäätöksiin, mitä pidämme varsin ongelmallisena. Katsomme, että Palko ylittää toimivaltansa eikä toimi terveydenhuoltolain 78 a §:n mukaisesti arvioidessaan uudelleen jo kertaalleen Fimean arvioimia seikkoja. Edelleen hallintolain 6 §:ssä säädettyjen hyvän hallinnon oikeusperiaatteiden ja erityisesti luottamuksensuojanperiaatteen mukaisesti viranomaisten tulisi toimia ennakoitavasti ja samojen periaatteiden mukaisesti, eikä poiketa käytännöstä ilman asianmukaista perustetta.

Epkoritamabihoidon tutkimusnäyttö ja hyödyt vertailuhoitoihin verrattuna

Palko toteaa suositusluonnoksessaan, että epkoritamabin tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Palkon mukaan näyttö perustuu toistaiseksi yksiaaraiseen faasin I/II:n tutkimukseen, ja että tehon epäsuoraan vertailuun liittyy menetelmänä useita epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä.

On totta, että epkoritamabin myyntilupa perustuu faasin I/II kliiniseen tutkimukseen, jossa ei ole ollut mukana vertailuryhmää. Myyntilupatutkimuksen perusteella esimerkiksi Euroopan lääkevirasto on kuitenkin pitänyt epkoritamabilla saavutettavia terveyshyötyjä merkittävinä vaikeahoitoisessa ja huonoennusteisessa potilasryhmässä (EMA 2023, s. 207). Olemme toimittaneet Palkolle käsittelyn aikana epkoritamabista myös uutta tutkimusnäyttöä, jota ei ole käsitelty Fimean arviointiraportissa tai jota ei ollut Fimean arviointiraportin julkaisuhetkellä julkisesti saatavilla. Uusi tutkimusnäyttö vahvistaa epkoritamabista saatavilla olevaa kliinistä tutkimustietoa ja osoittaa, että epkoritamabilla saavutetaan DLBCL:n hoidossa johdonmukaisesti syviä ja pitkäkestoisia vasteita. Meille on epäselvää, miten uusin tutkimustieto on Palkossa huomioitu. Näkemysmekanismi mukaisesti epkoritamabista on kuitenkin kertynyt kattavasti tutkimustietoa eikä tutkimusnäyttöön liity Palkon esittämää epävarmuutta.

Vaikka epkoritamabia ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu suoraan toiseen lääkehoitoon, epkoritamabia on kuitenkin epäsuorasti verrattu nykyisiin hoitovaihtoehtoihin. Epäsuorat vertailut ovat käyttökelpoinen ja viranomaisten ohjeissa hyväksytty tapa verrata hoitoja toisiinsa, etenkin jos suoria vertailututkimuksia ei ole käytettävissä, kuten nyt käsillä olevassa asiassa (Hila 2024). Epäsuorien vertailujen perusteella Fimea on arvioinnissaan katsonut, että epkoritamabi vaikuttaa teholtaan vastaavalta kuin kansalliseen palveluvalikoimaan hyväksytyt CAR-T-hoidot ja tehokkaammalta kuin kemoimmunoterapia, vaikkakin epäsuoriin vertailuihin liittyy aina epävarmuutta (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024). Fimea on lisäksi esittänyt arviointiraportissaan tutkimustulosten naiivin vertailun, jonka mukaan epkoritamabilla täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus oli hyvin samansuuruinen kuin CAR-T-hoidoilla, ja kemoimmunoterapiaan verrattuna epkoritamabihoidon vasteosuudet olivat parempia (Epkoritamabin Fimea-raportti 2024).

Vaikka epäsuoriin vertailuihin liittyykin aina epävarmuutta, ei pelkkä epävarmuus voi kuitenkaan olla syy olla ottamatta lääkehoitoa suomalaisen palveluvalikoimaan, vaan on pystyttävä arvioimaan epävarmuuden suuruus ja vaikutus käsiteltävään asiaan. Fimea on raportissaan arvioinut epkoritamabin tehoa erilaisten vertailujen avulla. Kaikkien vertailujen tulokset ovat samansuuntaisia osoittaen, että epkoritamabi ei näytä eroavan teholtaan CAR-T-hoidosta, mutta vaikuttaa tehokkaammalta kuin kemoimmunoterapia. Näin ollen paras käytettävissä oleva vertaileva tieto tukee epkoritamabin hyväksymistä palveluvalikoimaan, eikä vertailuihin liity sellaista epävarmuutta, mikä estäisi päätöksenteon.

Lisäksi huomautamme, että Palko on perustanut väitetyt merkittävät epävarmuustekijät siihen, että epkoritamabin tutkimusnäyttö perustuu tällä hetkellä yksihaaraiseen faasin I/II tutkimukseen, mutta Palko on tästä huolimatta aikaisemmin antanut vastaavaan faasin I/II tutkimusnäyttöön perustuvan positiivisen suosituksen vuonna 2019 CAR-T-hoitojen käytöstä saman sairauden hoidossa (Palkon suositukset aksikabtageenisiloleuseelista (Yescarta) ja tisagenlekleuseelista (Kymriah), 2019). Ottaen huomioon, että Palko on poikennut aikaisemmasta käytännöstään, on meille epäselvää, mitkä ovat ne tarkat kriteerit ja periaatteet, joita Palko käyttää arvioinnissaan, ja miksi aikaisemmasta käytännöstä on käsillä olevassa asiassa poikettu.

Tilanteessa, jossa viranomaisen päätöksentekoa varten tarpeellisiksi katsomaa näyttöä ei yksinkertaisesti ole saatavilla, tulisi enemmän painoarvoa antaa muille viranomaisen päätöksentekoa ohjaaville tekijöille. Epävarmuustekijöiden käyttäminen hakijaa vastaan – ilman, että huomioidaan toimivaltaisen viranomaisen kannanottoja väitettyihin epävarmuustekijöihin – ei ole perusteltua eikä hyvän hallinnon periaatteiden (hallintolain 6 §) ja harkintavallan asianmukaisen käytön mukaista.

Palkon toimintaa, mukaan lukien suositusten valmistelua, ohjaavien periaatteiden tulisi olla avoimia ja kaikkien ymmärrettävissä. Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus ovat myös keskeisiä Palkon toimintaa ohjaavia periaatteita (Palko 2024). Palkon on lisäksi toiminnassaan noudatettava hallintolain 6 §:ssä säädettyjä hyvän hallinnon periaatteita, joihin kuuluvat muun muassa vaatimukset yhdenvertaisesta kohtelusta, asian puolueettomasta ja johdonmukaisesta käsittelystä sekä luottamuksensuojan periaatteen noudattamisesta:

"Viranomaisen on kohdeltava hallinnossa asioivia tasapuolisesti sekä käytettävä toimivaltaansa yksinomaan lain mukaan hyväksyttäviin tarkoituksiin. Viranomaisen toimien on oltava puolueettomia ja oikeassa suhteessa tavoiteltuun päämäärään nähden. Niiden on suojattava oikeusjärjestyksen perusteella oikeutettuja odotuksia."

Yhdenvertaisuusperiaate, joka koskee yhtä lailla oikeushenkilöitä, edellyttää, että viranomainen kohtelee samanlaisia tapauksia samalla tavoin, mutta erilaisia tilanteita sen sijaan niiden eroavuudet huomioon ottaen (Mäenpää 2023). Vaatimus puolueettomasta toiminnasta puolestaan sisältää sen, että toiminnan on paitsi oltava puolueetonta niin myös sen on näytettävä puolueettomalta, eli keskeinen merkitys on myös sillä, miltä ratkaisutilanne näyttää ulkopuolisen silmin (Mäenpää 2023). Viranomaisen on lisäksi noudatettava johdonmukaista käytäntöä, josta voidaan poiketa vain perustelluista syistä (Mäenpää 2023). Luottamuksensuoja taas merkitsee oikeutta luottaa viranomaisten toimintaan perustelluin edellytyksin. Viranomaisen on suojattava oikeusjärjestyksen perusteella oikeutettuja odotuksia niin, että sen toiminta ei yllättäen muutu siltä osin kuin se vaikuttaa oikeuksiin tai etuihin rajoittavasti tai muuten negatiivisesti. Oikeutettujen odotusten kohteena olevia perusvelvollisuuksia on muun muassa viranomaisen velvollisuus noudattaa sen aiemmin omaksumaa tulkintalinjaa (Mäenpää 2023 ja Mäenpää 2017).

Edellä esitetyn valossa Palko ei ole asiassa toiminut lainmukaisesti, kun se on yhdenvertaisuusperiaatteen vastaisesti käsitellyt vastaavia tapauksia eriävällä tavalla. Ottaen huomioon, ettei Palko ole esittänyt minkäänlaista perustetta yhdenvertaisuusperiaatteen poikkeamisen puolesta, on kyseessä vakava epäkohta Palkon antamassa suositusluonnoksessa. Lisäksi katsomme, että Palko ei toimi hyvän hallinnon periaatteiden mukaisesti käyttäessään epävarmuustekijöitä meitä vastaan ilman, että se huomioi Fimean esittämiä kannanottoja väitetyistä epävarmuustekijöistä.

Euroopan lääkevirasto EMA on todennut epkoritamabin kliiniset hyödyt merkittäviksi

Euroopan lääkevirasto (EMA) on antanut myönteisen suosituksen epkoritamabia sisältävälle Tepkinly-valmisteelle 20. heinäkuuta 2023. Tämän jälkeen Euroopan komissio on myöntänyt ehdollisen myyntiluvan Tepkinly-valmisteelle 22. syyskuuta 2023. Lääkkeelle voidaan myöntää niin sanottu ehdollinen myyntilupa vain, jos tietyt tiukat vaatimukset täyttyvät. Valmisteen merkittävien hyötyjen ja terapeuttisten etujen perusteella (verrattuna muihin hyväksytyihin lääkevalmisteisiin) EMA:n harvinaislääkekomitea (COMP) säilytti Tepkinlyn harvinaislääkestatuksen (Orphan Drug Designation) hyväksynnän yhteydessä. Monissa harvinaisissa sairauksissa potilaiden määrä on hyvin pieni ja on lähes mahdotonta sisällyttää satoja potilaita laajoihin vertaileviin tutkimuksiin (Fimea 2024).

EU:ssa epkoritamabin myyntilupa myönnettiin faasin I/II kliinisen tutkimuksen perusteella harvinaisen ja henkeä uhkaavan sairauden hoitoon. EMA on pitänyt tehoa ja haittavaikutuksia hyväksyttävinä harvinaisen ja henkeä uhkaavan sairauden hoidossa ja suositellut Tepkinlyn myyntiluvan myöntämistä (EMA 2023). Euroopan parlamentin ja neuvoston ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta annetun asetuksen (EY) N:o 726/2004 artiklan 57 mukaisesti EMA antaa jäsenvaltioille mahdollisimman korkeatasoista tieteellistä neuvontaa lääkkeiden laadun, turvallisuuden ja tehon arviointia koskevista kysymyksistä. EMA:n tehtäviin kuuluu muun muassa sovittaa yhteen yhteisön myyntilupamenettelyjen piiriin kuuluvien lääkkeiden laadun, turvallisuuden ja tehon tieteellinen arviointi. Kuten edellä on todettu, Palkon tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Terveydenhuoltolain 78 a §:n perusteella Palkon tulee suosituksia antaessa ottaa huomioon muun muassa eri alojen tutkimustieto ja muu näyttö, ja Palkon omien periaatteiden mukaan Palko kokoaa tietoa esimerkiksi keskeisistä kotimaisista ja ulkomaisista aiheeseen liittyvistä suosituksista. Näin ollen katsomme, että Palko ylittää toimivaltaansa arvioidessaan uudelleen EMA:n arvioimia seikkoja. Palkon tulisi suosituksessaan ottaa

huomioon EMA:n näkemys epkoritamabin kliinisistä hyödyistä (tehosta ja turvallisuudesta), eikä lähteä uudelleenarvioimaan ja kyseenalaistamaan lääkkeen hyötyjä ja haittoja vastoin muiden (EU) viranomaisten arviota. EMA on myyntilupaviranomaisena yksinomaan vastuussa lääkevalmisteiden tieteellisestä arvioinnista, valvonnasta ja turvallisuusseurannasta Euroopan Unionin (EU) alueella, ja siten EU:n jäsenvaltioiden paikallisten viranomaisten tulisi toimia oman toimivaltansa mukaisesti ja aina samojen periaatteiden mukaisesti kuin Euroopan lääkevirasto.

Palkon tulisi huomioida suosituksessaan taloudellinen näkökulma

AbbVie Oy on toimittanut Fimean arviointia varten epkoritamabista terveystaloudellisen analyysin, jossa epkoritamabihoitoa verrataan CAR-T- ja kemoimmunoterapiahoitoihin uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa aikuispotilailla, joita on aiemmin hoidettu kahdella tai useammalla systeemisellä hoidolla. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä tarkastellut vertailuhoidot ovat suomalaisen hoitosuosituksen, palveluvalikoimaan kuuluvien hoitojen sekä Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen perusteella asianmukaiset.

Terveystaloudellisen analyysin mukaan epkoritamabihoito on CAR-T-hoitoihin nähden kustannuksia säästävää ja kemoimmunoterapiahoitoon verrattuna kustannusvaikuttavaa. Fimea on raporttinsa sivulla 51 katsonut epkoritamabin ja CAR-T-hoidon terveysvaikutuksiltaan niin yhtäläisiksi, että kustannusvertailu (minimointianalyysi) olisi Fimean mukaan ollut sopivampi menetelmä hoitojen terveystaloudelliseen vertailuun. Olemme esittäneet Fimean raporttiin toimittamassamme kommentissa epkoritamabi- ja CAR-T-valmisteiden kustannusvertailun (AbbVie 2024). Vertailun perusteella epkoritamabihoito säästää julkisilla tukkuhinnoilla laskettuna vähintään noin 200 000 euroa ($320\,000\text{ €} - 123\,000\text{ €} = 197\,000\text{ €}$) potilasta kohden CAR-T-hoitoon verrattuna.

Epkoritamabin etuna on hyvin nopeasti 1–2 ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloituksesta ilmenevä hoitovaste. Mikäli potilas ei saa läkehoidolle vastetta tai saavutettu vaste menetetään, epkoritamabihoitoa ei jatketa. Näin ollen epkoritamabihoitoa jatketaan vain niillä potilailla, jotka saavat hoidosta vasteen ja siten kustannuksiakin muodostuu vain epkoritamabihoidosta hyötyvistä potilaista, toisin kuin CAR-T-hoidossa, joista kustannus on aina sama riippumatta siitä, saako potilas vasteen vai ei. Näkemyksemme mukaisesti tämä seikka vahvistaa epkoritamabihoidon taloudellisuutta yhteiskunnalle, mutta Palko ei ole ottanut asiaa huomioon suositusluonnoksessaan. Palko ei ole myöskään huomionut sitä, että epkoritamabi annostellaan injektiona ihon alle, mikä vähentää potilaille ja terveydenhuollolle aiheutuvaa taakkaa laskimoon annosteltaviin hoitoihin sekä monivaiheisiin CAR-T-soluhoidoihin verrattuna.

Epkoritamabi on siten kustannusvaikuttava tai kustannuksiltaan edullisempi hoito kolmannen linjan DLBCL:n hoidossa vertailuhoitoihin verrattuna. Epkoritamabihoidolla säästetään yllä esittämämme laskelman perusteella pelkissä lääkekustannuksissa noin 200 000 euroa potilasta kohden palveluvalikoimaan kuuluviin CAR-T-hoitoihin verrattuna, ja hoito on kustannusvaikuttavaa kemoimmunoterapiaan verrattuna. Lisäksi epkoritamabihoidosta aiheutuu kustannuksia vain hoidosta hyötyvistä potilaista, ja ihonalaisena injektiona epkoritamabi voi vähentää potilaille ja terveydenhuollolle aiheutuvaa taakkaa. Epkoritamabihoidolle soveltuvia potilaita olisi Fimean arvion mukaan Suomessa vain 15–20 potilasta vuosittain, potilasmäärän ollessa siten rajallinen.

Palkon toimintaa ohjaavien periaatteiden mukaisesti Palkon tehtävänä on varmistaa, että palveluvalikoimaan valitaan kustannusvaikuttavimmat hoidot ja tunnistetaan tehokkaimmat, resursseja säästävät keinot (Palko 2024). Tästä huolimatta Palko ei ole kuitenkaan suositusluonnoksessaan huomionut asianmukaisesti taloudellisia hyötyjä, joita epkoritamabihoidolla voitaisiin saavuttaa. Palko ei myöskään suositusluonnoksessaan perustele, miksi se ei hyväksy suomalaiseen palveluvalikoimaan hoitoa, joka on

taloudellinen tällä hetkellä käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Tämä on ongelmallista myös sen vuoksi, että ilman asianmukaisia perusteluja meidän on mahdotonta ottaa kantaa Palkon näkemyksiin. Perustelut ovat tärkeitä, sillä niiden avulla voidaan varmistaa, että viranomainen on käyttänyt harkintavaltaansa lain ja hallinnon oikeusperiaatteiden mukaisesti (Mäenpää 2023). Vaatimus perusteluista korostuu tässä asiassa ottaen huomioon, että Palko on päätenyt suosituksessaan monelta osin päinvastaiseen tulokseen kuin muut viranomaiset (Fimea tai EMA). Lisäksi herää epäily siitä, että Palko ei toimi hallintolain 6 §:n edellyttämien hyvän hallinnon periaatteiden, kuten yhdenvertaisuusperiaatteen edellyttämällä tavalla, eikä suomalaisten potilaiden edun mukaisesti, kun se suositusluonnoksessaan ei suosittele vertailuhoitoja kustannusvaikuttavamman tai kustannuksiltaan edullisemman hoidon sisällyttämistä palveluvalikoimaan, ilman minkäänlaisia perusteluja.

Epkoritamabi tulisi saada hallitusti käyttöön suomalaisille potilaille

Suomalaisilla uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta DLBCL:aa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet jo vähintään kahta aiempaa systeemihoitoa, on merkittävä tarve uusille hoitovaihtoehdoille. Näiden potilaiden tilanne on Suomessa tosielämän tutkimustiedonkin perusteella erittäin vaikea, koska hoitovaihtoehtoja on vähän, eivätkä kaikki potilaat voi käyttää niitä tai saa niistä vastetta. Palko on hyväksynyt palveluvalikoimaan CAR-T-hoidot vuonna 2019. Sairausten etenemisen vuoksi monilla potilailla ei ole aikaa odottaa CAR-T-soluhoidon tuotantoprosessia, vaan potilaat tarvitsevat hoitoa välittömästi. Merkittävä osa potilaista tarvitsee uutta hoitoa myös CAR-T-hoidon jälkeen. CAR-T-hoidoilla on lisäksi suuri budjettivaikutus, ja niihin liittyy useita muita haasteita, jotka rajoittavat hoitojen käytettävyyttä ja siedettävyyttä potilaille. Vaikka kolmannen linjan DLBCL:aa sairastavilla potilailla on suuri tarve uusille hoitovaihtoehdoille, vaikein tilanne on niillä potilailla, joille nykyiset rajallisetkaan saatavilla olevat hoitovaihtoehdot eivät sovellu tai jos potilaat eivät saa niistä vastetta.

Epkoritamabihoidolla voidaan saavuttaa syviä ja pitkäkestoisia hoitovasteita vaikeahoitoisen DLBCL:n hoidossa potilailla, joille on kokeiltu vähintään kahta aiempaa systeemihoitoa, joiden ennuste on huono ja joille on palliatiivisen hoidon lisäksi tällä hetkellä erittäin vähän hoitovaihtoehtoja käytettävissä. Epkoritamabihoito voidaan aloittaa välittömästi, ja hoitovaste epkoritamabille saavutetaan nopeasti, mikä on tärkeää aggressiivisesti etenevän sairauten hoidossa. Näkemysemme mukaisesti epkoritamabi tulisi sisällyttää suomalaiseen palveluvalikoimaan valmisteyhteenvedon mukaisessa DLBCL:n hoidossa. Palkon suositusluonnoksen perusteella epkoritamabi ei kuitenkaan kuuluisi palveluvalikoimaan. Kuten olemme tässä vastineessa perustelleet, olemme Palkon suositusluonnoksen johtopäätöksistä eri mieltä, eikä Palko mielestämme esitä riittäviä perusteluja muiden viranomaisten arvioista (Fimea, EMA) sekä asiantuntijoiden näkemyksistä poikkeaville päätelmilleen. Estämällä potilaiden mahdollisuuden hyötyä epkoritamabihoidosta, Palko jättää huomioimatta suomalaisten potilaiden huolestuttavan tilanteen ja merkittävän tarpeen uusille hoitovaihtoehdoille. Olisikin tärkeää löytää keinoja, joiden avulla uusia lääkehoitoja, kuten epkoritamabi, saataisiin käyttöön suomalaisille potilaille ja etenkin niille, joilla hoidollinen tarve on kaikkein suurin. Vaikka palveluvalikoiman määrittelyyn vaikuttavat myös terveydenhuoltoon käytössä olevat kansalliset voimavarat, tulee voimavarojen arvioinnissa kuitenkin huomioida perustuslain 6 §:n yhdenvertaisuussäännös ja 19 §:n 3 momentti, jonka mukaan julkisen vallan on turvattava jokaiselle riittävät sosiaali- ja terveyspalvelut ja edistettävä väestön terveyttä. Palvelujen riittävyyttä arvioitaessa voidaan lähtökohtana pitää sellaista palvelujen tasoa, joka luo jokaiselle ihmiselle edellytykset toimia yhteiskunnan täysivaltaisena jäsenenä (HE 103/2013 vp, s. 86-87).

Uusien sairaalalääkkeiden arviointiprosessin mukaisesti Palkon suositusluonnoksen jälkeen on mahdollista edetä kansalliseen hintaneuvottelumenettelyyn, missä sovittaisiin lääkevalmisteen hallitun käyttöönoton ehdoista (STM 2023). Kyseiseen menettelyyn pääsee kuitenkin vain, jos Palkon suositus on myönteinen tai ehdollisesti myönteinen.

AbbVie Oy on edelleen valmis keskustelemaan keinoista, joiden avulla epkoritamabi saataisiin hallitusti käyttöön suomalaisille DLBCL-potilaille, joille tällä hetkellä on hoitovaihtoehtona lähinnä palliatiivinen hoito.

AbbVie Oy

Market Access

marketaccess-finland@abbvie.com

Lähteet

AbbVie Oy. Kommentti Fimean 10.5.2024 julkaisemaan arviointiraporttiin epkoritamabin hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. 7.6.2024. <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/149021/Kommentti%20AbbVie%20Oy%20KAI%209%202024.pdf?sequence=8&isAllowed=y>

Epkoritamabi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Fimea kehittää arvioi ja informoi 9/2024. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-67-8>

Euroopan lääkevirasto (EMA). Kliininen arviointilausunto Tepkinly. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinly-epar-public-assessment-report_en.pdf

Fimea. Harvinaislääkkeet. Haettu internetistä 3.12.2024. <https://fimea.fi/myyntiluvat/myyntilupahakemus/harvinaislaakkeet>

Hallituksen esitys eduskunnalle laiksi rajat ylittävistä terveydenhuollosta ja eräiksi siihen liittyviksi laeiksi (HE 103/2013 vp), s. 86-87

Jalbert JJ, Wu N, Chen CI, ym. Real-World Treatment Patterns After CD19-Directed CAR T Cell Therapy Among Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Advances in Therapy*, 39(6), 2630–2640 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02087-4>

Lääkkeiden hintalautakunta (Hila). Hakemusohje Terveystaloudellinen selvitys. 19.6.2024. https://www.hila.fi/content/uploads/2024/06/Hakemusohje_TTS_2024_190624.pdf

Mannisto S. Lymfoomat. Lääkäriin käsikirja, artikkeli tarkastettu 25.9.2024

Mäenpää, Olli: Hallinto-oikeus, Alma Talent verkkokirja, kappale II, jakso 4 sekä kappale III, jakso 6 ja 8, päivitetty 2.1.2023 (Mäenpää 2023)

Mäenpää, Olli: Yleinen hallinto-oikeus, 2017, s. 167 (Mäenpää 2017)

Nordcan (Association of the Nordic Cancer Registries). Haettu internetistä 3.12.2024. <https://nordcan.iarc.fr/en>

Palveluvalikoimaneuvoston verkkosivut, Käsikirja, Palkon periaatteet, jakso 1. Johdanto (<https://palveluvalikoima.fi/1.-johdanto>), jakso 3.3.3 Terveystaloudellisuuden järjestämiseen liittyvät näkökohdat

(<https://palveluvalikoima.fi/3.3.3-terveydenhuollon-jarjestamiseen-liittyvat-nakokohdat>) sekä jakso 4.2 Suositusten tietopohja (<https://palveluvalikoima.fi/4.3-suositusten-tietopohja>)

Palveluvalikoimaneuvoston (Palko) suositus: Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) tai primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoidossa, 12.12.2019

Palveluvalikoimaneuvoston (Palko) suositus: Tisagenlekleuseeli (Kymriah) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa, 12.12.2019.

Pasanen A. Tietoa potilaalle: Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Lääkärikirja Duodecim 17.10.2022

Sosiaali- ja terveysministeriö (STM). Sairaalanlääkkeiden arviointitoiminnan kehittäminen. Työryhmän raportti. Julkaisun Lääkehoidon ohjaus ja rahoitus: Kehittämisen suuntaviivat Liite 2. 2023. https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/164814/STM_2023_15_rap_LIITE%202.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus. Päivitetty 22.1.2024. <https://onkologiayhdistys.fi/app/uploads/2024/01/Nopeakasvuisten-B-solulymfoomien-hoitosuositus-2024.pdf>

Terveyskylä 2024: Solunsalpaajat lymfooman hoidossa. Haettu internetistä 3.12.2024. <https://www.terveyskyla.fi/syopatalo/syopataudit/lymfooma-eli-imukudossyopa/lymfoomien-hoito/solunsalpaajat-lymfooman-hoidossa>

Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, ym. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Apr 20;41(12):2238–2247. doi: 10.1200/JCO.22.01725.

Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, ym. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 38, 2653–2662 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8>

Valmisteyhteenveto Tepkinly. Haettu internetistä 3.12.2024.

https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_fi.pdf

Vose JM, Cheah CY, Clausen MR, ym. 3-Year Update from the Epcore NHL-1 Trial: Epcoritamab Leads to Deep and Durable Responses in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. Abstrakti American Society of Hematology (ASH) 2024 -kongressiesitykseen. <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper198714.html>