

Hyväksytty 27.3.2025 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Tislelitsumabi ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen

Tislelitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa hyväkuntoisilla (ECOG 0-1) aikuispotilailla aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Potilailla tulee olla PD-L1 ilmentyminen ≥ 10 %. Palko edellyttää lisäksi, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan tislelitsumabin kliininen teho kokonaisuudessaan perusteella vaikuttaa merkittävältä erityisesti niillä hyväkuntoisilla potilailla, joilla PD-L1 ilmentyminen on ≥ 10 %. Hoitoon liittyvät haitat ovat tyypillisiä immuno-onkologisen hoidon haittoja, jotka ovat hallittavissa.

Sisälllys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	6
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	7
8	Johtopäätökset.....	7
9	Yhteenveto suosituksesta	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	9

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)

EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
OSCC	Ruokatorven levyepiteelikarsinoma (oesophageal squamous cell carcinoma)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PH	Suhteellinen vaara (proportional hazard)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	Vakava haattatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
TAP	Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen määrittelyssä käytetty testi (tumour area positivite score)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haattatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TRAE	Hoitoon liittyvä haattatapahtuma (treatment-related adverse event)

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on tislelitsumabi (kauppanimeltä Tevimbra) leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aikuispotilailla aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Suositus perustuu Fimean marraskuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Grönholm ym. 2024).

2 Terveysongelma

Ruokatorvisyöpä jaotellaan histologisesti kahteen alatyyppiin: levyepiteelikarsinoomaan ja adenokarsinoomaan (Lagergren ym. 2017). Maailmanlaajuisesti levyepiteelikarsinooma on yleisempi ja se kattaa noin 85 % ruokatorvisyöpätapauksista (Morgan ym. 2022). Miehillä ilmaantuvuus on 2–3 kertaa yleisempää kuin naisilla.

Tupakointi ja alkoholin käyttö lisäävät riskiä sairastua levyepiteelikarsinoomaan (Lagergren ym. 2017; Morgan ym. 2022). Mitä suurempaa kasvainten PD-L1-ilmentyminen sitä huonompi sairauden ennuste näyttää olevan (Guo ym. 2017). Vuonna 2022 Suomessa todettiin 357 uutta ruokatorvisyöpätapausta (ICD10: Ruokatorvi C15; miehillä 256, naisilla 101). Samana vuonna raportoitii 306 ruokatorvisyöpään liittyvää kuolemaa. Vuosina 2020–2022 yhden vuoden elossaolo-osuus oli 38 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 14 %. Ruokatorvisyövän ilmaantuvuus on suurinta 75–79-vuotiailla. Tilastoissa ei ole eroteltu levyepiteelikarsinoomaa ja adenokarsinoomaa. (Suomen syöpärekisteri).

3 Arvioitava menetelmä

Tislelitsumabi on humanisoitu immunoglobuliini G4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-aine PD-1:tä vastaan. Se estää PD-L1:n ja PD-L2:n sitoutumisen PD-1-reseptoriin ja mahdollistaa siten T-solujen normaalin toiminnan ja parantaa immuunijärjestelmän kykyä tuhota syöpäsoluja (Tevimbra, EPAR). Tislelitsumabi monoterapiana on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Tähän käyttöaiheeseen tislelitsumabille on

myönnetty myyntilupa Euroopassa syyskuussa 2023. Tislelitsumabin valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annostus on 200 mg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee liiallista toksisuutta.

Näyttö tislelitsumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III RATIONALE-302-tutkimukseen, jossa tislelitsumabia verrattiin solunsalpaajahoitoon potilailla, joilla oli histologisesti varmistettu paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinooma, ja joilla oli vähintään yksi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti mitattavissa oleva leesio. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) hoitoaikeen mukaisessa (ITT) populaatiossa. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat OS PD-L1-positiivisessa analyysipopulaatiossa (PD-L1-osuus $\geq 10\%$ TAP-testillä arvioituna); objektiivinen vasteosuus (ORR); elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS); vasteen kesto (DoR) ja elämänlaatu (HRQoL) (Shen ym. 2022).

Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ainoastaan Norjan arviointi on valmistunut tislelitsumabista tämän suosituksen käyttöaiheessa. Norjassa on käytössä yksinkertaistettu järjestelmä PD-L1-lääkkeiden käyttöönnotolle, kun niitä käytetään monoterapiana tai yhdistelmähoitona edullisten rinnakkaislääkkeiden, biosimilaarien tai solunsalpaajien kanssa. Tislelitsumabi on hyväksytty käyttöön ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa myyntiluvan haltijan tarjoamalla hinnalla, joka alittaa ennalta määritetyn hintakaton. Englannissa ja Walesissa arviointi on aloitettu ja Tanskassa myyntiluvan haltija on perunut hakemuksen.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomessa ei ole julkaistu ruokatorvisyövän hoidosta Käypä hoito -suositusta. Ruokatorvisyövän hoitoa ja hoitokäytäntöjä on käsitelty aikakauskirja Duodecimin katsausartikkelissa (Kauppila ym. 2020). Euroopan onkologiyhdistys ESMO:n päivitettyssä hoitosuosituksessa (Obermannová ym. 2022) linjataan, että potilailla, joiden tauti on PD-L1-negatiivinen tai PD-L1-taso on matala, ensisijainen lääkehoito on platinapohjainen kemoterapia yhdessä fluoropyrimidiinin kanssa. Toisen linjan lääkehoitona suositellaan nivolumabia monoterapiana.

Kansallinen HTA-koordinointiyksikkö FinCCHTA on tehnyt kesäkuussa 2021 sairaalatason (TAYS) myönteisen käyttöönottopäätöksen nivolumabi-monoterapiasta levinneessä ruokatorven levyepiteelikarsinoomassa platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmän jälkeen potilailla, joiden ECOG-luokka on 0–1.

Tämän suosituksen käyttöaiheessa Suomessa on käytössä nivolumabi-monoterapia hyväkuntoisille potilaille (ECOG 0–1). Tislelitsumabin myyntilupatutkimuksessa (RATIONALE-302) vertailuhoitoina olivat taksaanit ja irinotekaani, joita ESMO:n hoitosuosituksen mukaisesti käytetään vasta toisessa tai kolmannessa hoitolinjassa, riippuen siitä, onko immuno-onkologista hoitoa annettu ensimmäisessä vai toisessa linjassa.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

RATIONALE-302-tutkimuksessa hoidettiin tislelitsumabilla 256 potilasta, joilla oli leikattavaksi soveltumaton, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinooma, joka oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tislelitsumabia annosteltiin 200 mg kolmen viikon välein laskimoinfuusiona. Vertailuryhmänä (n = 256) oli tutkijan valitsema solunsalpaajahoito (irinotekaani, paklitakseli tai dosetakseli). Vertailuhaaran potilaista 240 sai vähintään yhden annoksen solunsalpaajahoitoa.

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä RATIONALE-302 -tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020)

	Tislelitsumabi (n = 256)	Solunsalpaaja (n = 256)	Riskitiheys- suhde HR (95 %:n LV)
Seuranta-ajan mediaani (kk)	8,5	5,8	
Kokonaiselossaoloaika (OS) ITT- populaatiossa			
Kuolleiden määrä, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)	–
OS-mediaani, kk (95 %:n LV)	8,6 (7,5–10,4)	6,3 (5,3–7,0)	0,70 (0,57–0,85)

Seuranta-ajan mediaani (käänteisellä Kaplan-Meier – menetelmällä), kk (95 %:n LV)	20,8 (19,5–22,4)	21,1 (19,3–22,8)	–
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ITT- populaatiossa			
PFS-tapahtumia, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)	–
Edennyt tauti, n (%)	191 (74,6)	145 (56,6)	–
Kuolema, n (%)	32 (12,5)	35 (13,7)	–
PFS-mediaani, kk (vaihteluväli)	1,6 (1,4–2,7)	2,1 (1,5–2,7)	0,83 (0,67–1,01)
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto ITT-populaatiossa			
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	52 (20,3) (15,6–25,8)	25 (9,8) (6,4–14,1)	–
• täydellinen vaste (CR), n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)	–
• osittainen vaste (PR), n (%)	47 (18,4)	24 (9,4)	–
• vasteen keston mediaani (DoR), kk (95 %:n LV)	7,1 (4,1–11,32)	4,0 (2,1–8,2)	–

PD-L1 TAP-arvo oli ≥ 10 % joka kolmannella tislelitsumabi-hoitoa saaneella potilaalla (31,3 %, n = 80) ja neljännellä solunsalpaajahoitoa saaneella potilaalla (24,2 %, n = 62). PD-L1 TAP-arvon ollessa ≥ 10 % tislelitsumabi-hoito pidensi kokonaiselessaoloaikaa merkitsevästi verrattuna solunsalpaajahoitoon (OS 10,3 kk 95 %:n LV: 8,5–16,1 vs 6,8 kk 95 %:n LV: 4,1–8,3). Tällöin HR oli 0,54 (95 %:n LV: 0,36–0,79).

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin syöpäpotilaille kehitetyllä EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30 items) -elämänlaatumittarilla ja ruokatorvisyöpäspesifillä EORTC QLQ-OES18 (Quality of Life Questionnaire Oesophageal Cancer Module 18 items) -elämänlaatumittarilla. Viikon 18 ja lähtötason välillä fyysinen toimintakyky heikkeni vähemmän tislelitsumabi-haarassa solunsalpaajahaaraan verrattuna. Yleisen terveydentilan (GHS, Global Health Status) havaittiin paranevan tislelitsumabi-hoitoa saaneilla. Solunsalpaajahoitoa saaneilla yleinen terveydentila heikkeni. QLQ-OES18-

elämänlaatumittarilla mitattuna yleisissä oireissa havaittiin lievää paranemista tislelitsumabi-hoitoa saaneilla, kun vastaavasti solunsalpaajahaarassa havaittiin oireiden pahenemista. Erot hoitovaihtoehtojen välillä eivät olleet kuitenkaan kliinisesti merkittäviä ja tutkimuksen avoin tutkimusasetelma voi lisätä tulosten epävarmuutta.

Alaryhmäanalyyseissä tislelitsumabi-hoidon suotuista vaikutus kokonaiselossaoloaikaan voitiin havaita kaikilla ennalta määritellyillä alaryhmillä. RATIONALE-302-tutkimuksen perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät tislelitsumabi-hoidosta muita potilaita enemmän.

Tislelitsumabi-hoidon tehoa ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa ei ole verrattu suoraan nivolumabi-hoitoon, joten myyntiluvan haltija toimitti simuloituihin hoitovertailuihin perustuvan ankkuroidun epäsuoran vertailun. Tässä huomioidaan ainoastaan tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen ankkuroitu epäsuora vertailu, jossa käytettiin RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimuksia. Näiden tutkimusten ominaisuuksia on kuvattu Fimean arviointiraportin taulukossa 6. Vertailussa tarkasteltavia lopputulosmuuttujia olivat OS, PFS ja hoitoon liittyvät sekä vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat. Epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoidoilla vaikuttaa olevan samankaltainen ja –suuruinen vaikutus hoidon lopputuloksiin.

Tislelitsumabin tavoin nivolumabi on immunoglobuliini G4:n monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1-reseptoreihin estäen sen sitoutumista PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin. Nivolumabilla on useita käyttöaihteita eri syöpien hoidossa, sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona. Ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa nivolumabia annostellaan laskimoinfuusiona 3 mg/kg kahden viikon välein tai 360 mg kolmen viikon välein yhdistelmähoitona ipilimumabin (1 mg/kg kuuden viikon välein) kanssa.

Lähes kaikilla RATIONALE-302-tutkimuksen tislelitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni vähintään yksi haittatapahtuma. Yleisimpiä haittatapahtumia tislelitsumabi-haarassa olivat anemia (31 %), painon lasku (23 %), yskä (17 %), kuume (16 %) ja ruokahalun väheneminen (15 %). Tislelitsumabihoitoon yhdistettiin vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttavia haittatapahtumia (aste 3–5) 18,8 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia

haittatapahtumia tislelitsumabi- haarassa olivat keuhkokuume (17,4 %), nielemishäiriö (4,7 %), ruokatorven tukkeuma (2 %) ja pneumoniitti (2 %). Turvallisuuteen liittyvät löydökset ovat tyypillisiä immuno-onkologisen hoidon haittoja määrältään ja laadultaan. Haitat pystyttiin useimmiten hoitamaan, sillä hoidon keskeytykseen johtaneita haittatapahtumia oli 6,7 %:lla.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysimalliin, jossa tislelitsumabi-hoitoa verrataan nivolumabi-hoitoon. Kustannusten minimointianalyysissä oletetaan, että arvioitava hoito ja vertailuhoito ovat yhtä vaikuttavia ja haittatapahtumiltaan samankaltaisia eikä kumpikaan hoito aiheuta toisesta merkittävästi poikkeavia vaikutuksia. Tällöin on perusteltua tarkastella vain syntyneitä kustannuksia. Myyntiluvan haltijan arvio hoitojen potilaskohtaisista kumulatiivisista kustannuksista sisältää lääke- ja annostelukustannusten lisäksi haittatapahtumien hoidon, terveydenhuollon resurssikäytön, jatkohoitojen ja terminaalihoitojen kustannukset. Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysin ja aiemmin esitetyn ankkuroidun epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kustannusten voidaan arvioida olevan samansuuruiset keskenään.

Fimean arvion mukaan RATIONALE-302-tutkimuksen keskimääräiseen toteutuneeseen hoidon kestoon (7,1 sykliä) perustuen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat tislelitsumabi-hoidolle 29 970 € ja nivolumabihoitolle 30 030 €. Fimean arviointiryhmän mukaan listahinnoin arvioituna tislelitsumabi-hoidon käyttöönotto ei aiheuta lisäkustannuksia käytössä olevaan nivolumabi-hoitoon verrattuna, sillä hoitojen kustannukset ovat samansuuruiset.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tislelitsumabille soveltuvia potilaita voisi olla jopa 20 vuosittain. Tämän arvion ja Fimean laskemien lääke- ja annostelukustannusten perusteella tislelitsumabin kustannukset olisivat noin 600 000 € vuosittain

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Suosituksen kohteena olevien potilaiden sairaus on edennyt aiemmista hidoista huolimatta. Hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittatapahtumia ja sen mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä. Hoito on mahdollista toteuttaa vain hyväkuntoisille potilaille. On tärkeää, että potilaille ja heidän omaisilleen on kerrottu hoidon monivaiheisuudesta ja hoitoon liittyvistä riskeistä.

8 Johtopäätökset

Tislelitsumabi on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Tislelitsumabi on humanisoitu IgG4 monoklonaalinen vasta-ainevariantti PD-1:tä vastaan.

Näyttö tislelitsumabin tehosta ja turvallisuudesta ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa perustuu faasin III avoimeen RATIONALE-302-tutkimukseen, jossa tislelitsumabi-hoitoa verrattiin solunsalpaajahoitoon. Tutkimuksen ensisijaisen lopputulosmuuttujan eli kokonaiselossaoloajan mediaani oli 8,6 kuukautta tislelitsumabi-hoitoa saaneilla ja 6,3 kuukautta solunsalpaajahoidoa saaneilla. Sen sijaan elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli pidempi solunsalpaajahaarassa (mediaani 2,1 kk) kuin tislelitsumabi-haarassa (mediaani 1,6 kk). Mikäli otetaan huomioon vain ne potilaat, joilla PD-L1 TAP ≥ 10 % tislelitsumabi-hoidon OS mediaani oli 10,3 kuukautta, kun vastaavasti solunsalpaajahoidolla OS mediaani oli 6,8 kuukautta.

Palkon näkemyksen mukaan tislelitsumabin kliininen teho kokonaiselossaoloajan perusteella vaikuttaa merkittävältä erityisesti niillä hyväkuntoisilla potilailla, joilla PD-L1 ilmentyminen on ≥ 10 %.

Terveysteen liittyvässä elämänlaadussa ei havaittu kliinistä eroa tislelitsumabi- ja solunsalpaajahoidon välillä. RATIONALE-302-tutkimuksen perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät tislelitsumabi-hoidosta muita potilaita enemmän.

Lähes kaikilla myyntilupatutkimuksen tislelitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni vähintään yksi haittatapahtuma. Tislelitsumabihoitoon yhdistettiin vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttavia haittatapahtumia (aste 3–5) 18,8 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia haittatapahtumia tislelitsumabi-hoidon yhteydessä olivat keuhkokuume, nielemishäiriö, ruokatorven tukkeuma ja pneumoniitti.

Palkon näkemyksen mukaan tislelitsumabi-hoitoon liittyvät haitat ovat tyypillisiä immuno-onkologisen hoidon haittoja määrältään ja laadultaan.

Tislelitsumabin hoidollista ja taloudellista arvoa tarkastellaan tässä suosituksessa hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) potilailla, joille harkitaan immuno-onkologista hoitoa. Vertailuhoitona oli siten nivolumabi, jota ei ole tutkimuksissa suoraan verrattu tislelitsumabiin. Myyntiluvan haltijan toimittaman epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabihoidolla voidaan arvioida olevan samankaltainen ja -suuruinen vaikutus hoidon lopputuloksiin.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannusten lisäksi terveydenhuollon resurssien käyttö ja kustannukset, haittatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset sekä jatkohoitojen ja terminaalihoidon kustannukset. Kustannusten minimointianalyysin ja ankkuroidun epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kustannusten voidaan arvioida olevan samansuuruiset keskenään. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysiin liittyy vain vähän epävarmuutta.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tislelitsumabille soveltuvia potilaita voisi olla jopa 20 vuosittain. Tämän arvion ja Fimean laskemien lääke- ja annostelukustannusten perusteella tislelitsumabin kustannukset olisivat noin 600 000 € vuosittain. Listahinnoin arvioituna tislelitsumabi ei kuitenkaan aiheuta lisäkustannuksia nivolumabi-hoitoon verrattuna.

9 Yhteenveto suosituksesta

Tislelitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa hyväkuntoisilla (ECOG toimintakykyluokka 0–1) aikuispotilailla aiemman platinapohjaisen

solunsalpaajahoidon jälkeen. Potilailla tulee olla PD-L1 ilmentyminen $\geq 10\%$. Palko edellyttää lisäksi, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan tislelitsumabin kliininen teho kokonaiselossaoloajan perusteella vaikuttaa merkittävältä erityisesti niillä hyväkuntoisilla potilailla, joilla PD-L1 ilmentyminen on $\geq 10\%$. Hoitoon liittyvät haitat ovat tyypillisiä immuno-onkologisen hoidon haittoja, jotka ovat hallittavissa.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

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
- Arviointiylikääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiylikääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiylikääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Marraskuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 20.1.2025 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 27.3.2025 Palkon neuvosto hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- pv.kk.2025 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- pv.kk.2025 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Grönholm, E; Redsven, E; Nättinen, J (2024) Tislelitsumabi ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Fimea kehittää, arvioi ja informoi: 14/2024

Guo W, Wang P, Li N, ym. (2017) Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Oncotarget. 9(17):13920–33.
DOI:10.18632/ONCOTARGET.23810

Kauppila JH, Kallio R, Räsänen J V. (2020) Ruokatorvisyövän hoito kehittyi. Aikakausikirja Duodecim. 136(5):469–505.

Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, ym. (2017) Oesophageal cancer. The Lancet. 390(10110):2383–96. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9

Morgan E, Soerjomataram I, Rungay H, ym. (2022) The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. DOI:10.1053/j.gastro.2022.05.054

Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, ym. (2022) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 33(10):992–1004.

Shen L, Kato K, Kim SB, ym. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. Journal of Clinical Oncology. 40(26):3065. DOI:10.1200/JCO.21.01926

Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2024 [Viitattu 10.9.2024].

<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

Hyväksytty kommentoitavaksi otakantaa-palveluun 11.6.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Inebilitsumabi neuromyelitis optica - kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa

Inebilitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan yleistyneen neuromyelitis optica-kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa aikuisilla, joilla on todettu AQP4-vasta-aineita.

Palkon näkemyksen mukaan inebilitsumabin hoidollinen arvo verrattuna nykyhoitoon jää osoittamatta. Myyntiluvan haltijan toimittamassa aineistossa ei ollut vertailutietoa suomalaisiin nykyhoitokäytännön mukaisiin lääkehoitoihin. Palkon selvityksen mukaan Suomen nykyinen hoitokäytäntö toteutetaan rituksimabilla, jonka hyöty on osoitettu vertailevissa tutkimuksissa.

Inebilitsumabi on erittäin kallis lääke. Inebilitsumabi-hoidon keston perusteluita ja hoidon lopettamiskriteereitä ei ole määritelty riittävästi. Kustannusvaikuttavuutta ei ole analysoitu Suomen näkökulmasta.

Sisälllys

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

Lyhenteet

AQP4+	akvaporini-4-vasta-aine-positiivinen
ARR	vuotuinen relapsiaste
EAN	European Academy of Neurology
EDSS	Expanded Disability Status Scale
HAI	Hauser Ambulation -indeksi
IgG	immunoglobuliini G
MOG+	myeliiniligodendrosyyttiglykoproteiini-vasta-aine-positiivinen
NMOSD	Neuromyelitis optica kirjon oireyhtymä
SMR	standardized mortality ratio,, vakioitu kuolleisuussuhde

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on inebilitsumabi neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat akvaporini-4:n vasta-aine positiivisia.

Suositus perustuu pääosin Fimean 15.1.2025 julkaisemaan inebilitsumabin käyttöaiheen laajennusta koskevaan arviointilausuntoon (Dnro FIMEA/2024/007278).

2 Terveysongelma

Neuromyelitis optica -kirjon häiriöt (NMOSD) ovat ryhmä autoimmuunisairauksia, joiden kohde on pääasiassa näköhermoradat ja selkäydin. NMOSD-sairauksia yhdistävät toistuvat kohtauksina esiintyvät näköhermotulehdukset (optikusneuriitit) sekä selkäydintulehdukset (myeliitit), joita erottavat viikoista vuosiin kestävät remissiokaudet. Toistuvat kohtaukset lisäävät riskiä pysyville vaurioille, jotka voivat johtaa sokeutumiseen sekä liikuntakyvyn menetykseen (Siuko ym. 2021; NORD 2022).

NMOSD voidaan jakaa kolmeen ryhmään: akvaporini-4-vasta-aine-positiivisiin (AQP4+), myeliinioligodendrosyyttiglykoproteiini-vasta-aine-positiivisiin (MOG+) ja potilaisiin, joilla ei ilmene kumpaakaan vasta-ainetta (Siuko ym. 2021; NORD 2022). Suurin osa ($\geq 80\%$) NMOSD:tä sairastavista potilaista on AQP4-positiivisia (Kümpfel ym. 2024). AQP4-positiivisessa sairaudessa elimistön B-solut tuottavat vasta-aineita AQP4-vesikanavaproteiineja kohtaan ja sitoutuessaan niihin johtavat komplementtijärjestelmän aktivaation aiheuttamaan kudოსvaurioon. Sairaus on merkittävästi yleisempi naisilla kuin miehillä (9:1) (Siuko ym. 2021; Kümpfel ym. 2024). Taudin alkamisikä on keskimäärin 40 vuotta, mutta sitä esiintyy kaikissa ikäryhmissä (Siuko ym. 2021; NORD 2022; THL). Vuonna 2023 Suomessa oli 87 potilasta, joilla oli diagnosoitu NMOSD (ICD-10 G36.0) (THL).

3 Arvioitava menetelmä

Inebilitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1 kappa -vasta-aine, joka sitoutuu B-soluille spesifiin pinta-antigeeniin CD19. Tämä johtaa CD19 pinta-antigeeniä ilmentävien

B-solujen merkittävään vähenemiseen ja sen myötä AQP4-vesikanavaproteiineihin kohdentuvien vasta-aineiden tuotannon vähenemiseen. Euroopassa inebilitsumabilla on käyttöaihe monoterapiana NMOSD:n hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat anti-akvaporini-4 immunoglobuliini G (AQP4-IgG) seroposiitivisia (Uplizna, EPAR). Inebilitsumabi annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. Infuusioreaktioiden ehkäisemiseksi ennen jokaista inebilitsumabi-infuusiota annetaan esilääkitys sisältäen kortikosteroidia, antihistamiinia sekä kuumetta alentavaa lääkettä (EPAR).

Suosituksessa käsitellään inebilitsumabia NMOSD:n hoidossa aikuisilla, joilla on todettu AQP4-vasta-aineita. Euroopan komissio on myöntänyt inebilitsumabille myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen 2022.

Immunologisista hoidoista neljälle on myönnetty myyntilupa AQP4+ NMOSD:n hoitoon Euroopassa (inebilitsumabi, ravulitsumabi, ekulitsumabi ja satralitsumabi). Ekulitsumabi ei kuulu Suomessa kansalliseen palveluvalikoimaan tässä käyttöaiheessa (Palveluvalikoima) ja satralitsumabia ei ole kansallisesti arvioitu. Ravulitsumabista on valmisteilla Palkon suositus tässä käyttöaiheessa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomessa ei ole kansallista hoitosuositusta NMOSD:n hoidosta, mutta Euroopan neurologian akatemia (European Academy of Neurology, EAN) suositaa käytettäväksi saksalaisen NEMOS-tutkimusryhmän päivitettyä hoitosuositusta (Kümpfel ym. 2024, Liampas ja Gastaldi 2024).

Neuromyelitis optica -kirjon häiriöön ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoidon päätavoitteina on akuuttien kohtauksien nopea ja tehokas hoito sekä tulevien kohtauksien estäminen (Kümpfel ym. 2024). NMOSD-kohtauksen akuuttivaihe hoidetaan laskimonsisäisellä korkea-annoksisella kortikosteroidilla. Jos vaste kortikosteroidille on huono, voidaan harkita plasmanvaihtoa. Pitkäaikaishoidossa kohtauksia pyritään tavanomaisesti ehkäisemään immunosuppressanteilla (pieniannoksinen kortikosteroidi + esimerkiksi atsatiopriini, mykofenolaatti tai rituksimabi), mutta hoito on pääsääntöisesti lääkkeille myönnettyistä käyttöaiheista poikkeavaa ("off-label"). Inebilitsumabi, ravulitsumabi, ekulitsumabi ja satralitsumabi huomioidaan EAN/NEMOS hoitosuosituksessa mahdollisina hoitovaihtoehtoina (Kümpfel ym. 2024).

Suomessa AQP4-positiivisille potilaille on aloitettu HUS:n neurologian poliklinikalla tavallisimmin rituksimabi-hoito (Siuko ym. 2021). Rituksimabi on noussut NMOSD hoitosuosituksissa muiden monoklonaalisten vasta-aineiden kanssa ensi linjan hoidoksi (Kümpfel ym. 2024), ja sen teho on osoitettu atsatiopriinia ja mykofenolaattia paremmaksi (Mealy ym. 2014). Japanissa rituksimabilla on virallinen käyttöaihe NMOSD:n hoitoon. Myyntiluvan myöntäminen perustui 38 glukokortikoidihoidossa olleen potilaan tutkimukseen, jossa neljän viikon induktiohoidon jälkeen 1 000 mg rituksimabi-infusioita puolen vuoden välein saaneita potilaita verrattiin lumeinfusioita saaneisiin 72 viikon seuranta-ajalla, jonka aikana steroidiannosta asteittain vähennettiin (Tahara ym. 2020). Rituksimabiryhmässä pahenemisvaiheita ei todettu lainkaan, lumeryhmässä niitä oli seitsemän (37 %). Meta-analyysissä arvioitiin rituksimabin pienentävän vuosittaista relapsien (ARR) määrää NMOSD:ssa keskimäärin 0,79 (95 %:n LV -1,08- -0,49) (Damato ym. 2016).

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus

Inebilitsumabin kliinisen tehon ja turvallisuuden tutkimusnäyttö suosituksen käyttöaiheessa perustuu faasin II/III satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen (N-MOMentum) (EPAR; Cree ym. 2019; 2024; Rensel ym. 2021).

N-MOMentum-tutkimus (CD-IA-MEDI-551-1155, Study 1155, NCT02200770) koostui korkeintaan 28 viikkoa kestäneestä satunnaistetusta lumelääkekontrolloidusta hoitojaksosta, jossa potilaat satunnaistettiin 3:1 suhteessa saamaan joko inebilitsumabia (n = 175, joista AQP4+ n = 161) tai lumelääkettä (n = 56, joista AQP4+ n = 52). Potilailla oli mahdollisuus jatkaa vähintään kaksi vuotta kestävään avoimeen jatkohoitojaksoon.

Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita aikuisia potilaita, joiden pisteet toimintakyvyn arviointiasteikolla (EDSS; Expanded Disability Status Scale, asteikko 0–10,0) olivat korkeintaan 7,5 (tai korkeintaan 8,0, mikäli tutkija totesi potilaan riittävän hyväkuntoiseksi) ja joilla oli NMOSD-diagnoosi sekä vähintään yksi hoitoa vaatinut NMOSD-kohtaus edeltävän vuoden aikana tai vähintään kaksi hoitoa vaatinutta kohtausta edeltävän kahden vuoden aikana (EPAR). Ylläpitohoito immunosuppressanteilla tutkimuksen aikana ei ollut sallittu. Potilaiden ominaispiirteistä on tarkempi kuvaus Fimean arviointilausunnossa.

Tutkimuksen alkaessa potilaille annettiin kahden viikon (ja viikon kestänyt annoslasku) NMOSD-kohtauksia ennaltaehkäisevä kuuri suun kautta otettavaa kortikosteroidia (20 mg/päivä prednisoni tai muu vastaava). Tutkimuksen aikana ilmaantuva NMOSD-kohtaus voitiin hoitaa laskimonsisäisillä kortikosteroideilla, laskimonsisäisellä immunoglobuliini (IVIG) hoidolla ja/tai plasmanvaihdoilla. Potilaat saivat jatkaa tutkimuksessa NMOSD-kohtauksen jälkeen. Hoitoa jatkettiin, kunnes potilas vetäytyi tutkimuksesta tai mikäli tutkija havaitsi haittatapahtuman, joka poissulki hoidon jatkamisen.

N-MOmentum tutkimus on päättynyt. Tutkimuksen ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisun ajankohta oli 18.12.2018 ja viimeisen analyysin 18.12.2020. Viimeisen analyysin tiedonkeruun katkaisupäivään mennessä mediaani hoidon kesto oli 1 178 päivää kaikkien inebilitsumabia vähintään yhden annoksen saaneiden osalta (n = 225) ja kokonaisaltistus oli 730,4 henkilövuotta.

N-MOmentum-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli aika riippumattoman arviointikomitean vahvistamaan NMOSD kohtaukseen. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat EDSS-tuloksen huononeminen lähtötasosta, muutos lähtötasosta matalan kontrastin näöntarkkuuden pisteissä, magneettikuvantamisella havaittavien aktiivisten leesioiden kumulatiivisen määrän vähentyminen, NMOSD liittyvien sairaalahoitokäyntien vähentyminen, vuosittainen relapsiaste (ARR), turvallisuus, farmakokinetiikka ja immunogeenisyys. (EPAR).

Yhteenveto keskeisistä N-MOmentum-tutkimuksen (tiedonkeruun katkaisu 18.10.2020) tuloksista. (EPAR, Cree ym. 2024)

	Inebilitsumabi (n = 161)	Lumelääke (n = 52)
Relapsit tutkimuksen aikana		
Potilaat, joilla havaittiin varmennettu relapsi, n (%)	18 (11,2)	22 (42,3)
HR (95 %:n LV)	0,227 (0,121–0,423)	
Vuotuinen relapsiaste (ARR)		
Muokkaamaton keskiarvo, (95:n %:n LV)	0,26 (0,14–0,48) ^a	1,03 (0,65–1,54) ^a
Muokattu keskiarvo, (95:n %:n LV)	0,185 (0,130–0,264) ^b	0,956 (0,572–1,600)

EDSS-pisteet

Kliinisesti merkityksetön huononeminen, n (%)	NR	NR
Kliinisesti merkittävä huononeminen, n (%)	24 (15)	18 (35)
OR (95 %:n LV)	0,352 (0,170–0,725)	

HR: Riskitiheyssuhde (Hazard Ratio); **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **LV:** Luottamusväli; **OR:** Vetosuhde (Odds ratio); **N/A:** Ei sovellettavissa (Not applicable) **NR:** Ei raportoitu.

^a Koko tutkimuspopulaatio (inebilitsumabi-ryhmä n = 174, lumelääke-ryhmä n = 56). ^b Ensimmäisenä vuonna, kaikki inebilitsumabia saaneet potilaat.

Ensisijaisen lopputulosmuuttujaa arvioitaessa inebilitsumabi-hoidon aikana ilmeni vähemmän NMOSD-kohtauksia verrattuna lumelääkkeeseen N-MOmentum-tutkimuksen satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson aikana. Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna todennäköisyys sille, että AQP4-positiiviset potilaat eivät olleet kokeneet relapsia neljän vuoden päästä hoidon aloituksesta oli 77 % (mallissa riskissä olevien potilaiden määrä n = 62) (Cree ym. 2024). Koko N-MOmentum-tutkimuksen seuranta-aikana kokonaisuudessaan ilmeni 60 kohtausta 44:llä AQP4-positiivisella potilaalla. Ensisijaisen lopputulosmuuttujan suhteen N-MOmentum-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä ei havaittu potilasjoukkoa, joka olisi hyötynyt inebilitsumabi-hoidosta muita enemmän tai vähemmän (EPAR).

Toissijaisista lopputulosmuuttujista: Satunnaiskontrolloidun vaiheen aikana EDSS-pisteet heikkenivät pienemmällä osuudella inebilitsumabia saaneista potilaista (15 %) kuin lumelääkettä saaneista potilaista (35 %) verrattuna lähtötilanteeseen. Vuotuinen relapsiaste (ARR) oli pienempi inebilitsumabilla kuin lumelääkkeellä. Matalan kontrastin näöntarkkuudessa ei havaittu ryhmien välillä muutosta lähtötilanteeseen (pienemmän neliösumman keskimääräinen ero - 0,038 [95 %:n LV -2,312, 2,236]). Inebilitsumabia saaneilla potilailla oli suhteessa vähemmän magneettikuvantamisella havaittavia leesioita (esiintyvyyssuhde (RR): 0,568 [95 %:n LV 0,385–0,836]) ja sairauteen liittyneitä sairaalahoitojaksoja (RR 0,291 [95 %:n LV 0,105–0,802]) verrattuna lumelääkkeeseen.

N-MOmentum-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin SF-36-elämänlaatumittarilla. Inebilitsumabia saaneilla potilailla fyysisen elämänlaadun raportoitiin parantuneen verrattuna lumelääkkeeseen, mutta lopullisia tuloksia ei ole toistaiseksi vielä raportoitu. (Cree ym. 2024).

Inebilitsumabi-hoidon turvallisuusprofiili NMOSD:n hoidossa perustuu N-MOmentum-tutkimuksen potilasjoukkoon. Fimean arviointilausunnon Taulukossa 5 on esitetty potilaat, jotka saivat inebilitsumabia satunnaistetun lumelääkekontrolloidun hoitojakson aikana (n = 174; AQP4-positiiviset ja seronegatiiviset potilaat) sekä kaikki inebilitsumabia koko tutkimuksen aikana saaneet potilaat (n = 225; mukaan lukien potilaat, jotka siirtyivät lumelääkeryhmästä saamaan inebilitsumabia). Inebilitsumabi-hoidon mediaanikesto oli 1 178 päivää (tiedonkeruun katkaisu 18.12.2020). Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson aikana ei kuollut yhtään potilasta, mutta kaksi inebilitsumabia saanutta potilasta (1,1 %) lopetti hoidon haattatapahtuman vuoksi.

Suurimmalla osalla potilaista (92,4 %) raportoitiin vähintään yksi hoidon aikana ilmennyt haattatapahtuma tutkimuksen koko seuranta-aikana. Yleisimpiä inebilitsumabi-hoidon aikana ilmenneitä haattatapahtumia olivat virtsatieinfektiot, nenänielutulehdus, nivelkipu, ylähengitystieinfektiot, päänsärky, ja selkäkipu. Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun hoitojakson aikana ilmenneitä haattatapahtumia havaittiin lähes saman verran inebilitsumabi- ja lumelääkeryhmissä. (EPAR, Stone ym. 2025).

N-MOmentum tutkimuksen koko seuranta-aikana haitta-asteen 3–4 haattatapahtumia havaittiin noin neljäsosalla (24,4 %) kaikista inebilitsumabia saaneista potilaista ja vakavia haattatapahtumia noin viidesosalla (20,4 %) potilaista. Tutkimuksen avoimen vaiheen aikana kuoli kolme potilasta. Ensimmäinen kuolema johtui hengitysvajauksesta NMOSD-kohtauksen jälkeen ja toinen sydän- ja keuhkokomplikaatioista, joiden syytä ei voitu lopullisesti määrittää. Kolmas potilas kuoli koronaviruksen aiheuttamaan keuhkokuumeeseen. Euroopan lääkevirasto EMA:n arviointiraportissa keskeisimmät tunnistetut hoitoon liittyvät huolenaiheet olivat infuusioon liittyvät reaktiot ja neutropenia. Infuusioon liittyvien reaktioiden määrässä ei ollut eroa hoitoryhmien välillä, mutta sytopeniaa (mukaan lukien neutropenia) havaittiin enemmän inebilitsumabia saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla (EPAR, Stone ym. 2025).

5 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Potilasta kohden inebilitsumabilla ensimmäisen vuoden hoidon kokonaiskustannukset ovat julkisilla listahinnoilla yhteensä noin 157 000 € ja toisesta vuodesta eteenpäin kustannukset ovat noin 105 000 € vuodessa. Tarkemmat yksityiskohdat kustannusten laskemisesta löytyvät Fimean arviointilausunnosta.

Fimea arvioi potilasmäärää rekisteritietoon, kirjallisuuteen sekä aiempaan ekulitsumabin arviointiraporttiin (Härkönen ja Kiviniemi 2021) ja Terveystalouden palveluvalikoimaneuvoston suositukseen (Palveluvalikoima) perustuen. Suomessa oli vuonna 2023 yhteensä 87 potilasta, joilla oli diagnosoitu NMOSD, joista yli 80 % on AQP4-positiivisia (THL). Palkon ekulitsumabia NMOSD:n hoidossa AQP4-positiivisilla potilailla koskevassa suosituksessa potilasmäärän arvioitiin olevan 5–25 ja mikäli käyttö rajattaisiin vain tilanteisiin, joissa potilaat ovat kokeneet jo useita relapseja, olisi potilaita enintään viisi. Näin arvioituna inebilitsumabi-hoidosta hyötyvien potilaiden määrä voisi olla 5–70 potilasta.

Inebilitsumabi-hoito on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Fimean arviointiryhmä teki skenaarioanalyysin potilaskohtaisista kumulatiivisista lääke- ja annostelukustannuksista hoidon eri kestoilla. Potilaskohtainen kumulatiivinen lääke- ja annostelukustannus kymmenen vuoden ajalta on inebilitsumabilla julkisella listahinnalla noin 1,1 miljoonaa €.

Inebilitsumabin kustannusvaikuttavuudesta NMOSD:n hoidossa ei ole julkaistu vertaisarvioituja artikkeleita, eikä hoidosta ole tehty tässä käyttöaiheessa terveystaloudellista mallinnusta Suomen näkökulmasta. Muiden maiden HTA-arviointien tietoja on koostettu Fimean arviointilausunnon taulukkoon 9. Inebilitsumabi on käytössä tai suositellaan käyttöön otettavaksi käyttöaiheensa mukaisesti Saksassa ja Ranskassa ja mahdollisesti Espanjassa, Italiassa ja Kanadassa. Espanjassa ja Italiassa ehtona on rajata käyttö potilaille, joiden aiempi hoito on epäonnistunut. Tanskan arviointiviranomainen ei suosittele inebilitsumabia AQP4-positiivisten NMOSD-potilaiden hoitoon korkeiden kokonaiskustannusten ja hoidon vaikuttavuuteen liittyvän epävarmuuden takia. Hoito on käytössä Saksassa, mutta hoidosta ei ole arvioitu olevan kliinistä lisähyötyä verrattuna olemassa oleviin hoitoihin. Kanadan arviointiviranomainen on asettanut inebilitsumabin korvattavuuden ehdoksi hoidon matalamman hinnan, joka ei saa ylittää edullisimman korvattavan vertailuhoidon hintaa. Ehtoa perusteltiin näytön puutteella ja epävarmuudella.

6 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Suosituksen kohteena olevien potilaiden sairaus ei ole pysynyt hallinnassa aiemmista hoidoista huolimatta. Hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittatapahtumia ja sen

mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä. On tärkeää, että potilaille ja heidän omaisilleen on kerrottu hoitoon liittyvistä riskeistä.

Inebilitsumabi-hoito on erittäin kallista. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin, sen kestoon ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Tutkimuksessa kontrolliryhmä ei saanut immunosuppressiivista lääkitystä tutkimuksen aikana lainkaan, joka ei vastaa suomalaista hoitokäytäntöä. Hoito voidaan antaa vain siihen perehtyneissä sairaaloiden neurologisissa klinikoissa.

7 Johtopäätökset

Inebilitsumabi on tarkoitettu neuromyelitis optica- kirjon häiriön (NMOSD) hoitoon aikuisilla, joilla on todettu AQP4-vasta-aineita. Inebilitsumabin kliinisen tehon ja turvallisuuden tutkimusnäyttö suosituksen käyttöaiheessa perustuu faasin II/III satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen.

Inebilitsumabi vähensi N-MOmentum tutkimuksessa merkittävästi NMOSD kohtauksia. Erillinen arviointikomitea arvioi täyttikö potilaan oireet kohtauksen kriteerit. Inebilitsumabia käyttäneillä potilailla ilmeni vähemmän kohtauksia satunnaistetun jakson aikana verrattuna lumelääkeryhmään. On kuitenkin otettava huomioon se, että lumeryhmällä ei ollut immunosuppressanttilääkitystä käytössä tutkimuksen aikana. Arvio inebilitsumabia saaneiden potilaiden osuudesta, joilla ei ollut tapahtunut NMOSD-kohtausta oli neljän vuoden kohdalla 77 %. N-MOmentum tutkimuksessa inebilitsumabia saaneista potilaista kolmasosa (33 %) ei ollut saanut aiempaa ylläpitohoitoa immunosuppressanteilla.

N-MOmentum-tutkimuksessa hoidon keston mediaani inebilitsumabia saaneilla potilailla oli 1 178 päivää. Inebilitsumabia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikana minkä tahansa asteisia haittatapahtumia 92 %:lla, haitta-asteen 3–4 haittatapahtumia 24 %:lla ja vakavia haittatapahtumia 20 %:lla. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin 40 %:lla inebilitsumabia saaneista potilaista. Erityisistä huolenaiheista N-MOmentum-tutkimuksessa havaittiin kahdeksalla inebilitsumabia saaneella potilaalla sytopenia (4,6 %).

Palkon näkemyksen mukaan tutkimuksessa lääkkeen osoitettiin vähentävän kohtauksia, mutta tuloksien tulkintaa hankaloittaa se, että vertailuryhmällä ei saanut olla taudin aktiivisuuteen vaikuttavaa lääkitystä käytössä. Vertailuryhmä koostui valtaosaltaan (70 %) potilaista, jotka ovat keskeyttäneet aiemman immunologisen hoidon ja ovat

nytlumelääkityksellä. Hoito on pitkäkestoinen ja mikäli hoito ei tuota toivottua tulosta, on epäselvää, miten määritellään hoidon jatkamisen tai lopettamisen kriteerit.

Kustannukset ja muiden maiden HTA-arvioinnit: Hoidot vaativat säännöllisen annostelun vaikutuksen ylläpitämiseen, jonka myötä vuosia jatkuvan hoidon kustannukset voivat nousta huomattavan korkeiksi. Tavanomaiset hoidot ovat vuotuisilta lääkekustannuksiltaan maltillisia verrattuna tässä arvioituihin hoitoihin. Verottomin tukkuhinnoin laskettuna inebilitsumabin potilaskohtainen vuosittainen annostelu- ja lääkekustannus olisi noin 105 000 €, lukuun ottamatta aloitusannosta. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen pienen rajatun potilasjoukon (1–5 potilasta) hoitaminen olisi vuosittaisilta annostelu- ja lääkekustannuksiltaan noin 0,1–0,52 miljoonaa € .

Inebilitsumabin kustannusvaikuttavuudesta NMOSD:n hoidossa ei ole saatavilla tietoa Suomen näkökulmasta. Korkeasta hoidon kustannuksesta huolimatta hoito on käytössä tai suositellaan käyttöön useissa Euroopan maissa ja Kanadassa. Osassa maista vastaava arviointiviranomainen on asettanut korvattavuuden tai käyttöönoton ehdoksi rajatun potilasjoukon (hoito toisessa linjassa) tai alennetun hoidon hinnan.

8 Yhteenveto suosituksesta

Inebilitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan yleistyneen neuromyelitis optica-kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa aikuisilla, joilla on todettu AQP4-vasta-aineita.

Palkon näkemyksen mukaan inebilitsumabin hoidollinen arvo verrattuna nykyhoitoon jää osoittamatta. Myyntiluvan haltijan toimittamassa aineistossa ei ollut vertailutietoa suomalaisiin nykyhoitokäytännön mukaisiin lääkehoitoihin. Palkon selvityksen mukaan Suomen nykyinen hoitokäytäntö toteutetaan rituksimabilla, jonka hyöty on osoitettu vertailevissa tutkimuksissa.

Inebilitsumabi on erittäin kallis lääke. Inebilitsumabi-hoidon keston perusteluita ja hoidon lopettamiskriteereitä ei ole määritelty riittävästi. Kustannusvaikuttavuutta ei ole analysoitu Suomen näkökulmasta.

9 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

10 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, STM
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arvointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Asiantuntijat:

- Arvointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

11 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

12 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Tammikuu 2025 Fimean arvointilausunnon julkaisu
- 14.4.2025 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 28.5.2025. suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

- 11.6.2025 Palkon lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

13 Lähteet

Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG ym. (2024) Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOMentum trial. *Lancet Neurol.* 23(6):588–602. DOI:10.1016/S1474-4422(24)00077-2

Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ ym. (2019). Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet.* 394(10206):1352–63. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31817-3

Rensel M, Zabeti A, Mealy MA ym. (2021) Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial. *Multiple Sclerosis Journal.* 2021;28(6):925–32. DOI:10.1177/13524585211047223

Siuko M, Nieminen J, Tienari P (2021). Neuromyelitis optica - harvinaissairaus, joka on tärkeä erottaa MS-taudista. Aikakausikirja *Duodecim.* 18(137):1951–8.
<https://www.duodecimlehti.fi/duo16424>

NORD National Organization for Rare Disorders. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. 2022.
<https://rarediseases.org/rare-diseases/neuromyelitis-optica/>

Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, ym. (2024) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 271(1):141–76. DOI:10.1007/S00415-023-11910-Z

Liampas A, Gastaldi M. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). 2024. <https://www.ean.org/research/resources/neurology-updates/detail/update-on-the-diagnosis-and-treatment-of-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd>

Stone ym. (2025) Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med 392:1168-77.
DOI: 10.1056/NEJMoa240971

Terveysdenhuollon Palveluvalikoimaneuvosto Palko. Ekulitsumabi neuromyelitis optica -kirjon
häiriön (NMOSD) hoidossa. Suositus. 2021. <https://palveluvalikoima.fi/ekulitsumabi-neuromyelitis-optica>

Terveysden- ja hyvinvoinnin laitos. Potilasmääriä hyvinvointialueilla päädiagnooseittain (haettu
19.11.2024).

https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/thilpalaute/hvaseur2/fact_thilpalaute_hvaseur2?row=diagnoosi-1109186&column=yearquarter-843069

Uplizna. Inebilizumabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency
EMA. Julkaistu 19.5.2022. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uplizna-epar-public-assessment-report_en.pdf

Virhe. Tuntematon asiakirjan ominaisuuden nimi.

11.06. 2025

Sanna-Mari Kivivuoren valitseminen palveluvalikoimaneuvoston asiantuntijaksi

Päätösehdotus Palveluvalikoimaneuvosto valitsee lääkintöneuvos Sanna-Maria Kivivuoren asiantuntijaksi 12.6.2025-30.6.2026 väliseksi ajaksi.

Perustelut

Neuvosto käsittelee suosituksia terveydenhuollon menetelmistä ja palveluista, joita rahoitetaan julkisin varoin. Palveluvalikoimaa koskevia suosituksia antaessaan neuvoston tulee perustaa arvio tutkimusnäyttöön. Sen lisäksi terveydenhuollon toiminnan on perustuttava näyttöön ja hyviin hoito- ja toimintakäytäntöihin ja toiminnan on oltava laadukasta, turvallista ja asianmukaisesti toteutettua. Suositusta antaessaan neuvoston tulee arvioida menetelmän turvallisuuden lisäksi vaikuttavuutta sekä kustannusten kohtuullisuutta suhteessa saavutettavaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden.

Tämän johdosta esitetään neuvoston asiantuntijaverkostoa täydennettäväksi terveydenhuollon laadun ja potilasturvallisuuden asiantuntijalla. Tehtävään esitetään nimettäväksi lääkintöneuvos Sanna-Maria Kivivuori STM:sta.

Kivivuori on lääketieteen tohtori ja dosentti, ja hän on lastentautein sekä lasten veri- ja syöpätautien erikoislääkäri sekä hänellä on terveydenhuollon laadun ja potilasturvallisuuden erityis-pätevyys. Hänellä on pitkä ja syvälinen työkokemus terveydenhuollon eri tehtävistä erikoislääkärinä ja toimialueen ylilääkärinä ja laatuylilääkärinä Helsingin yliopistollisesta sairaalasta. Hän on työskennellyt sosiaali- ja terveysministeriössä vuoden 2025 alusta lukien ja toimii Suomen potilasturvallisuuden kansallisena virka-

miehenä WHO:ssa. STM:ssa hänen vastualueenaan ovat potilas- ja asiakasturvallisuuden strateginen kehittäminen sekä sote-ammattilaisten koulutuksen ja osaamisen kysymykset.



Päätös

6.6.2025

VN/8249/2023

VN/8249/2023-STM-129

Hyvinvointialueyhtiö Hyvil Oy
kirjaamo@hyvil.fi

Jakelussa mainitut

Päätös terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston jäsenmuutoksesta Hyvil Oy (Kock/Kähärä 2025)

Sosiaali- ja terveysministeriö on tänään Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annetun asetuksen (63/2014) 3 §:n 4 momentin nojalla tekemällään päätöksellä myöntänyt pyynnöstä eron neuvoston varajäsenyydestä juristi Niina Vertaselle Hyvinvointialueyhtiö Hyvil Oy:stä (Hyvil Oy).

Hyvil Oy:n jäsenesityksen mukaisesti Sosiaali- ja terveysministeriö nimittää varsinaiseksi jäseneksi 3.6.2025 asiantuntijalääkärinä aloittavan Kirsti Kähärän ja varajäseneksi asiantuntijalääkäri Tuula Kockin neuvoston kuluva toimikauden 30.6.2026 päättymiseen asti.

Kähärän nimittämisen jälkeen terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston kokoonpano täyttää tasa-arvolain (609/1986) 4a §:n mukaisen julkisia hallintoelimiä, toimielimiä ja niiden asettamia toimikuntia ja työryhmiä koskevan sukupuolikiintiövaatimuksen, jonka mukaan molempien sukupuolten edustus tulee olla vähintään 40 prosenttia, mikäli se on mahdollista. Tämä sääntely pyrkii varmistamaan sukupuolten tasapuolisen osallistumisen ja edustuksen päätöksenteossa.

Sosiaali- ja terveysministeri

Kaisa Juuso

Osastopäällikkö

Minna Saario

Liitteet Nimittämismuistio

Jakelu Hyvinvointialueyhtiö Hyvil Oy
kirsti.kahara@gmail.com
tuula.kock@hyvil.fi

Tiedoksi

Postiosoite
Postadress
Postal Address
 Sosiaali- ja terveysministeriö

Käyntiosoite
Besöksadress
Office

Puhelin
Telefon
Telephone

Faksi
Fax
Fax

s-posti, internet
e-post, internet
e-mail, internet

PL 33
 00023 Valtioneuvosto

Meritullinkatu 8
 Helsinki

0295 16001
 +358 295 16001

02951 63415
 +358 2951 63415

kirjaamo.stm@gov.fi
stm.fi

VN/8249/2023-STM-129

Seuraavat henkilöt ovat allekirjoittaneet tämän asiakirjan sähköisesti /

Följande personer har undertecknat denna handling elektroniskt /

This document has been signed electronically by the following persons:

EETTISET NÄKÖKULMAT UUSIEN SAIRAALALÄÄKKEIDEN HOIDOLLISEN JA TALOUDELLISEN ARVON ARVIOINNISSA

Palveluvalikoimaneuvoston tehtävä ja menetelmien arviointi

Palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on määrittää julkisen terveydenhuollon palveluvalikoima. Palveluvalikoiman määrittämisessä tulee huomioida oikeudenmukaisesti ja yhdenvertaisesti eri potilasryhmät, menetelmät ja järjestämisen näkökulma (ml. budjettirajoitteet) sekä terveydenhuoltoa ohjaava lainsäädäntö. Palveluvalikoiman määrittelyn tavoitteena on varmistaa, että julkisesti rahoitettavat terveyspalvelut ovat vaikuttavia, turvallisia ja kustannuksiltaan hyväksyttäviä ja että ne pystyvät oikeudenmukaisesti ja yhdenvertaisesti vastaamaan koko väestön terveydenhuollon tarpeisiin.

Palveluvalikoiman määrittämisen periaatteet (Palkon käsikirja)

Peruskysymykset

- Onko terveysongelmaa syytä tutkia, hoitaa tai kuntouttaa terveydenhuollon keinoin ja jos on, niin
- onko siihen perusteltua käyttää julkisia varoja

Jos molemmat ehdot täyttyvät, niin

- täyttyykö vaatimus tutkimusasetelman luotettavuudesta ja tulosten siirrettävyydestä?
- täyttyykö vaatimus näytön riittävydestä?
- täyttyykö vaatimus turvallisuudesta, vähäistä suuremmasta vaikuttavuudesta, hyväksyttävästä hyöty/haitta tasapainosta?
- täyttyykö vaatimus kustannusten kohtuullisuudesta?

Palveluvalikoiman määrittämisen yleisenä eettisenä tavoitteena on koherentti, oikeudenmukainen ja yhdenvertainen palveluvalikoima. Tämä tarkoittaa, että palveluvalikoiman määrittämisen yleiset periaatteet ovat menetelmästä ja kohderyhmästä riippumattomia (syrjimisen kieltä koskee niin potilaita kuin heihin kohdentuvia toimenpiteitä).

Rahoitusjärjestelmän perustuessa kiinteään budjettiin on erityisen tärkeää huomioida myös vaihtoehtokustannukset (saman resurssin voi käyttää vain kerran) eli on vastattava kysymyksiin 1) mitä halutaan saavuttaa (terveyshyötyä kustannusvaikuttavasti ja resurssien oikeudenmukaista kohdentamista) ja 2) mitä halutaan välttää (terveyshyödyn menettämistä ja eriarvoisuuden lisääntymistä vaihtoehtokustannusten myötä). On ymmärrettävä, että yhden potilasryhmän palvelujen lisääminen/parantaminen voi johtaa joidenkin toisten potilasryhmien palvelujen heikentymiseen ja väestötasolla jopa terveyshyödyn menetykseen.

Yksittäisten menetelmien arviointi tarkoin määriteltujen potilasryhmien kohdalla PICO (patient-intervention-control-outcome) asetelmaa käyttäen tuottaa tietoa kyseisen menetelmän hyödyistä ja haitoista mutta se ei yksinään riitä varmistamaan, että koko väestön tarpeet tulevat yhdenvertaisesti huomioiduksi päätettäessä julkisen terveydenhuollon resurssien jaosta palveluvalikoiman määrittämisen kautta. Geneerisen eettisen arvioinnin mallin tavoitteena on tuoda lisänäkemystä terveydenhuollon menetelmien arviointiin ja arvottamiseen siitä näkökulmasta, onko uuden lääkevalmisteen hoidollinen arvo tutkimus- ja muun tiedon perusteella arvioitavissa ja onko se riittävä, jotta siihen käytettävät taloudelliset ja henkilöstöresurssit ovat terveydenhuollon yhdenvertaisen, oikeudenmukaisen ja kestävä resurssien jaon näkökulmasta perusteltua.

Lääkkeiden geneerisen eettisen arviointimallin tausta

Uusia sairaalalääkkeitä kehitetään lisääntyvästi tiloihin, joihin ei ole aiempia hoitovaihtoehtoja tarjolla (ns. unmet need) , joissa hoidon teho on ollut vähäinen tai epävarma tai hoidon turvallisuus on epävarmaa. Tällaisia tiloja ovat erityisesti harvinaiset sairaudet ja edenneet, aikaisempiin hoitoihin huonosti reagoineet syöpäsairaudet. Lääkehoitojen tavoitteena voi olla taudin parantaminen, sen etenemisen estäminen tai hidastaminen mutta myös tautiin liittyvien oireiden lievittäminen ilman, että vaikutettaisiin taudin kulkuun.

Palveluvalikoimaneuvoston käsittelyyn tulleiden lääkevalmisteiden kohdalla tutkimusnäytön epävarmuus on lisääntynyt, lääkkeet kohdentuvat usein pieniin potilasryhmiin, potilaskohtaiset hoitokustannukset ovat kasvaneet ja kustannusvaikuttavuus (€/QALY) on heikentynyt ja se on usein epävarmaa. Palveluvalikoiman yleisten periaatteiden näkökulmasta kyseessä ovat sairaudet, joiden hoitoon lääketieteellisin keinoin on perusteltua käyttää julkisia varoja. Keskeisiksi kysymyksiksi nousevat, onko tutkimusnäyttö tehosta ja turvallisuudesta sekä vaikuttavuudesta riittävää, vaikuttavuus vähäistä suurempi, hyöty/haittaprofiili hyväksyttävä ja kustannukset kohtuulliset saavutettavaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden, jotta uudet lääkevalmisteet on perusteltua sisällyttää julkiseen palveluvalikoimaan, kun huomioidaan väestön muut julkiseen terveydenhuoltoon kohdentuvat tarpeet.

Sekä erikoislääkäriyhdistyksillä, yksittäisillä lääkäreillä, potilasjärjestöillä että potilailla on yleensä vahva toive uusien lääkkeiden nopeasta käyttöönotosta ja kohderyhmän laajentamisesta välittömästi EMAn myyntiluvan hyväksynnän jälkeen. Erikoislääkärit ja potilasjärjestöt ajavat edustamiensa potilaiden parasta mahdollista hoitoa ja uusien lääkevalmisteiden nopeaa käyttöönottoa, jolloin vaikuttavuustiedon epävarmuus jää vähemmälle huomiolla. Uusien lääkkeiden hyödyn mahdollisuutta helposti yliarvioidaan ja haittojen aliarvioidaan. Myös muiden potilasryhmien hoidon tarpeisiin vastaamisen vaatimus ja vaihtoehtoiskustannukset jäävät usein huomioimatta. On tärkeä ymmärtää, että EMAn myönteinen myyntilupapäätös (joka voi olla myös ehdollinen) tarkoittaa pääpiirteissään sitä, että lääkettä saa myydä potilaille ja terveydenhuollolle ja että potilaiden altistaminen uudelle lääkevalmisteelle on hyöty/haitta tasapainon näkökulmasta riittävän turvallista. EMAn hyväksyntä ei tarkoita, että lääkettä välttämättä tulisi tai kannattaisi käyttää. Myös 15.1.2025 voimaan tulleen EU HTA asetuksen myötä uuden lääkevalmisteen

hoidollinen ja taloudellinen arvo tulee arvioida kansallisesti käyttöönoton laajempien ei-kliinisten vaikutusten näkökulmasta ennen kansallista päätöstä uuden lääkkeen sisällyttämisestä julkiseen palveluvalikoimaan ([Regulation - 2021/2282 - EN - EUR-Lex](#)).

Potilasjärjestöjen viimeaikaisissa palautteissa todetaan, että he haluavat hyvää, elämänlaatua parantavaa hoitoa. Lääkkeet eivät ole ainoita terveydenhuollon menetelmiä, joilla voidaan esim. parantaa elämänlaatua ja pidentää syöpäpotilaan elämää. Uusien, vielä epävarmaan näyttöön perustuvien lääkehoitojen käyttöönoton epääminen ei ole luovuttamista tai säästämistä vaan sen mahdollistamista, että resursseja käytetään vaikuttavaksi osoitettuihin menetelmiin (ennaltaehkäisy, seulonta, jo sairastuneiden näyttöön perustuvat vaikuttavat hoitomenetelmät). Monien uusien lääkehoitojen käyttöönottoa perustellaan myös toivon antamisella erityisesti tilanteissa, joissa hoidolla yritetään siirtää väistämätöntä kuolemaa edes viikkoja, vaikka näyttö siitä on hyvin epävarmaa. Hyvän loppuelämän mahdollistaminen ja kuolemanpelon hoito edellyttävät oikea-aikaista näyttöön perustuvaa palliatiivista hoitoa. Julkisessa terveydenhuollossa on varmistettava, että tähän on riittävät resurssit kaikkien potilasryhmien kohdalla ([Saatto- ja palliatiivisen hoitopotilaan läheisten tukeminen](#), [Saattohoito - Sosiaali- ja terveysministeriö](#)).

Uusien lääkkeiden käyttöönotto niiden hintojen noustessa saman aikaisesti voi osaltaan lisätä riskiä julkisen terveydenhuollon palvelujen tarjonnan eriarvoistumiseen ja väestötason terveyshyödyn menetyksen riskiä vaihtoehtoiskustannuksena. Vaihtoehtoiskustannusten seuraukset voivat olla todellisia ja johtaa mm. ei-lääkkeellisten hoitomenetelmien tarjonnan vähenemiseen tai erilaisten muiden hoitomenetelmien kohderyhmää ja sisältöä koskeviin rajauksiin. Esimerkiksi Englannissa arvioitiin, että vuosina 2000-2020 uusien lääkkeiden korvauskäytäntö johti väestötasolla suurempaan terveyshyödyn menetykseen kuin mitä lääkkeillä oli saavutettavissa (menetetty terveyshyöty 1.25 miljoona QALYa) (1). Saman resurssin, oli kyse sitten rahasta tai henkilökunnasta, voi käyttää vain kerran.

Näiden yllä esitettyjen valossa geneerisen mallin tavoitteena on

- 1) selkeyttää palveluvalikoimaan kuulumisen periaatteita resurssien yhdenvertaisen ja oikeudenmukaisen jakamisen näkökulmasta.
 - a. pääperiaate on, että erilaisia menetelmiä ja potilasryhmiä kohdellaan yhdenmukaisesti
 - b. mahdolliset poikkeamat yleisistä periaatteista kuvataan ja perustellaan ymmärrettävästi sekä hyväksyttävästi niin, että niiden implementointi on yksiselitteistä
- 2) varmistaa, että samankaltaiset tilanteet arvioidaan yhdenmukaisesti
- 3) auttaa tunnistamaan kuhunkin yksittäiseen menetelmään liittyvät erityiset eettiset näkökulmat
- 4) varmistaa, että sekä käyttöönoton että menetelmän poissulkemisen mahdolliset seuraukset on huolellisesti arvioitu niin potilaan, läheisten, hyvinvointialueiden kuin väestön näkökulmasta

Näiden näkökulmien integroiminen lääkkeiden arviointiprosessiin auttaa tunnistamaan sekä lääkevalmisteille ominaiset yhteiset että yksittäisiin lääkevalmisteisiin liittyvät erityiset eettiset näkökulmat, jotka on tärkeä huomioida arvioitaessa uuden lääkkeen hoidollista ja taloudellista arvoa käyttöönottopäätöksen valmistelussa.

Palveluvalikoimaneuvoston hyväksymät ja edellyttämät geneerisessä mallissa käsiteltävät näkökulmat

Geneerisen mallin rakenne perustuu seuraavien palveluvalikoimaneuvoston hyväksymien näkökulmien tarkasteluun yleisten eettisten periaatteiden näkökulmasta (hyvän tekeminen, haitan välttäminen, autonomian ja ihmisarvon kunnioittaminen, oikeudenmukaisuus).

- 1. Lääkevalmisteen käyttöönottoon liittyvät spesifit eettiset näkökulmat.*
- 2. Hoidettavaan sairauteen liittyvät spesifit eettiset näkökulmat.*
- 3. Potilaan näkökulmien huomioiminen ja potilaskohtaiseen hyöty/haitta profiiliin liittyvät eettiset näkökulmat.*
- 4. Uuden lääkkeen vaikutukset omaisten ja läheisten tilanteeseen.*
- 5. Uuden lääkkeen käyttöönoton vaikutukset kyseisen erikoisalan resurssien (henkilökunnan tarve, osaamisen varmistaminen, kustannusten vaikutus muihin hankintoihin) käyttöön.*
- 6. Uuden lääkkeen vaikutukset hyvinvointialueiden ja erityisesti terveydenhuollon resurssien jakoon.*
- 7. Uuden lääkkeen käyttöönoton vaikutukset sosioekonomisiin terveyseroihin sekä eri sairauksien hoidon järjestämisen mahdollisuuksiin.*
- 8. Uuden lääkkeen käyttöönoton mahdolliset muut ennakoitavat ja ennakoimattomat seuraukset.*

Käyttöönottopäätöstä tehtäessä hyöty-haitta tasapainon laajempi tarkastelu auttaa tunnistamaan kohderyhmäspesifisten seurausten lisäksi laajemmat yhteiskunnalliset seuraukset. Tämä mahdollistaa uuden lääkkeen alkuperäisen tarkoituksen ja lääkkeen tosiasiallisen hoidollisen sekä taloudellisen arvon tarkastelun paitsi yksittäisen potilasryhmän myös koko väestön muiden tarpeiden ja saavutettavissa olevan terveyshyödyn näkökulmista, mihin voi liittyä oikeudenmukaisuutta ja yhdenvertaisuutta uhkaavia jännitteitä sekä ristiriitaisuuksia.

Toteutus

Geneerisen mallin kehittämisessä tunnistettiin kaksi etenemispolkua. Yhtenäisistä arviointikriteereistä sopiminen ja yksittäisiin lääkevalmisteisiin liittyvä eettinen arviointi.

A. Yhtenäisistä arviointikriteereistä sopiminen

Geneerisen mallin yleisenä tavoitteena on mahdollistaa julkisen terveydenhuollon palveluvalikoiman sisällön määrittäminen yhtenäisin perustein, jotta eri potilaiden ja potilasryhmien tarpeet tulisivat yhdenvertaisemmin huomioitua. Täten lääkkeiden arviointiperiaatteiden tulee olla yhteensovitettavissa muiden terveydenhuollon menetelmien arviointien kanssa. Tutkimusnäytön, vaikuttavuuden, hyöty/haittaprofiilin ja kustannusten kohtuullisuuden kriteereitä ei voi päättää lääkevalmistekohtaisesti. EU:n HTA-asetuksessa määritetään klinisen arvioinnin tieteellisen analyysin periaatteet, mutta kyseiset HTA-raportit (HTA, health technology assesment) eivät saa sisältää arvoarvostelmia eivätkä päätelmiä arvioitavan terveysteknologian koko kliinisestä lisäarvosta ([Regulation - 2021/2282 - EN - EUR-Lex](#)). Suomessa STM:n asettama työryhmä (toimikausi 30.9.2025 asti) tarkastelee lääkkeiden arviointikriteereiden yhdenmukaistamista eri arviointikanavissa. Nämä huomioiden on käynnistetty

myös Palveluvalikoimaneuvoston päätettäväksi tulevien lääkkeiden arviointikriteerien tarkentamisen valmistelu. Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointikriteereihin tullaan integroimaan seuraavat eettisesti tärkeät näkökulmat.

1. Tutkimusnäytön vaatimukset

Suomessa Fimea tuottaa uusien lääkkeiden terveydenhuollon menetelmän arvioinnin mukaisen kliinisen ja taloudellisen arvioinnin ja se sisältää EUnetHTA-yhteistyössä kehitetyn lääkkeiden REA (rapid relative effectiveness assessment) mallin mukaisesti seuraavat osiot: taudin luonnollinen kulku ja nykyinen hoito, uusi teknologia, hoidon turvallisuus, kliininen vaikuttavuus, kustannukset ja kustannusvaikuttavuus silloin kun se on mahdollista tehdä ([Sairaalälääkkeiden arviointiprosessi](#)). Fimean arvioinnin ulkopuolelle jää EUnetHTA COREModel -mallin (2) eettisten, järjestämiseen liittyvien, potilaiden, yhteiskunnallisten sekä juridisten näkökulmien arviointi. Nämä on tehtävä palveluvalikoimaneuvoston suositusvalmistelussa kuten muiden terveydenhuollon menetelmien arviointiprosesseissa tehdään.

Fimean menetelmien arvioinnissa varmistetaan käytettävissä olevien tutkimusten validiteetti eli pätevyys. Tutkimusnäytön luotettavuus voidaan jakaa sisäiseen validiteettiin – kuinka hyvin ja luotettavasti tutkimus on tehty – ja ulkoiseen validiteettiin – kuinka hyvin ja luotettavasti menetelmä sekä sen tulokset ovat siirrettävissä Suomen järjestelmään ja kliiniseen potilasaineistoon. Tutkimuksen luotettavuuteen vaikuttaa erityisesti tutkimusasetelma, vertailuasetelma, käytetyt tulosmuuttujat ja seuranta-aika. Korkealaatuiset satunnaistetut vertailevat tutkimukset edustavat vahvinta tutkimusnäyttöä. Tällä hetkellä myyntiluvan myöntämisen edellytykset täyttävä näyttö on yhä useammin faasi 1 ja 2 -vaiheen lääketutkimuksista ilman vertailuasetelmaa.

Mahdollisia näytön luokitustapoja on kirjallisuudessa esitetty useita. Ne perustuvat tavallisesti seuraaviin kriteereihin tai niiden erilaisiin yhdistelmiin:

- tutkimusasetelman vahvuus (esimerkiksi satunnaistettu koe tai havainnoiva tutkimus)
- tutkimusten laatu (validiteetti ja otoskoko)
- tutkimusten määrä
- tutkimustulosten yhdenmukaisuus
- tutkimustulosten kliininen merkittävyys
- tutkimustulosten sovellettavuus kliiniseen potilasaineistoon

Palveluvalikoimaneuvosto on pitänyt muiden menetelmien arvioinnissa yleensä vaatimuksena, että tutkimusnäyttö on Käypä hoito -suositusten metodologiassa käytettyä A-tasoa ([Hoitosuositusryhmien ja potilasedustajien käsikirja](#)). Tällöin on epätodennäköistä, että uudet tutkimukset muuttaisivat arviota vaikutuksen suunnasta tai suuruudesta.

A-tason näyttö edellyttää, että 1) tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta mahdollista tutkimusasetelmaa, 2) on vähintään kaksi tasokasta tutkimusta, joiden tulokset ovat samansuuntaiset, 3) lopputulosmuuttujalla on arvioitu suoraan potilaalle tärkeää kliinistä hyötyä tai haittaa, 4) tulosten alfa- ja beetavirheet (väärät positiiviset ja väärät negatiiviset tulokset) sekä 95 %:n luottamusvälit ovat pieniä ja 5) tutkitut kohderyhmät vastaavat kansallista hoidon kohdeväestöä tai ovat siihen sovellettavissa.

Uusien lääkkeiden kohdalla käyttöönottopäätöstä tehdessä arviointi perustuu usein vain yhteen tutkimukseen, jolloin tutkimusnäytön vahvuus voi olla korkeintaan B-tasoa. Tämä tarkoittaa, että uudet tutkimukset saattavat vaikuttaa arvioon vaikutuksen suuruudesta (ja jopa sen suunnasta). Tasokkaita tutkimuksia on tällöin vain yksi tai jos niitä on useita, niiden tuloksissa on vähäistä ristiriitaa. B-tasoon riittää myös tilanne, joissa on useita kelvollisia tutkimuksia, joiden tuloksissa ei ole systemaattista virhettä ja tulokset ovat samansuuntaiset. Perusvaatimus lopputulosmuuttujista ja tutkitusta kohderyhmästä on sama kuin A-tason näytössä.

Lääkevalmisteita tuodaan nykyään markkinoille EMAn myönnettyä myyntiluvan myös C-tason näytöllä. Tämä tarkoittaa sitä, että uudet tutkimukset todennäköisesti vaikuttavat arvioon vaikutuksen suuruudesta ja mahdollisesti sen suunnasta. Tasokkaita tutkimuksia voi olla useita, mutta niiden tuloksissa on merkittävää ristiriitaa tai kelvollisia kontrolloituja tutkimuksia, joiden tulokset voidaan yleistää kohdeväestöön, on ainakin yksi. Näytön aste on C-tasoa myös silloin, kun lopputulosmuuttujalla ei ole arvioitu suoraan potilaalle tärkeää kliinistä hyötyä (surrogaattimuuttujien käyttö) tai tutkimuksen kohderyhmä ei ole sovellettavissa suomalaisiin potilaisiin

Uudet myyntiluvan myöntämiseen tähtäävät lääketutkimukset ovat usein yksihaaraisia. Ensilinjan (syövän hoito) tutkimuksissa on myös cross-over -asetelmia, joissa satunnaistetussa tutkimuksessa vertailuryhmälle annetaan tutkittavaa lääkettä taudin etenemistä kuvaavien kriteerien täytyessä. Tämä estää satunnaistettuun tutkimusasetelmaan perustuvan seurannan elinajan pidentymisen osalta. Tuloksia voidaan näissä tutkimuksissa tarkastella vain surrogaattimittarin eli PFS:n (progression free survival eli taudin etenemisvapaa elinaika) osalta, jonka merkitys päätevästeeseen kuten OS (overall survival eli elinajan pidentyminen) on usein epäselvä eikä tätä keskeistä vaikuttavuustietoa ole mahdollista saada. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että yhä useamman lääkevalmisteen kohdalla näytön aste jää tasolle C eli jokainen uusi tutkimus saattaa muuttaa vaikutuksen suuruutta ja myös sen suuntaa.

Merkittävä ongelma on myös se, että EMAn hyväksynnän jälkeen ei kyseisestä valmisteesta ole useinkaan odotettavissa uutta tutkimusnäyttöä paremmalla asetelmalla. Perusteena käytetään usein, että ei ole eettisesti mahdollista tehdä (uutta) satunnaistettua tutkimusta EMAn myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Vaikuttavuuden osoittaminen kliinisessä potilasryhmässä jää täten terveydenhuollon tehtäväksi (kansainväliset tai kansalliset monikeskustutkimukset ja arkivaikuttavuuden seuranta). EMA voi tehdä myös ehdollisia päätöksiä ja edellyttää lisätutkimuksia.

On selkeä riski, että tosiasiallisia mahdollisuuksia heikomman tutkimusasetelman ja/tai heikon tutkimusnäytön hyväksyminen myyntilupavaiheessa johtaa siihen, että laadukkaita tutkimuksia tehdään jatkossa yhä vähemmän. Tällöin yhä useammat potilasryhmät joutuvat altistumaan hyöty/haittaprofiileiltaan epävarmoille hoidoille ja kliiniseen käyttöön siirtyä lisätutkimusta edellyttäviä ja kokeellisia hoitoja (osassa ehdollinen myyntilupa) ilman kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvää lainsäädännön suojaa, mikä on myös syytä ottaa huomioon. Riskinjakosopimukset eivät ratkaise näytön epävarmuutta eivätkä estä haittojen toteutumista.

HTA-viitekehyksen mukainen arviointi perustuu vertailuasetelmaan, jota myös EU HTA asetuksessa edellytetään lääkkeen kliinisessä arvioinnissa. Päätettäessä julkisen terveydenhuollon palveluvalikoimasta on uutta menetelmää vertailtava kansalliseen nykykäytäntöön. Mikäli vertailuasetelmassa tuotettua tutkimusnäyttöä ei ole, vertailu voi tutkimuksissa perustua esim. historiatietoihin (muun hoidon kehittymisen vaikutuksia ja eroja kansallisissa hoitokäytännöissä ei huomioida) tai valmisteisiin, joita ei Suomessa käytetä. Verkostoanalyysiin perustuva vaikuttavuustieto on myös yleistynyt. Niissä tutkimusten kohderyhmä, käytetyt mittarit ja tutkimusten ajankohta sekä aikataulut saattavat erota tutkimusten välillä merkittävästi. Lääketutkimuksissa esiintyy myös kohorttitutkimuksia, tapaus-verrokkitutkimuksia sekä tapaussarjoja. Vertailu kansalliseen nykykäytäntöön usein puuttuu.

Useissa maissa on näihin haasteisiin kiinnitetty huomiota ja kehitetty erilaisia arviointikriteereitä hoidollisen ja taloudellisen arvon selvittämiseksi. Näitä kansallisia ja kansainvälisiä kriteereitä on tarkasteltu lääkkeiden arviointikriteerien määrittämisessä. Niiden vaatimuksissa on eroja niin tutkimusnäytön ja vaikuttavuuden vaatimusten kuin hyväksytyn kustannus/QALY suhteen. Laajimmin terveydenhuollon kokonaisuus otetaan huomioon Uuden Seelannin arviointimallissa, jossa lääkkeitä varten on määritetty erillinen budjetti eikä uusien lääkkeiden käyttöönotto saa vaarantaa muiden terveydenhuollon menetelmien järjestämismahdollisuuksia ([Home | Kainga - Pharmac | Te Pātaka Whaioranga | NZ Government](#)).

Tutkimusnäytön ja vaikuttavuuden varmuutta/epävarmuutta arvioitaessa on varmistettava, että palveluvalikoima määritetään yhdenmukaisin periaattein ja jos toisin toimitaan, on tämä selkeästi ja hyväksyttävästi perusteltava. Tämä koskee myös jo käytössä olevia menetelmiä, joista ei kaikista ole luotettavaa tutkimusnäyttöä tai joita on otettu käyttöön ilman arviointia. Tämä koskee lääkkeiden osalta erityisesti seuraavia kriteereitä:

- tutkimusasetelmaan liittyvän epävarmuuden huomioiminen
 - Jos satunnaistetut tutkimukset puuttuvat, on sovittava millä perustein epävarmuus voidaan hyväksyä (samankaltaisia kohdeltava samalla tavalla) ja milloin epävarmuus ja harhan riski ovat liian suuria. Periaatteiden ja kriteerien tulee olla yhdenmukaisesti toimeenpantavissa.
 - Epävarmaa näyttöä perustellaan usein taudin harvinaisuudella, vakavuudella tai unmet need -tilanteella. Jos näitä tauti-lääke yhdistelmiä kohdellaan eri tavoin, on sovittava yksiselitteiset kriteerit ja perusteltava ne (samankaltaisia kohdeltava samalla tavoin).

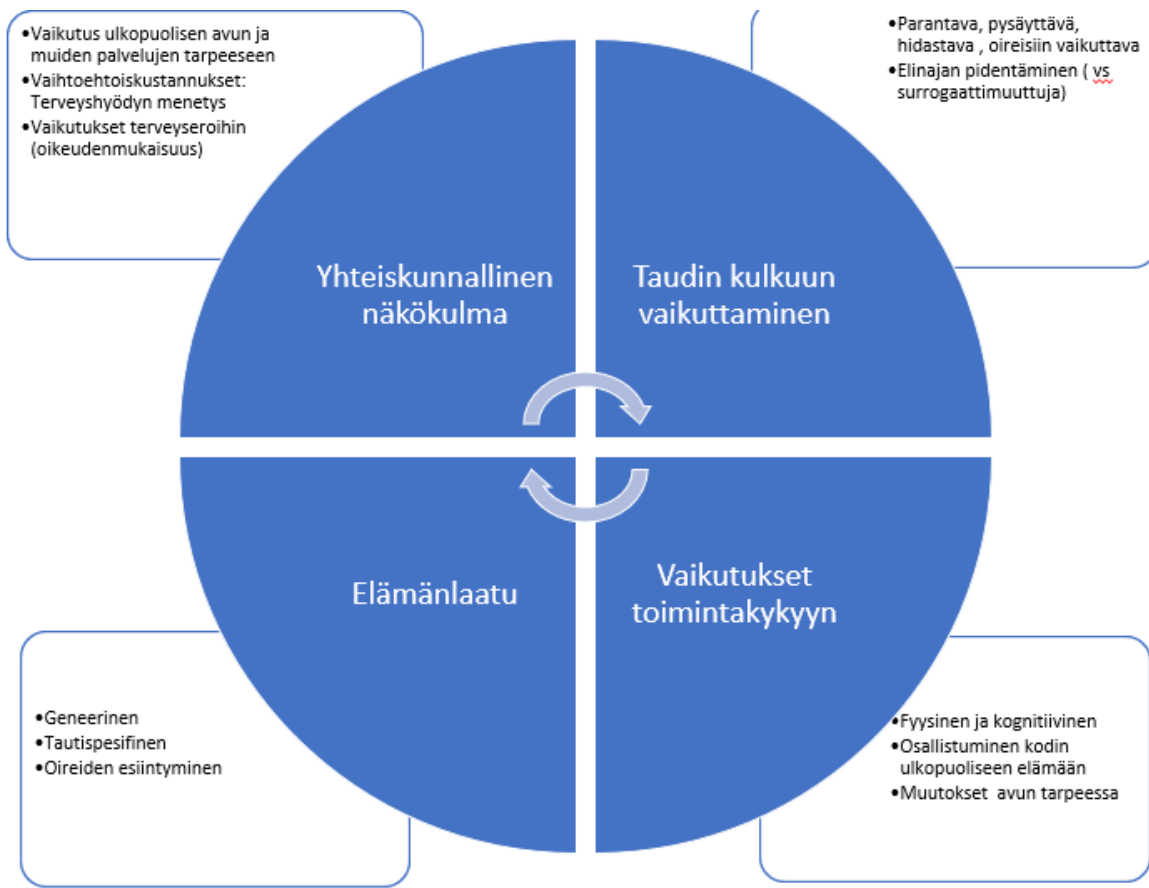
Palveluvalikoiman määrittämisessä on yhdenvertaisuuden ja syrjimättömyyden varmistamiseksi pohdittava, miten lääkkeitä koskevan tutkimusnäytön ja vaikuttavuuden epävarmuuden hyväksyntää koskevat periaatteet ja kriteerit voidaan soveltaa vastaavissa tiloissa käytettävien ei-lääkkeellisten hoitojen tutkimusten laadun ja luotettavuuden arviointiin.

2. Milloin lääkehoidon vaikutus on vähäistä suurempi ja haitat hyväksyttäviä?

Lainsäädännössä määritelty (ThL 7a§) yleisperiaate on, ettei mitään terveydenhuollon menetelmää tule ottaa käyttöön, jos sen vaikuttavuus on vähäinen tai sen käyttöön liittyy hyöty/haittaprofiilin näkökulmasta merkittävän, mahdollisesti saavutettavissa olevan hyödyn ylittävä riski joko yksilö- tai potilasryhmätasolla. Palveluiden järjestäjän (hyvinvointialueen) tulee taata riittävät ja vaikuttavat palvelut koko vastuuväestölle eli yksittäisiä menetelmiä arvioitaessa on lisäksi huomioitava hyvinvointialueiden velvollisuus vastata koko väestön tarpeisiin. Tämä tarkoittaa, että vaihtoehtoiskustannusten riski eli menetetty terveyshyöty väestötasolla on myös otettava huomioon hyöty-haitta tasapainoa arvioitaessa.

Vaikuttavuuden arvioinnissa on huomioitava sekä taudin luonne että hoidon vaikutuksen suunta. Taudin luonnollinen kulku voi vaikuttaa toimintakykyyn ja elämänlaatuun, mutta se voi myös lyhentää elinikää. Nykyisen tai uuden hoidon vaikutus taudin etenemiseen voi olla parantava, taudin etenemisen pysäyttävä tai etenemistä hidastava tai hoito voi vaikuttaa tautiin liittyviin oireisiin ilman vaikutusta taudin kulkuun. Taudin kulkuun voi liittyä myös avun, apuvälineiden ja kodin muutostöiden tai palvelutaloon muuttamisen tarve. Käytännössä hoito voi olla jonkin valitun päätemuuttujan suhteen (esim. OS eli overall survival, lisäelinaika) vaikuttava, mutta samanaikaisesti se voi aiheuttaa pysyviä haittoja, joiden merkitys kasvaa ajassa (toimintakyvyn heikentyminen, erilaiset elämänlaatua heikentävät oireet, avuntarpeen lisääntyminen). Tällöin saavutettu elinajan pidennys ei välttämättä lisää laatupainotettuja elinvuosia. On myös huomioitava, että hyvässäkin tutkimusasetelmassa näytönaste jää tasolle C, jos vaikuttavuutta ei ole arvioitu potilaalle kliinisesti merkittävillä mittareilla vaan näyttö perustuu esimerkiksi surrogaattimuuttujiin, joiden perusteella vaikuttavuuden arviointi on epäsuoraa ja siksi hoidollisen arvon arviointi epävarmaa.

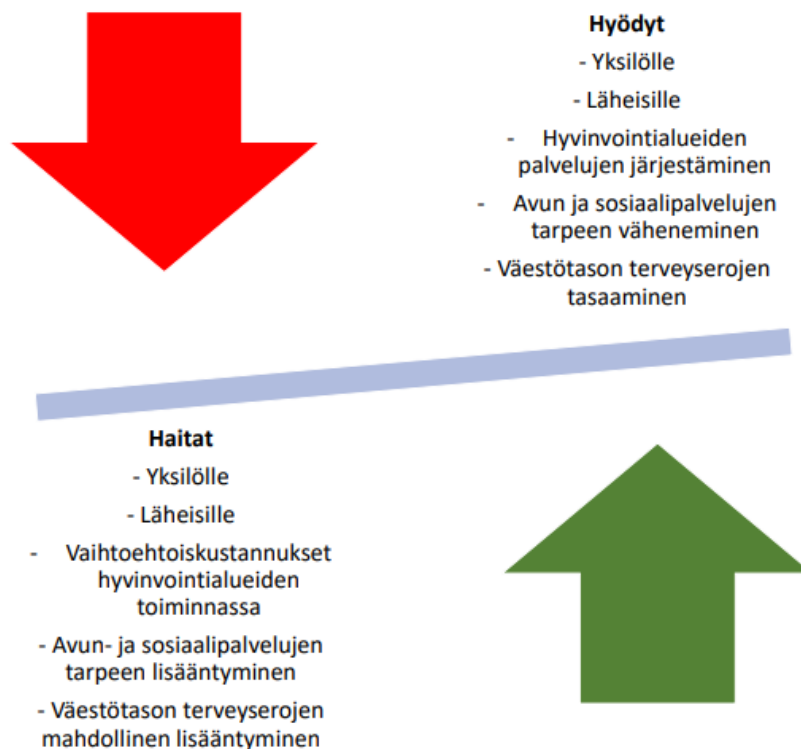
Eri hoitomenetelmien vaikutuksia olisi yleisesti ottaen tärkeä arvioida kuvan 1 esittämän nelikentän mukaisesti käyttäen päteviä ja muutosherkkiä mittareita, joiden toistettavuus ja siihen liittyvät ongelmat ovat taudin eri vaiheissa tiedossa. Keskeistä vaikutusten arvioinnissa on sen päättäminen, miten nelikentän tuloksia tulisi arvottaa keskenään ja vaikuttaako tauti sekä sen vaikeusaste eri osa-alueiden keskinäiseen painotukseen.



Vaikuttavuutta ja hoidollista arvoa ei voida arvioida ilman haittojen arviointia, mikä mahdollistaa hyöty/haitta tasapainon arvioinnin. Hoitoa saavien hyödyt ja haitat voivat esiintyä fyysisen, psyykkisen, kognitiivisen tai sosiaalisen toimintakyvyn alueilla. Lääketutkimuksissa haitat esitetään usein prosenttiosuuksina (kuinka moni saa haittoja) eri elinten suhteen sekä vastaavat tiedot annetaan haitan vaikeusasteen (henkeä uhkaavasta lievään) mukaan. Haittojen tosiasiallista merkitystä potilaan toimintakykyyn ja avun tarpeeseen ei yleensä kuvata ja sen arviointi saatavilla olevien tietojen perusteella on käytännössä vaikeaa. On myös epäselvää, kumuloituvatko haitat joillekin potilaille aiheuttaen merkittävän kokonaishaitan. Lisäksi tutkimustuloksissa yleensä ilmoitetaan, liittyykö haitta menetelmään vai itse tautiin, mikä on ulkopuolisen lukijan mahdotonta varmistaa. Kliinisesti merkittävästi hyötyjien osuutta ei myöskään aina ilmoiteta, varsinkaan jatkuvia muuttujia käytettäessä. Uusiin syöpälääkkeisiin voi liittyä enemmän haittoja kuin jo käytössä oleviin ja niiden tutkimusnäyttö ja siten myös käyttöindikaatio rajautuukin usein vain hyväkuntoisiin (ECOG 0-1, syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari, asteikko 0-5, joista 0 tarkoittaa täysin toimintakykyistä ja 5 on kuollut). On tärkeä tunnistaa, että lähtökohtaisesti tutkimukset kohdentuvat oletetun hoitovasteen suhteen ”optimaalisiin” ja hyväkuntoisimpiin potilaisiin. Onkin mietittävä, miten varmistetaan, että uusien lääkkeiden kehittäminen ja kohderyhmien rajaaminen hyväkuntoisimpiin ei heikennä muiden, samaa tai muita syöpätauteja sairastavien tarvitsemien muiden palveluiden ja hoitojen ml. palliatiivinen hoito toteutumista.

Palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on määrittää yhdenvertaisesti eri potilasryhmät ja menetelmät huomioon ottava palveluiden kokonaisuus, joten haittoja ja hyötyjä tasapainotettaessa niitä on tarkasteltava laajemmin. Tämä tarkoittaa, että on huomioitava paitsi suoraan hoidon saavaan potilasryhmään kohdentuvat myös läheisille ja hyvinvointialueille koituvat hyödyt ja mahdolliset haitat (kuva 2). Tällöin arvioidaan, milloin vaihtoehtokustannuksina syntyvän haitan estäminen on tärkeämpää kuin uuden menetelmän mahdollisesti tuottaman terveyshyödyn saavuttaminen ja päinvastoin. Hyötyjen ja haittojen tasapainoa voidaan tarkastella hoitoprosessien, yksittäisten sairausryhmien tai eri erikoisaloille budjetoitujen resurssien ja odotettavissa olevien seurausten näkökulmasta. Esimerkiksi syöpäsairauksiin kohdennettavissa resursseissa niitä on jaettava niin ennaltaehkäisyyn, seulontaan, varhaiseen diagnosointiin, taudin eri vaiheiden erilaisiin elämänlaatua parantaviin ja elinaikaa pidentäviin hoitoihin sekä palliatiiviseen ja saattohoitoon.

Kuva 2. Haittojen ja hyötyjen tasapainottaminen



Keskeiset vaikuttavuuden määrittämiseen liittyvät eettiset näkökulmat ovat seuraavat:

- a. kliinisesti merkittävä vaikuttavuus ja hoidollinen arvo
 - On päätettävä, mitkä vaikuttavuuden ulottuvuudet ovat oleelliset, jotta eri lääkkeiden vaikuttavuutta voidaan tarkastella suhteessa toisiinsa sekä muilta menetelmiltä edellytettävään vaikuttavuuteen.
 - Vaikuttavuus ei voi pääsääntöisesti perustua surrogaattimuuttujiin. On määriteltävä ja perusteltava ne tilanteet, joissa surrogaattimittari on hyväksyttävä.
 - Vähäistä suuremman vaikuttavuuden määrittäminen.

- Kriteereitä asetettaessa tulee pohtia, milloin elämän piteneminen on kliinisesti merkittävä ja onko raja-arvo sama riippumatta syövän ennusteesta (esim. jos nopeasti etenevässä syövässä elinennuste on 1v ja vähäistä suurempi hyöty on 3kk niin onko 3kk:n lisäelinaika yhtä merkityksellinen hitaasti etenevässä syövässä, jossa elinajanennuste on 5-10v).
- Jatkuvien muuttujien ja tilastollisten menetelmiä käytetään vakiintuneesti vaikuttavuuden määrittämiseen. Hoidollisen arvon näkökulmasta tilastollinen muutos ei vastaa kliinisesti merkittävää muutosta etenkin, jos vaikuttavuuden mittarina on käytetty surrogaattimuuttujaa. Jos käytettävissä on vain tilastolliset tulokset, on perusteltava milloin ja millainen tilastollinen muutos on riittävä eli vähäistä suurempi, jolloin on oletettavaa, että hoito tuottaa potilaalle kliinisesti merkityksellistä hyötyä.
- Pitkän ajan ennuste usein ekstrapoloidaan (tunnettujen arvojen perusteella tehdään ennusteita ja päätelmiä tulevista arvoista). Tämä ei kuvaa todellista toteutuvaa vaikuttavuutta eikä päätöstä tule pääsääntöisesti perustaa surrogaattimuuttujiin ja ennusteisiin.
- Elinajan lisääntymisessä tulee huomioida myös vaikutukset toimintakykyyn ja avuntarpeeseen, jotka voivat olla positiivisia tai negatiivisia ja täten vaikuttaa saavutettavissa olevien QALYjen määrään.
- PROM (patient reported outcome measures) mittareita käytettäessä on arvioitava niiden luotettavuus muutoksen mittarina sekä monikeskustutkimuksissa niihin liittyvät mahdolliset kulttuuriset erot.

b. Haittojen ja hyötyjen tasapaino

- Hoito voi olla yksittäisillä potilailla vaikuttava, mutta useammilla haittaa aiheuttava. Jos hyötyvien alaryhmää ei pystytä tunnistamaan, on sovittava, miten hyöty/haitta tasapaino huomioidaan päätöksessä.
 - Useisiin Palveluvalikoimaneuvostossa käsiteltyihin uusiin lääkkeisiin liittyen enemmän haittoja kuin jo käytössä oleviin ja haitat voivat olla myös vakavia. Perinteiset NNT (number needed to treat) ja NNH (number needed to harm) kuvaavat kohderyhmän hyötyjien ja haittojen saavien suhdetta, näitä arvoja ei yleensä ole nykyisistä tutkimuksista laskettavissa.
 - Käytettäessä jatkuvia muuttujia ja haittojen prosentuaalisia osuuksia ei ole myöskään mahdollista saada kokonaiskuvaa hyötyjen/haittojen tasapainosta. Tällöin on suuri riski tilanteeseen, jossa jotta yksi hyötyisi niin useampi voi saada merkittäviä haittoja.
- Jos haittoihin kuuluu kuolemanriski, on perusteltava, millaisessa tilanteessa se on hyväksyttävä. On myös päätettävä, millaisissa tilanteissa on hyväksyttävää, että uuteen hoitoon liittyvä kuolemanriski voi toteutua ennen kuin tauti nykyhoidolla johtaisi kuolemaan.
- On sovittava, miten pitkältä ajalta haitat tulisi huomioida. Pitkän ajan ennuste usein ekstrapoloidaan, mutta haittojen ei. Haitat tulevat esiin vasta laaja-alaisemmassa ja

pitkäaikaisessa käytössä. On myös pohdittava, miten huomioidaan pysyvät elinhaitat, jotka aiheuttavat elinikäisen hoidon ja seurannan tarpeen (erityisesti lapsena hoidetut syöpäpotilaat).

- On sovittava, missä tilanteessa lyhyt tai pitkäaikainen läheisten sitoutuminen hoitojen toteutumiseen tai haittojen hoitoon eri hoitovaihtoehtoisissa otetaan hyöty/haitta profiilissa huomioon.
- Lapsille kohdentuvien lääkevalmisteiden osalta on varmistettava, että päätöksessä huomioidaan lapsen etu. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi taudin etenemistä mahdollisesti hidastava hoito, jolloin on huomioitava taudin oireet ja niistä aiheutuva kärsimys.

3. Hoidon taloudellisen arvon arviointi

Fimea arvioi hoidon taloudelliset vaikutukset. Tähän sisältyy hoidon kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi, Vaikuttavuusnäytön ollessa riittävä, toteutetaan kustannusvaikuttavuuden arviointi, joka on keskeinen osa taloudellisen arvon arvioinnissa. Tämä toteutetaan myyntiluvan haltijan tuottaman mallin perustella.

Kustannusten arviointi sisältää hoidon annon, hoitoon liittyvät muut terveydenhuollolle aiheutuvat välittömät kustannukset sekä välittömien haittojen hoidon. Osa haitoista ilmaantuu vuosien kuluessa ja aiheuttaa jatkuvaa terveydenhuollon seurantaa (esim. lasten ja nuorten syöpähoitot aiheuttavat monen eri elimen sairauksia, lisäävät uuden syövän riskiä ja aiheuttavat hedelmättömyyttä).

On myös mietittävä, milloin ja miten tulisi huomioida paitsi läheisiltä myös yhteiskunnalta edellytetyn potilaskohtaisen avun tarpeen lisääntyminen/vähentyminen budjettivaikutuksen ja kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa. Hoidon ”kustannusta” ei myöskään voida arvioida vain rahassa. Henkilöstöresurssit ovat rajallisia ja henkilöstön työajan kohdentaminen yhä enemmän lääkehoitoja saaviin potilasryhmiin voi johtaa merkittäviin muiden potilasryhmien henkilöstöresursseja edellyttävien hoitomahdollisuuksien vähenemiseen. Jotta näin ei kävisi, on arvioinnissa huomioitava, edellyttääkö uuden hoidon käyttöönotto myös lisää henkilöstöä, jotta saman hoitoyksikön muiden potilasryhmien hoito ei vaarantuisi. On kuitenkin todettava, että henkilöstöresurssien siirtyessä tästä seuraa joka tapauksessa vaihtoehtoiskustannuksia (positiivisia tai negatiivisia), jotka tulee tunnistaa käyttöönottoa koskevan päätöksenteon yhteydessä.

Keskeiset eettisesti relevantit näkökulmat

- On päätettävä, milloin kustannus on kohtuuton. Kohtuullisuuden määritelmässä tulee ottaa huomioon paitsi hoidon vaikutukset myös vaihtoehtoiskustannuksena menetetty terveyshyöty (mitä saavutetaan – mitä menetetään).
Vaihtoehtoiskustannusten hallinta edellyttää kynnysarvojen määrittämistä. Esim. Ruotsissa on arvioitu, että yli 500 000 SKR/QALY maksava hoito johtaa 2.8 QALYn menetykseen ja jos kustannusvaikuttavuus on 1 000 000 SEK/QALY menetetään 5,6 QALYä (Jonas Siverskogin luento 2024 Proshade-hankkeen seminaarissa 20.8.24)

- On perusteltava milloin ja miten sairauden harvinaisuus, vakavuus tai unmet need - tilanne saavat vaikuttaa hinnan muodostuksen ja kustannuksiin sekä kuinka paljon. On myös varmistettava, että periaatteet ja kriteerit ovat toimeenpantavissa.
- Vaikutuksen suunta ja suuruus (parantava, pysäyttävä, hidastava) tulisi ottaa huomioon hinnan ja kustannusten hyväksyttävyydessä. Taudin kulkua hidastavan hoidon hinta ja sen perusteella määräytyvät kustannukset tulevat määrittämään taudin pysäyttävän ja edelleen parantavan hoidon hinnan ja kustannukset, mikä on otettava huomioon kohtuullisuutta määritettäessä.

4. Käyttöönoton seuraukset

Tällä hetkellä mikään taho ei arvioi käyttöönnoton mahdollisia laajempia seurauksia. Menetelmistä päätettäessä tulisi aina vastata seuraaviin kysymyksiin, 1) mitä käyttöönnotolla halutaan saavuttaa ja 2) mitä välttää. Käyttöönnoton jälkeen tulee selvittää, 3) mitä todellisuudessa saavutettiin ja 4) mitä menetettiin.

Arviointikriteereissä tulee huomioida seuraavat näkökulmat:

- Miten käyttöönnoton toteutumisen ja vaikutusten seuranta suunnitellaan ja resursoidaan.
- On päätettävä arvioinnin ja uudelleen arvioinnin ajankohdat sekä millä edellytyksillä uuden lääkkeen käyttöä voidaan jatkaa. Tämä varmistaisi, että vähähyötyiseksi arjessa osoittautuvat menetelmät poissuljetaan ja uudet hintaneuvottelut voidaan perustaa arkivaikuttavuustietoon.

5. Poikkeustilanteet eli hoidon aloitus- ja lopetuskriteerien noudattamisen varmistaminen

Joissakin tilanteissa lääkevalmisteen oikeudenmukainen ja vaikuttavuusperustainen kohdentaminen siitä hyötyville on erityisen haasteellista (hoidon aloittamisen tai lopettamisen kriteerien arviointi). Näissä tilanteissa hoidon aloittaminen tai jatkaminen/lopettaminen voivat edellyttää itsenäisen kansallisen asiantuntijaryhmän päätöstä. Tällaisen riippumattoman asiantuntijaryhmän perustamisen tarve tulisi ennakoida (vrt. Norjassa Oslon yliopistollisen sairaalan yhteydessä toimiva kliininen eettinen toimikunta), jotta aloittamis- ja lopettamiskriteerit eivät arjessa liudennu inhimillisistä tekijöistä johtuen. Tällaisen toimintamallin avulla varmistetaan, että näyttöön perustuvia kriteereitä sekä yhteisesti sovittuja periaatteita noudatetaan paitsi yhdenvertaisen hoidon kohdentamisen myös oikeudenmukaisen resurssienjaon varmistamiseksi (esimerkki Norjasta [Nusinersen \(Spinraza\) - Indikasjon II \(nyemetoder.no\)](#)).

B. Eettiset näkökulmat yksittäisten lääkkeiden arvioinnissa

Lääkejaoston tehtävänä on varmistaa Palveluvalikoimaneuvoston yhtenäisten palveluvalikoiman määrittelyn periaatteiden ja kriteerien noudattaminen yksittäisten lääkkeiden arvioinnissa ja arvottamisessa. Tällä hetkellä lääkejaosto joutuu arvioimaan useimpien lääkevalmisteiden kohdalla,

onko näyttö riittävää, siirrettävää, vaikuttavuus vähäistä suurempi, onko hoidon/valmisteen kliininen merkittävyys arvioitavissa ja riittävä, kustannukset kohtuullisia jne. Jatkossa jaosto voi suositusvalmistelussaan tukeutua parhaillaan kehitettäviin yhtenäisiin arviointikriteereihin ja periaatteisiin, joissa tullaan huomioimaan kohdassa A esitetyt eettisesti merkittävät näkökulmat.

Lääkejaoston tehtävänä on tehdä yksittäisiin lääkkeisiin liittyvä eettinen arviointi kuten muissakin jaostoissa tällä hetkellä tehdään. Palveluvalikoimaneuvostossa on kehitetty EUnetHTA-ydinmallin eettisen osion integrointia arviontiin ja suositusvalmisteluun. EUnetHTA-ydinmallin avulla pystytään tunnistamaan laaja-alaisesti eettisesti relevantteja näkökulmia myös tarkempien analyysien tietoperustaksi ([INTEGRATE-HTA – VALIDATE](#)). EUnetHTA-malli on eri menetelmät ja potilasryhmät huomioiva arviointikehikko, jota voidaan käyttää eri tasoisen (mikro, meso ja makro) päätöksenteon tukena.

Lääkkeiden menetelmäkohtaisen eettisen arvioinnin näkökulmat perustuvat EUnetHTA mallin eettisen osion kysymyksiin (katso taulukko 1), joita on osin muokattu ja avattu (kursiivit taulukossa) lääkkeiden arviointiin soveltuviksi. Lääkejaoston käyttökokemuksen myötä kysymyksiä voidaan tarkentaa ja mahdollisesti rajata, jotta järjestämisvelvollisuuden näkökulmasta relevantit eettiset näkökulmat tulevat huolellisesti tarkasteltua ja integroitua lääkkeiden arviointiin

Taulukko 1. EUnetHTA-mallin eettisen osion kysymykset lääkejaostolle muokattuina

Hyötyjen ja haittojen suhde	Mitä oireita ja millaista haittaa potilaalle aiheutuu sairaudesta tai terveysongelmasta? <i>Mitkä ovat selkeästi lääketieteelliset haitat: ovatko ne pysyviä, vaihtelevia vai pahenevia.</i> <i>Miten huomioidaan taudin vaikeusaste (vaikutus toimintakykyyn, avuntarpeeseen, elinikään).</i> <i>Kuvataan taudin luonnollinen kulku ja nykyhoidon vaikutus.</i> <i>Tunnistetaan kunkin potilasryhmän kokemukselliset erityispiirteet, jotka voivat erota terveydenhuollon ammattilaisten näkemyksistä.</i> <i>Onko potilaille merkitykselliset oireet huomioitu tutkimusten päätemuuttujissa?</i>
	Millaisia hyötyjä ja haittoja potilaille aiheutuu uuden lääkevalmisteen käyttöönotosta tai käyttämättä jättämisestä? <i>Mikä on hyötyjen ja haittojen ero suhteessa nykykäytäntöön.</i> <i>Millaisia haittoja potilaat ovat valmiita hyväksymään suhteessa odotettavissa olevaan hyötyyn ja niiden keskinäiseen vertailuun (NNH, NNT).</i> <i>Millaisia haittoja ei pystytä estämään sekä millaista sitoutumista omahoito edellyttää, jotta uusi lääkehoito olisi tosielämässä vaikuttavaa.</i> <i>Mitä seurauksia on potilaalle, jos uutta hoitoa ei oteta käyttöön?</i>
	Millaisia seurauksia (hyödyt ja haitat) käyttöönotolla on läheisille, muille potilaille, terveydenhuollolle ja hyvinvointialueille ja laajemmin yhteiskunnalle? <i>Voiko menetelmän käytöstä aiheutua seurauksia myös muille henkilöille (esim. geneettiset hoidot ja tieto periytymisestä)?</i>

	<i>Huomioidaan myös osaamisvaatimukset, niiden täyttämisen ja ylläpitämisen edellytykset sekä näiden mahdolliset seuraukset resurssien jakoon.</i> <i>Millainen on käyttöönoton hyväksyttävyyys, joka voi erota eri tahojen välillä (erityisesti jos käyttöönotto johtaa merkittäviin vaihtoehtoiskustannuksiin).</i> <i>Onko kyseessä ”lupaava” menetelmä, joka on vielä näytön osalta kokeellinen hoito (yhdenvertaisuus ja oikeudenmukaisuus?)</i> <i>Miten huomioidaan hallittu käyttöönotto vai odotetaanko lisänäyttöä ja siirretään käyttöönottopäätös myöhemmäksi?</i>
	Onko uudella lääkevalmisteella mahdollisesti piileviä tai tahattomia seurauksia potilaille/käyttäjille, sukulaisille, muille potilaille, organisaatioille, kaupallisille toimijoille, yhteiskunnalle jne.? <i>Onko ennakoitavissa piileviä tai odottamattomia seurauksia siltä osin, kun ne ovat tunnistettavissa (esim. geenihoidot, unmet need -tilanteessa ensimmäisen hyväksyttävän hoidon mahdolliset seuraukset muiden ko. tilaan hyväksyttävien hoitojen vaatimuksiin).</i> <i>Vaikuttaako uuden lääkevalmisteen käyttöönotto kohderyhmän määritelmään/suuruuteen ja mihin se voi johtaa?</i> <i>Onko ylläpidettävä vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä vai voidaananko poissulkea vähäisemmän vaikuttavuuden lääke tai muu hoito?</i> <i>Jos samaan indikaatioon on useita valmisteita, onko todennäköistä, että kaikkia kokeillaan vuorollaan? Tulisiko tämä ottaa huomioon suosituksessa?</i> <i>Voiko osaamisen paraneminen johtaa tilanteeseen, jossa osaamista halutaan käyttää laajemmin ja isommalle joukolle potilaita (esim. laajennetaan indikaatioita, jos haittoja opitaan hallitsemaan paremmin, vaikka vaikuttavuus heikkenee).</i>
	Onko jotain erityisiä eettisiä esteitä siihen, miten lääkevalmisteen haittoja ja hyötyjä koskevaa tietoa voidaan tuottaa? <i>Onko objektiivisesti arvioiden luotettavan tutkimusasetelman toteuttamiseen tosiasiallisia eettisiä esteitä?</i> <i>Onko käytettävissä oleva tieto riittävä, eettisesti hyväksyttävä ja perusteltavissa käyttöönoton näkökulmasta, vaikka se ei täyttäisi Palkon yleisiä lääkearvioinnille asetettuja vaatimuksia (eri valmisteita kohdeltava yhdenvertaisesti, poikkeamat perusteltava huolellisesti).</i>
Autonomia	Onko lääkevalmiste tulossa käyttöön potilasryhmille, jotka ovat erityisen haavoittuvaisia? <i>Haavoittuvuuden käsite on uusien lääkevalmisteiden kohdalla avattava potilasryhmäkohtaisesti ja perusteltava, millaisissa tilanteissa se tulisi erikseen huomioida ja millä tavoin (esimerkiksi onko haavoittuvaisuus sellaista, jossa riskit tulla väärinkohdelluksi ja kärsiä ei-hyväksyttävä vahinko on suuri).</i> <i>Tunnistetaan mahdollisen kohderyhmän sisällä olevat riskejä lisäävät tekijät (esim. ECOG luokka, komorbiditeetti, ikään liittyvä hauraus).</i> <i>Onko riski, että lääkettä käytetään potilailla, joille ei tilanteestaan johtuen ole välttämättä realistisista käsitystä hoitojen hyödyistä, jälkihoidoista tai hoitoon liittyvistä ohimenevistä tai pysyvistä haitoista.</i>

	<i>Onko menetelmän niin vaikuttava, että sen käyttö on oikeutettua myös potilaille, jotka eivät pysty antamaan sen käyttöön suostumustaan (esim. tajunnan tila on alentunut)?</i>
	Vaikuttaako uuden lääkevalmisteen käyttöönotto tai käyttö potilaan kykyyn ja mahdollisuuteen toimia autonomisesti? <i>Vaikuttaako hoidon toteutus ja/tai sen haittavaikutukset potilaan itsenäiseen toimintakykyyn tai päätöksentekokykyyn ja muutoin kykyyn toimia itsenäisesti?</i> <i>Mitä kriittisesti sairaan potilaan hoitopäätöksessä on huomioitava, jos potilas ei pysty osallistumaan hoitopäätökseen?</i> <i>Onko riski, että hoitopäätös tehdään ulkopuolisen painostuksen vuoksi (esim. läheiset, erityisesti kriittisesti sairaat tai pienet lapset, joilla ei ole itsenäistä päätöksentekokykyä).</i> <i>Miten varmistetaan, että potilaalla on aito mahdollisuus osallistua hoitopäätöksiin kaikissa sen vaiheissa (erityisesti toistuvat tai jatkuvat lääkehoidot)?</i> <i>Miten varmistetaan, että lapsille annettavat hoidot ovat lapsen eduksi?</i>
	Onko lääkevalmisteen käyttöä edeltävästi tarpeen antaa erityistä informaatiota tai tukitoimia potilaiden autonomian kunnioittamiseksi? <i>Onko suositukseen syytä laittaa yleinen kappale siitä, miten potilasta on informoitava ja tuettava kun kyseessä on hoito, johon liittyy potilaan autonomiaan tilapäisesti tai pysyvästi vaikuttavien tekijöiden mahdollisuus (esim. tehohoito, eristys, vakavat ja mahdollisesti pysyvästi toimintakykyä heikentävät haitat).</i> <i>Tämä on erityisen tärkeää hoidoissa, joissa alaryhmäanalyysi ei tuota riittävää näyttöä hoitojen kohdentamiseksi ja on oletettavaa, että osa potilaista tulee saamaan vain haittaa. Potilaille on myös kerrottava vaihtoehtoihin hoitoihin liittyvät hyödyt ja haitat.</i>
	Haastaako lääkevalmisteen käyttöönotto tai käytöstä poistaminen ammattiarvoja, etiikkaa tai perinteisiä rooleja? <i>Koskee erityisesti kielteisten päätösten hyväksyttävyyttä sekä vakavien (kuoleman riski) haittojen hyväksyttävyyttä.</i> <i>Korkeiden kustannusten aiheuttamat vaihtoehtoiskustannukset voivat edellyttää muiden hoitojen vähentämistä tai lopettamista, mikä voi olla vaikea hyväksyä.</i>
Henkilöiden kunnioittaminen	Vaikuttaako uuden lääkevalmisteen käyttöönotto ihmisarvoon? <i>Voi olla erityisen oleellinen näkökulma lasten, vanhusten ja ultraharvinaisten sairauksien (unmet need -tilanne) hoidossa tilanteissa, joissa hoidolla saatetaan hidastaa taudin etenemistä ja on pohdittava, miten se vaikuttaa kärsimykseen ja ihmisarvoon.</i> <i>Huomioitava myös, jos valmiste voi vaikuttaa potilaan päätöksentekokykyyn tai persoonallisuuteen (haitat tai hyödyt).</i>
	Onko uuden lääkevalmisteen käyttöönotolla vaikutuksia potilaan moraaliseen, uskonnolliseen tai kulttuuriseen integriteettiin? <i>Huomioitava erityisesti, jos joihinkin valmisteisiin tai niiden antomuotoihin liittyy moraalisia, uskonnollisia tai kulttuurisia ennakkoluuloja tai kielteisiä</i>

	<i>asenteita ja leimaantumisen riskiä. Voiko tällainen tilanne johtaa eriarvoisuuteen hoidon järjestymisessä ja miten se voidaan estää? Voiko uuden lääkevalmisteen käyttö haastaa potilaan vakaumusta (esim. geenihoidot, uuden hoidon yhteydessä annettavat verituotteita sisältävät valmisteet esim. tukihoitoina tai haittavaikutusten hoitamiseksi)? Miten tällaiset tilanteet tulee ennakolta huomioida, jotta mahdollisuus saada uutta hoitoa olisi yhdenvertaista? Voiko uuden lääkkeen käyttö vaikuttaa potilaan henkilökohtaisiin ominaispiirteisiin (erityisesti kognitioon ja psyykkiseen tilaan mutta myös ulkonäköön vaikuttavat haitat)?</i>
	Loukkaako uuden lääkevalmisteen käyttöönotto potilaan/käyttäjän yksityisyyttä? <i>Tulisi huomioida erityisesti silloin, jos valmisteen käyttö, antotapa tai sen haitat johtavat sellaisiin hoitotilanteisiin, joihin liittyy vahva yksityisyyden suoja (esim. inkontinenssia aiheuttavat haittavaikutukset tilanteessa, jossa potilas ei pysty itsenäisesti hoitamaan sen seurauksia tai seurantaan liittyy yksityisyyteen kajoavia toimenpiteitä kuten virtsanäytteen anto valvotusti).</i>
Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus	Miten lääkevalmisteen käyttöönotto tai käytöstä poistaminen vaikuttaa terveydenhuollon resurssien jakoon? <i>On huomioitava osaamisen hankkimisen ja ylläpitämisen sekä uuden lääkehoidon antamisen sekä siihen liittyvän seurannan järjestämisen edellyttämät resurssit. Käyttöönoton vaikutukset resurssien jakoon tulee jatkossa arvioida systemaattisesti ja tuoda esiin vaihtoehtoiskustannukset sekä sen mahdollinen/todennäköinen kohdentuminen. Esim. vakiintuneita seurantakäyntejä tai psykososiaalista tukea voidaan joutua vähentämään henkilökunnan riittämiseksi, mitä tästä voi seurata? Miten varmistetaan, että käytön kohdistumista ja vaikutuksia käyttöönoton jälkeen arvioidaan, jotta a) käyttö ei leviä suositusta laajemmaksi, b) vähäinen vaikutus, heikko hyöty/haittaprofili ja vakavat haitat voidaan tunnistaa ja c) vaihtoehtoiskustannukset tulevat näkyviksi. Tämän toteutuminen edellyttää myös resursseja.</i>
	Miten terveydenhuoltojärjestelmässä käsitellään muita menetelmiä, joihin liittyy samankaltaisia eettisiä kysymyksiä? <i>Koherentin palveluvalikoiman määrittäminen edellyttää yhdenmukaisiin ja yleisesti hyväksyttäviin periaatteisiin perustuvia arviointikriteereitä, joita tulee noudattaa. Esim. miten tehohoidon eettisiä ohjeita voitaisiin soveltaa levinneiden syöpien eettisiä ohjeita tarkasteltaessa.</i>
	Onko tekijöitä, jotka voivat estää jotain potilasryhmää tai henkilöä pääsemästä uuden lääkevalmisteen hoidon piiriin? <i>Tulisi arvioida, onko maantieteellisiä tai muita, esim. henkilökohtaisiin ominaisuuksiin liittyviä syitä, jotka voivat johtaa samassa asemassa olevien potilaiden eriarvoiseen kohteluun (esim. hyvinvointialueiden rahoitustilanne ja uudet kalliit hoitomenetelmät). Onko potilailla tosiasiallista mahdollisuutta hakea hoitoa toiselta alueelta, jos ei saa omalta?</i>

	<i>Onko kyseessä hoitomenetelmä, joka edellyttää keskittämistä ja erityisosaamista ja johon voi liittyä säännöstelykriteerien muodostamisen tarve? Onko potilailla aina tietoa uuden hoidon mahdollisuudesta? Onko riski, että käyttöönotto päätöksiä tullaan tekemään yksilöllisten tekijöiden perusteella, jolloin nämä voivat vaihdella alueittain? Onko tarpeen, että arvioitavan lääkkeen aloitus- ja lopetuskriteerien täyttyminen päätetään ulkopuolisessa asiantuntijaryhmässä? Mitä vaikutuksia on sillä, jos hoito on aloitettu yksityisessä terveyspalvelussa ennen julkisen terveydenhuollon käyttöönottopäätöstä?</i>
Lainsäädäntö	Vaikuttaako uuden lääkevalmisteen käyttöönotto ihmisen perusoikeuksien toteutumiseen? <i>Perustuslaki huomioidaan: riittävät terveyspalvelut, väestön terveys ja käytettävissä olevat resurssit.</i>
	Voiko uuden lääkevalmisteen käyttöönotto aiheuttaa eettisiä haasteita, joita ei ole huomioitu nykyllä lainsäädännössä ja sääntelyssä? <i>Lainsäädännön kehitystyö on käynnissä (priorisoinnin periaatteet). Yhdenvertaisuuden varmistaminen voidaan huomioida suosituksissa tunnistamalla vaihtoehtoiskustannukset nykyistä paremmin. Kokeellisten hoitojen lainsäädännöllinen asema, kun hoitoa ei tarjota kliinisenä tutkimuksena tutkimuslainsäädännön puitteissa.</i>
HTA:n eettiset seuraukset	Mitkä ovat tulosmuuttujien, vaikuttavuuden raja-arvojen sekä vertailuryhmien tai -menetelmien valintojen eettiset vaikutukset? <i>Tulee huomioida uusissa lääkearvioiden kriteereissä: mihin tulostittarit ja riittävä terveyshyöty perustuvat.</i>
	Liittyykö tiedon keruuseen tai kustannusvaikuttavuuden arviointiin eettisiä ongelmia? <i>Tulee avoimesti ja perustellusti tarkastella, millaisia eettisiä ongelmia kyseisen valmisteen tutkimusnäyttöön liittyy. Onko vertailuasetelma ja vertailuhoito relevantti, tutkimusasetelma soveltuva ja riittävän vahva, vaikuttavuus vähäistä suurempi, hinta kohtuullinen? Miten erilaiset arvot ja asenteet ovat vaikuttaneet saatavilla olevaan tietoon? Onko tutkimus tehty hyödyntäen ko. tilanteeseen parasta mahdollista asetelmaa? Onko kustannusvaikuttavuuslaskelmassa huomioitu epävarmuus ja tehty herkkyyshanalyysi? Mitkä tekijät voivat johtaa suurimpiin eroihin kustannusvaikuttavuusarviossa?</i>
	Millaisia eettisiä seurauksia on sillä, että uutta lääkevalmistetta arvioitiin juuri nyt? <i>Liian varhainen arviointi johtaa resurssien hukkakäyttöön. Erityisen relevantti, jos näyttö on riittämätön, vaikuttavuus on vähäinen tai on oletettavaa, että käyttöindikaatiot laajenevat tai jos on odotettavissa, että käyttöönotto johtaa esim. paineeseen aloittaa seulonta. Yleensä tilanteita, jossa ulkoinen paine on suuri mutta tutkimusnäyttö ei ole riittävä.</i>

Eettisen arvioinnin toimeenpano

Eettisen arviointimallin käyttöönottovaiheessa on tärkeää käydä koko kysymyslista läpi kuten muiden terveydenhuoltomenetelmien suositusvalmistelussa tehdään. Lääkejaostolle järjestetään erillinen työpaja EunetHTA-kysymysten käyttöönottamiseksi Palkon eettisten asiantuntijoiden (dos Susanne Uusitalo ja dos Ilona Autti-Rämö) toimesta ja he ovat jatkossakin lääkejaoston käytettävissä. Eettiset asiantuntijat voivat pyydettäessä tehdä laajempia eettisiä analyyseja erikseen määritetyistä kokonaisuuksista (esim. harvinaiset lääkkeet tai ei-parantavat hoidot), jos tämä katsotaan hyödylliseksi ja tarpeelliseksi. Jaoston puhteenjohtaja ja vastuusihteeri vastaavat eettisen arvioinnin toteutuksesta ja laajuudesta.

Lääkejaoston apuvälineeksi on lisäksi laadittu yhteenvedo taulukko 2, josta voidaan nopeasti saada kokonaiskuva päätöksessä huomioivista tekijöistä. Asteikko vahvistetaan arviointikriteerien valmistuessa.

Taulukko 2. Yhteenvetotaulukko

SAIRAUS					Ei tietoa
VALMISTE					
Vertailu					
Taudin ominaisuus	Harvinainen	Ultraharvinainen	Syöpä + hoitolinja	Muu sairaus	
Taudin luonnollinen kulku	Ohimenevä	Staatminen, ei vaikuta elinaikaan	Etenevä, ei vaikuta elinaikaan	Etenevä, lyhentää elinaikaa	
Nykyhoidon vaikutus	Parantava	Etenemisen pysäyttävä	Etenemistä hidastava, pidentää elinaikaa	Etenemistä hidastava mutta ei todennäköisesti pidennä elinaikaa merkittävästi	
Uuden hoidon tutkimusasetelma	Satunnaistettu tutkimusasetelma	Muu vertailu, relevantti Suomen kannalta	Muu vertailu, ei relevantti Suomen kannalta	Ei vertailua/vertailu historiallisiin tietoihin taudin luonnollisesta kulusta	
Näytön aste	Uskottava (A)	B	C	D	
Uuden hoidon vaikutuksen suunta	Parantava	Etenemisen pysäyttävä	Etenemistä hidastava, pidentää elinaikaa	Etenemistä hidastava, ei tn pidennä elinaikaa merkittävästi	
Arvioitu hyödyn suuruus	Uskottava ja kliinisesti merkityksellinen muutos	Uskottava, mutta kliinisesti merkityksellinen vain pienellä osalla	Muutos ei kliinisesti merkittävä tai uskottava	Ei eroa vertailuun	
Hoidon vaikutus toimintakykyyn ja elämänlaatuun (hyöty/haitta profiili)	Toimintakyky ja elämänlaatu paranee	Ei muutosta toimintakyvyssä tai elämänlaadussa	Toimintakyky ja/tai elämänlaatu heikkenee ja avuntarve jkv lisääntyy	Toimintakyky ja/tai elämänlaatu heikkenee ja avuntarve lisääntyvät merkittävästi	
Hoidon haitat (hyöty/haitta profiili)	Ei potilaan arkeen ja elämään vaikuttavia haittoja	Haitat lieviä ja hallittavissa	Haitat merkittäviä eikä kaikilta osin hallittavissa	Vakavia ja pysyviä haittoja useilla (NNH<NNT)	
Käyttöönoton vaikutukset henkilöstöresursseihin	Voi johtaa resurssien parempaan hyödyntämiseen	Lisää jonkin verran henkilökunnan tarvetta, mutta hoidettavissa järjestelyin	Lisää henkilöstöresurssien tarvetta, ei voi täysin hoitaa järjestelyin	Lisää merkittävästi henkilöstöresurssien tarvetta	
Käyttöönoton vaikutukset hyvinvointialueiden budjettiin	Tulee halvemmaksi kuin nykyhoito	Budjettineutraali	Riski budjetin ylitykseen ja säästötarpeeseen toimialan sisällä tai muilla toimialoilla kohonnut	Johtaa merkittävään budjetin ylitykseen ja säästötarpeeseen toimialan sisällä tai muilla toimialoilla	
Vaikutukset omaisiin/läheisiin	Hoitoon sitoutuminen tai perheen kustannukset vähenevät	Ei muutosta	Hoitoon sitoutuminen ja/tai kustannukset lisääntyvät	Hoitoon sitoutuminen ja kustannukset lisääntyvät merkittävästi, vaikuttaa oleellisesti omaisten elämään	
Tunnistetut lääkekohtaiset eettiset haasteet	Verrattuna nykytilanteeseen	Ei uusia ongelmia verrattuna nykytilanteeseen	Joitakin uusia tunnistettuja ongelmia	Merkittäviä uusia eettisiä ongelmia	

	moni ongelma väistyy				
--	-------------------------	--	--	--	--

Lähteet:

- 1.Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I: Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis. Lancet 2025; 405: 50–60
2. Kristensen FB, Lampe K, Wild DPhil C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L: The HTA Core Model®—10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. Value in Health:2017:20; 244-250

Muistion valmistelu:

Muistion laatimisesta ovat vastanneet dosentti Ilona Autti-Rämö, dosentti Susanne Uusitalo ja Palkon pääsihteeri, LKT Hanna-Mari Jauhonen. Muistion sisältöä on työstetty Palkon ja sen lääkejaoston jäsenille järjestetyssä seminaarissa 25.11.2024 sekä Palkon lääkejaoston kokouksissa. Muistio on esitelty Palveluvalikoimaneuvoston kokouksissa 11.5.2025 ja 11.6.2025.