

STM038:00/2017

21.1.2020

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 26/2019
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika 12.12.2019 klo 12.30-16.00

Paikka Kh. Aleksanteri, Kirkkokatu 12 (2. krs), sisäministeriö / Skype

Osallistujat x Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja

Jäsenet

x Tuija Kumpulainen, varapj
- Pekka Rissanen, varapj
x Risto Heikkinen, varapj.
x Janne Leinonen
- Juha Koivisto
x Päivi Koivuranta
x Vesa Kiviniemi (k. 1-3, 12)
- Taina Remes-Lyly
x Miia Turpeinen (k. 2-14)
x Pekka Mäntyselkä
x Kari-Matti Hiltunen (k. 1-3, 10-12)
x Katri Vehviläinen-Julkunen
x Mirva Lohiniva-Kerkelä
x Sirkku Pikkujämsä
x Jarmo Koski

Varajäsenet

x Liisa Siika-aho (k. 1-3, 10-12)
x Marja Blom
- Tarja Holli
x Kirsi Vainiemi
- Pia Maria Jonsson
- Tuula Kock
- Kari Punnonen
x Olli-Pekka Lappalainen
- Markku Mäkijärvi
- Sari Mäkinen
x Ilkka Kantola (k. 1-3, 10-12)
x Minna Kaila (k. 1-7, 10-12)
- Samuli Saarni
- Leena Turpeinen
x Matias Lahti (k. 1, 3-14)

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteer
- Anne Arvonen, erityisasiantuntija
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sari Koskinen, erityisasiantuntija
x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
x Emmi Korkalainen, projektisihteer

Asiantuntijat

x Riitta Aejmelaesus
- Riitta Burrell
x Marjukka Mäkelä
- Lauri Pelkonen
- Jorma Komulainen
- Liisa-Maria Voipio-Pulkki
x Antti Malmivaara
- Timo Keistinen



1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (29.10.2019), Liite 1

Päätös: Puheenjohtaja avasi kokouksen ajassa 12.35.

Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus.

Todettiin selvyden vuoksi, että 29.10.2019 kokouksessa kohdassa 4 käyty keskustelu julkisten tietojen käyttämisestä koski vain kyseistä asiaa. Palkon hyväksymien prosessiperiaatteiden mukaan ei-julkisten tietojen käyttö on joissain tilanteissa mahdollista, eikä sitä periaatetta ollut tarkoitus muuttaa. Tällä tarkennuksella hyväksyttiin edellisen kokouksen pöytäkirja.

Seksuaaliterveyden jaosto

2. Sukupuoli-identiteetin variaatiot, Ilona Autti-Rämö

Jaosto on työstänyt valmistelumuistiota ja sen pohjalta kahta suositusluonnosta.

Jaosto pyytää ohjeistusta suositusten viimeistelyyn, keskeiset haasteet esitetään ppt-esityksessä ja ne liittyvät seuraaviin kysymyksiin

- Milloin tutkimusjakso transpolilla on ajankohtainen
- Mitä hoitoja on mahdollista saada
- Milloin hoitotulos on riittävä
- Mitä tietoja tulee jatkossa kerätä

Päätös: Hyväksyttiin jaoston ehdotukset kunkin kysymyksen ratkaisemiseksi.

Seulonta-jaosto: SCID

3. SCID-seulonta, Ilona Autti-Rämö

Edellisessä kokouksessa päädyttiin SCID taudin pohjalla olevan aineenvaihduntatautien laadun parantamista koskevaan selvitystyöhön. Sairaanhoidopiireihin lähetetty asiasta kirje ja kirjoitettu puheenvuoro seulontojen arviointikriteereistä. SCID jaosto jatkaa työtään, suositusluonnos valmistuu ehdollisena viimeistään alkukevästä. Veritäpläseulontaa koskeva selvitystyö toteutuu 1.1.-30.3.2020.

Päätös: Tilanne kirjattiin tiedoksi.

Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto

4. Riippuvuussairauksien hoidon ja kuntoutuksen menetelmät, Sari Koskinen



Esitellään valmistelumuistiota ja jaoston ehdotukset suosituskokonaisuuden valmistelun etenemisestä. Jaosto ehdottaa, että:

- Suosituksessa eritellään terveysongelmittain vaikuttavuuteen, turvallisuuteen ja kustannuksiin liittyvät näkökohdat sekä johtopäätökset:
 - Alkoholiriippuvuus
 - Huume- ja lääkeriippuvuudet (mahdollisesti jaetaan erillisiksi osioiksi, koska käytetään osittain eri menetelmiä)
 - Peliriippuvuus
 - Lisäksi kootaan ja esitetään tietoa yhteisriippuvuuksista
- Suosituksessa esitetään taulukko, josta ilmenee sarakkeittain: menetelmä, terveysongelma, vaikuttavuus, johtopäätös / huomiot (mm. miten erityisryhmät huomioidaan)

Päätös: Hyväksyttiin jaoston ehdotukset rakenteesta ja linjattiin jatkotyöskentelyä.

5. Kognitiivinen adaptaatio asumisen tukea tarvitsevan skitsofreniapotilaan kuntoutuksena, Sari Koskinen

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tekemisestä on tehty sopimus Summaryx oy:n kanssa. Jaosto on ohjeistanut katsauksen rajausta.

Päätös: Merkittiin asia tiedoksi.

Elintapa ja omahoito –jaosto

6. Kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventio, Sari Koskinen

Neljän erillisen valmistelumuistion kirjoittaminen jatkuu osa-alueittain: tupakointi, huono ravitsemus ja vähäinen liikunta, huono suuhygieniä ja huono uni-hygieniä.

Päätös: Merkittiin asia tiedoksi.

Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto

7. Selkäydinkanavan ahtauman leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus, Reima Palonen,

Välilevytyrjän leikkaushoitoa ja sen jälkeistä kuntoutusta koskeva suositus on julkaistu 4.12.2019. Todettiin, että Mediuutiset ja Lääkärilehti olivat uutisoineet asiasta. Tules-jaosto on keskustellut kokouksessaan myös muusta viestinnästä, jolla voidaan tehdä suositusta tunnetuksi.

Tules-jaosto aloitti 11.12.2019 selkäydinkanavan ahtauman hoitoa ja kuntoutusta koskevan suosituksen valmistelun.

Päätös: Merkittiin asia tiedoksi.



Uudet aihe-ehdotukset

8. Lasten skolioosin seulonta kouluterveydenhuollossa, Ilona Autti-Rämö

FinCCHTA on välittänyt Ehdota Aihetta palvelun kautta tulleen ehdotuksen koskien skolioosiseulonnan näyttöperusteisuutta, säteilytutkimusten aiheellisuutta sekä kouluterveydenhuollon resurssien tarkoituksenmukaista kohdentamista. Palkon sihteeristö on selvittänyt koululaisten skolioosiseulonnan kokonaisuutta ja todennut, että sen arviointi edellyttää STM:n, STUKin ja THL:n yhteistyötä. Keskustelussa todettiin, että vaikuttavuusarviointi ei puolla oireetoman lapsen skolioosiseulontaa ja säteilytutkimus edellyttää oikeutusarvion.

Päätös: STM vastaa skolioosiseulontaa koskevasta jatko-ohjeistuksesta. Ei aloiteta Palkon suositusvalmistelua.

Suun terveydenhuolto

9. Pitkälle vaurioituneiden hampaiden korjaaminen suun ulkopuolella valmistetuilla paikoilla/täytteillä ja kruunuilla, Sari Koskinen

Suun terveydenhuollon jaosto on kokoontunut ensimmäisen kerran. Kerrotaan lyhyesti jaoston ensimmäisestä kokouksesta.

Päätös: Merkittiin asia tiedoksi.

Lääkejaosto

10. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) ja Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) B-solulymfooman hoidossa, Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, liitteet 10 a-d

Vesa Kiviniemi ei esteellisenä osallistunut asian käsittelyyn, vaan poistui kokouksesta.

ASH kongressissa 7-10.12.2019 julkaistujen pitkäaikaisvaikuttavuustietojen perusteella voidaan antaa hoitoa puoltavat päätökset.

Linkit Fimean raporteihin:

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlekleuseeli+%28Kymriah%29+diffuusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608>

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Aksikabtageenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisen+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618>

Päätös: Hyväksyttiin myönteiset suositukset aksikabtageenisiloleuseelista sekä tisagenlekleuseelista. Todettiin kuitenkin, että suosituksia voidaan arvioida myöhemmin uudelleen.



11. Semiplimabi ihon okasolusyövän hoidossa, Sinikka Sihvo, liitteet 11 a-b

Vesa Kiviniemi ei esteellisenä osallistunut asian käsittelyyn, vaan poistui kokouksesta.

Suositusluonnos on ollut otakantaa.fi-palvelussa kommentteilla. Lääkejaoston arvion mukaan saadut kommentit eivät anna aihetta muuttaa poissulkevaa suositusta myönteiseksi tutkimusnäytön epävarmuuksien takia.

Linkki Fimean raporttiin: <https://www.fimea.fi/documents/160140/10001245/SEMIPLIMABI+IHON+OKASOLUSYÖ-VÄN+HOIDOSSA.pdf/85ed3dae-3bf3-e62c-2376-52090b427cb9?t=1570193192395>

Päätös: Hyväksyttiin poissulkeva suositus.

Puheenjohtajien jaosto

12. Käsikirja, Reima Palonen

Puheenjohtajien jaosto ja sihteeristö on valmistellut Palkon käsikirjan johdantoluvun. Teksti on itsenäisenä osiona julkaistavissa Palkon kotisivuilla. Neuvoston hyväksymisen jälkeen tekstiin voidaan vielä tehdä kielenhuollollisia muutoksia.

Todettiin, että käsikirjan alkuun tarvitaan myös kappale käsikirjan tarkoituksesta. Sihteeristö tuo sen aikanaan hyväksyttäväksi.

Päätös: Hyväksyttiin Palkon käsikirjan johdantoluvun sisältö pienin muutoksin.

Muut asiat

13. Toimintasuunnitelma 2020, Ilona Autti-Rämö

Keskusteltiin toimintasuunnitelman sisällöstä.

Päätös: Ohjeistettiin neuvostoa toimintasuunnitelman läpikäymiseen ja täydentämiseen. Todettiin, että toimintasuunnitelma tulee hyväksyttäväksi seuraavassa kokouksessa. Jäsenet voivat kommentoida toimintasuunnitelmaa 7.1. saakka.

14. Muut asiat, Ilona Autti-Rämö

- Eduskunnan oikeusasiamies on antanut ratkaisun kanteluun, joka koski Palkon suositusta nusinerseeni-hoidon aloittamisesta aikuisilla. Ratkaisun mukaan kantelu ei antanut aihetta toimenpiteisiin. Liite 14
- Kutsuseminaari järjestetään 25.2.2020



- Kevään kokousaikataulut
pe 31.1. klo 8.30 – 12.30
to 19.3. klo 9-15.30.
to 23.4. klo 10-16
to 11.6. klo 10-16
- Kesäkuun kokouksen jälkeinen iltatilaisuus

15. Kokouksen päätös

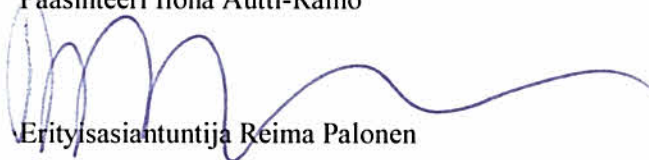
Puheenjohtaja päätti kokouksen ajassa 16.01.



Puheenjohtaja Päivi Sillanaukee



Päsihteeri Ilona Autti-Rämö



Erityisasiantuntija Reima Palonen



Erityisasiantuntija Sari Koskinen



Erityisasiantuntija Sinikka Sihvo

LIITTEET

Liite 1 Palkon kokouksen pöytäkirja 29.10.2019
Liite 10a. Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) suositus
Liite 10b. Aksikabtageenisiloleuseeli suosituksen tiivistelmä
Liite 10c. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) suositus
Liite 10d. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) suosituksen tiivistelmä
Liite 11a. Semiplimabi (Libtayo) suositus
Liite 11b. Semiplimabi suosituksen tiivistelmä
Liite 14 Oikeusasiamiehen ratkaisu

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö



17.12.2019

**TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS NRO 25/2019
TOIMIKAUSI 2017-2020**

Aika 29.10.2019 klo 12.00-16.00
Paikka Kh. Jakovara, Mariankatu 9 (-1 krs.), valtiovarainministeriö / Skype
Osallistujat Päivi Sillanaukee, puheenjohtaja (x)

Jäsenet

Tuija Kumpulainen, varapj (x), k. 1-2, 7-16
Pekka Rissanen, varapj
Risto Heikkinen, varapj. (x)
Janne Leinonen (x)
Juha Koivisto (x)
Päivi Koivuranta (x)
Vesa Kiviniemi
Taina Remes-Lyly (x)
Miia Turpeinen (x)
Pekka Mäntyselkä (x)
Kari-Matti Hiltunen (etä) (x)
Katri Vehviläinen-Julkunen (x)
Mirva Lohiniva-Kerkelä (x)
Sirkku Pikkujämsä (x)
Jarmo Koski

Varajäsenet

Liisa Siika-aho
Marja Blom (x)
Tarja Holli
Kirsi Vainiemi
Pia Maria Jonsson
Tuula Kock
Kari Punnonen (etä) (x) k. 1-6
Olli-Pekka Lappalainen (x)
Markku Mäkijärvi
Sari Mäkinen
Ilkka Kantola (x) (etä) k. 1-7
Minna Kaila
Samuli Saarni
Leena Turpeinen
Matias Lahti (etä) (x) k. 1-6

Pysyvä sihteeristö

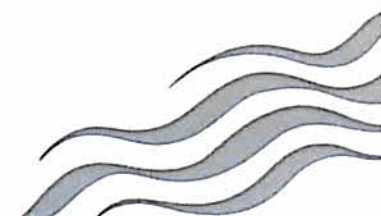
Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri (x)
Anne Arvonen, erityisasiantuntija (x)
Reima Palonen, erityisasiantuntija (x)
Sari Koskinen, erityisasiantuntija (x)
Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija (x)
Emmi Korkalainen, projektisihteeri (x)

Asiantuntijat

Riitta Aejmelaeus
Riitta Burrell
Marjukka Mäkelä (x)
Lauri Pelkonen
Jorma Komulainen
Liisa-Maria Voipio-Pulkki
Antti Malmivaara (x)
Timo Keistinen

Kutsutut asiantuntijat:

Hanna Ollila, THL (kohta 8)
Katja Wikström THL (kohta 8)



1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (4.9.2019), Liite 1

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Hyväksyttiin edellisen kokouksen pöytäkirja. Todettiin Palkoa koskevan asetuksen muutos 1.10.2019 alkaen ja neuvoston jäsenmuutokset.

Asetusmuutoksella palveluvalikoimaneuvoston puheenjohtajuus ei enää ole sidottu kansliapäällikön virkaan, joten Päivi Sillanaukee jatkaa puheenjohtajana. Todettiin, että Kelan edustajiksi on nimitetty varsinaiseksi jäseneksi Janne Leinonen ja varajäseneksi Kirsi Vainiemi, sekä että Kirsi Varhilan tilalle jäseneksi ja varapuheenjohtajaksi on nimetty Tuija Kumpulainen (STM).

Lääkejaosto

2. Jaoston puheenjohtajan terveiset, *Miia Turpeinen*

Lääkejaoston puheenjohtaja Turpeinen toi neuvostolle tiedoksi jaoston toiminnassa tunnistetut haasteet. Keskusteltiin työnjaosta jaoston ja neuvoston välillä päätösprosessin selkeyttämiseksi. Haasteellista on myös kalliiden lääkkeiden hintaneuvottelujen kansalliset mahdollisuudet.

Tuija Kumpulainen poistui ajassa 14.15, asiakohtien 3.-6. käsittelyn ajaksi.

3. Nivolumumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munaissyövän ensilinjan hoidossa, Liite 3a-b
Sinikka Sihvo

Suositus on ollut kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa. Sihvo esitteli suositusuunnokseen saadut kommentit ja lääkejaoston käsittelyn jälkeen muokatun suosituksen. Kielteinen suositusuunnos on edellisen neuvoston kokouksen jälkeen muuttunut myönteiseksi.

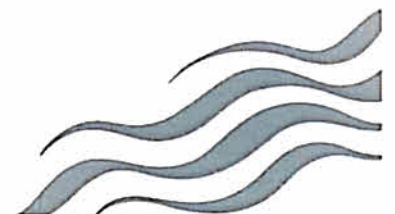
Neuvosto esitti, että suosituksen yhteenvedosta ja tiivistelmästä poistetaan tiedot kahden vuoden kustannusvaikuttavuudesta sekä lisätään vaatimus uudelleen arvioinnista vuonna 2021 kun uusia tutkimustuloksia on julkaistu.

Linkki Fimean raporttiin: https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelmähoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760

Päätös: Hyväksyttiin suositus tehdyin muutoksin.

4. Tisagenlekleuseeli (Kymriah) ja Aksikabtagenisiloleuseeli (Yescarta) B-solulymfooman hoidossa, *Sinikka Sihvo*

Suosituksukset ovat olleet kommentoitavana Ota kantaa.fi-palvelussa. Sihvo esitteli yhteenvedon saaduista kommentteista ja niiden pohjalta lääkejaoston valmistelemaat muokatut suositukset.



Neuvosto totesi, että on mahdollista muuttaa suositukset myönteisiksi, mikäli pitkäaikaistulokset ovat saatavilla ja julkisia. Toistaiseksi kummastaan valmis- teesta ei ole julkaistu pitkäaikaistuloksia, mutta alustavia tuloksia on toimitettu Palkolle. Todettiin, että suosituksen perusteiden julkisuuden vaatimus korostuu erityisesti silloin, kun suosituksen lopputulos muuttuu kommentoinnin aikana.

Linkit Fimean raportteihin:

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tis-agenlekleuseeli+%28Kymriah%29+diffuusin+suurisoluisen+B-solulym-fooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608>

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Ak-sikabtagenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisen+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618>

Päätös: Jatketaan asian valmistelua edellä todetun pohjalta.

5. Semiplimabi ihon okasolusyövän hoidossa, *Sinikka Sihvo*

Sihvo esitteli lääkejaoston valmisteleman suositusluonnoksen. Suositus perustuu Fimean raporttiin. Tutkimusnäytön epävarmuuksien vuoksi suositusluonnos on kielteinen.

Linkki Fimean raporttiin: <https://www.fimea.fi/documents/160140/10001245/SEMIPLIMABI+IHON+OKASOLUSYÖ-VÄN+HOIDOSSA.pdf/85ed3dae-3bf3-e62c-2376-52090b427cb9?t=1570193192395>

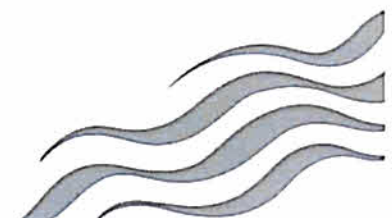
Päätös: Viedään Ota kantaa -palveluun kommentoitavaksi kielteisenä suositusluonnoksena.

Suun terveydenhuolto

6. Suun terveydenhuollon jaoston täydentäminen ”Pitkälle vaurioituneiden tai lohjenneiden hampaiden korjaaminen keramialla tai kruunuilla” -aiheen valmistelua varten, liite 6, *Sari Koskinen*

Palko nimitti edellisessä kokouksessaan suun terveydenhuollon jaoston. Samalla sovittiin, että sitä täydennetään myöhemmin kahdella jäsenellä.

Päätös: Hyväksyttiin Suun terveydenhuollon jaostoon kaksi uutta jäsentä nimistymuistion mukaisesti.



Seulonta-jaosto: SCID

7. SCID-seulonta, Ilona Autti-Rämö

Autti-Rämö esitteli SCID seulonnan arvioinnissa esiin tulleet aineenvaihduntatautiin seulonnan toteutukseen liittyvät ongelmat. Toivottiin Palkon ohjeistusta siitä, miten tämä huomioidaan SCID seulonta suosituksessa.

Päätösesitys: Teetetään kansallisen aineenvaihduntatautiin seulonnan laadun parantamiseksi tarvittavia toimia koskeva selvitys. Uutta sairautta ei voida lisätä, ennen kuin seulontaprosessin laatu ja perusteltu sisältö on varmistettu.

Elintapa ja omahoito –jaosto

8. Kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventio, *Sari Koskinen, asiantuntijoina Katja Wikström ja Hanna Ollila/ THL*

THL:n asiantuntijat Katja Wikström ja Hanna Ollila esittelivät kroonisten kansansairauksien sekundaaripreventiossa käytetyistä menetelmistä tehtyä systemaattista kirjallisuuskatsausta

Päätös: Merkittiin kirjallisuuskatsaus tiedoksi ja ohjeistettiin jaoston jatkovalmistelua.

Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien jaosto

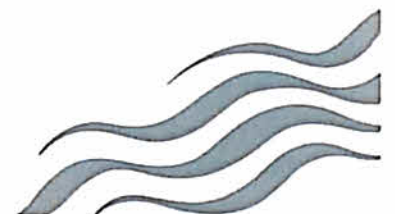
9. Välilevytyrjän leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus, liite 9a-d, *Reima Palonen*

Tules-jaosto on käsitellyt Otakantaa -palvelun kautta saadut kommentit (liite 9d). Keskeisimpänä muutoksena leikkauksen jälkeisen ensimmäisen sairauspoissaolon keston on lisätty joustavuutta (2-4 viikkoa työnkuvan mukaan aiemman 2 viikon sijaan).

Saaduista tilastotiedoista ilmenee, että sairaanhoitopiirikohtaisissa leikkauksmäärissä jo neljännesvuosisata sitten todetut erot eivät ole pienentyneet. Keskustellaan siitä, miten tällä suosituksella voitaisiin aiempaa paremmin saada aikaan muutos.

Ehdotettiin, että ensimmäisen sairauspoissaolon pituuden kohdalla tuodaan esille, että sen pituus voi olla myös alle kaksi viikkoa.

Päätös: Hyväksyttiin lopullinen suositus ehdotetuina muutoksina, hyväksyttiin valmistelumuistio ja tiivistelmä.



Uudet aihe-ehdotukset

10. Lasten skolioosi seulonta kouluterveydenhuollossa, *Ilona Autti-Rämö*

FinCCHTA on välittänyt Ehdota Aihetta palvelun kautta tulleen ehdotuksen koskien skolioosiseulonnan näyttöperusteisuutta, säteilytutkimusten aiheellisuutta sekä kouluterveydenhuollon resurssien tarkoituksenmukaista kohdentamista.

Päätös: Siirrettiin käsittely seuraavan kokoukseen, edellyttäen lisäselvityksiä.

11. Keramidit ja sepelvaltimotauti, *Sinikka Sihvo*

FinCCHTA on välittänyt Ehdota aihetta -palvelun kautta tulleen ehdotuksen Palkolle.

Verinäytteeseen perustuva keramidi-testi mittaa vakavan sydänkohtauksen riskiä ja riskin sairastua tyyppin II diabetekseen. Todettiin, että riskitestien käytön arviointi sopisi parhaiten Dyslipidemia Käypä hoito-suosituksessa käsiteltäväksi. Suositusta päivitetään vuoden 2020 alkupuolella.

Päätös: Palko ei aloita suositusvalmistelua. Palko esittää toiveen Käypä hoito suositustyöryhmälle, että dyslipidemia hoito suosituksen yhteydessä käsitellään keramiditestien käyttöä myös lääkityksen tarpeellisuuden arvioinnin näkökulmasta.

12. Misoprostoli synnytyksen käynnistämisessä, *Reima Palonen*

Azanta A/S on Angusta-valmisteen myyntiluvan haltijana lähestynyt Palkoa ja tiedustellut mahdollisuutta saada valmiste palveluvalikoimaan synnytyksen käynnistämisessä. Ko. tarkoitukseen on vakiintuneesti käytetty off-label -lääkettä. Koska misoprostolin kuulumisesta palveluvalikoimaan ei ole epäselvyyttä ja koska Palko ei voi vaikuttaa siihen, mistä ja miten sairaalat lääkkeen hankkivat, lääkejaosto esittää, että suositusvalmistelua ei aloiteta.

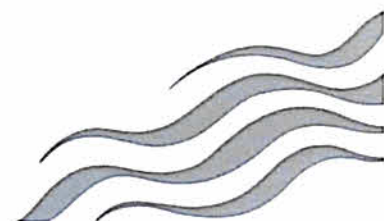
Päätös: Palko hyväksyi lääkejaoston esityksen, joten suositusvalmistelua ei aloiteta.

Mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto

13. Riippuvuussairauksien hoidon ja kuntoutuksen menetelmät, *Sari Koskinen*

Esitellään valmistelumuistiota ja jaoston pohdintoja suosituskokonaisuudesta, johon kaivataan Palkon linjausta.

Päätös: Asia siirrettiin seuraavaan kokoukseen.



Seksuaaliterveyden jaosto

14. Sukupuoli-identiteetin variaatiot, Ilona Autti-Rämö

Jaoston seuraava kokous on 30.10.2019, jolloin viimeistellään eettis-oikeudellinen raportti. Tavoitteena on tuoda suositusluonnokset 12.12. Palkon kokoukseen.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Muut asiat

15. Muut asiat, Ilona Autti-Rämö

- *Palkon syksyn kokousaikataulu*
 - to 12.12.2019 klo 12.30-16.00
 - Palkon sisäinen seminaari 12.12.19 klo 9.00-11.30 – aiheena suositusten implementointi sekä implementoitumisen ja vaikutusten seuranta
- Kevään kokousaikataulut

Kutsuseminaarin ajankohta on varmistamatta. Kohderyhmä ennallaan. Aiheet tarkistetaan huomioiden hallitusohjelman painotukset ja ajankohtaiset kysymykset.

16. Kokouksen päätös


Puheenjohtaja päätti kokouksen ajassa 15.58.

Puheenjohtaja



Päivi Sillanaukke

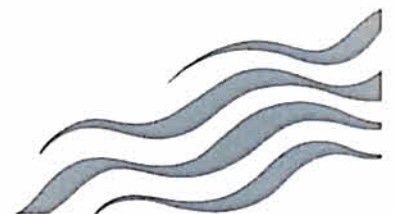
Sihteeristö


Ilona Autti-Rämö


Sari Koskinen


Reima Palonen


Sinikka Sihvo



LIITTEET

Liite 1 Palkon kokouksen pöytäkirja 4.9.2019

Liite 3a. Nivolumumin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaissyövän ensilinjan hoidossa, suositus

Liite 3b. Nivolumumin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaissyövän hoidossa suosituksen tiivistelmä

Liite 6 Suun terveydenhuollon jaoston täydentämisen nimittämismuistio

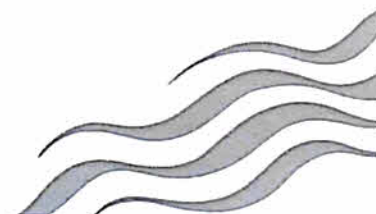
Liitteet 9a-d. Välilevytyrän leikkaushoito ja sen jälkeinen kuntoutus, suositusluonnos, valmistelumuistion luonnos, tiivistelmä suosituksesta, yhteenveto otakantaa –kommenteista

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet

Asiantuntijat

Sihteeristö



Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) tai primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoidossa

Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (WHO 0-1) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCL:n tai PMBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Hoidolla saavutetut tulokset ovat lupaavia ja osa potilaista saa hoidosta pitkäkestoisen ja pysyvemmän vasteen ja pysyy elossa myös pitkäaikaisessa seurannassa. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta. Hoidon päätutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää ja tutkimusasetelmassa hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni.

Hoitoon liittyy myös merkittävässä määrin vakavia haittavaikutuksia, joiden osalta tarvitaan lisää seurantatietoa. Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa.

Hoidon julkinen listahinta on 327 000 €, minkä lisäksi hoitomuodon käytännön toteuttamisesta ja haittavaikutusten hoidosta aiheutuu merkittävästi muita kustannuksia. Saatavilla olleiden tietojen perusteella on arvioitu, että hoidon ICER olisi noin 69 000 €/QALY. Kun huomioidaan hoidon vaikuttavuudesta saatuun kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus, siitä aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden liian korkeat. Hoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää tämän vuoksi, että hoidon myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Suosituksen kohderyhmä	1
3.	Arvioitava menetelmä	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	2
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	3
7.	Johtopäätökset	4
8.	Palkon suosituslause	5
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	6

Lyhenteet

DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma, diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
ITT	Intention-to-treat, hoitoaikeen mukainen analyysi
PMBCL	Primary mediastinal large B-cell lymphoma, primaarinen välikarsinan suurisoluinen B-solulymfooma
QALY	quality-adjusted life years, laatu-painotetut elinvuodet



1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean joulukuussa 2018 julkaisemaan arviointiraporttiin¹. Muun taustamateriaalin viitteet ja suosituksen valmisteluvaiheet ovat kuvattu suosituksessa.

2. Suosituksen kohderyhmä

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) ja primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL) kuuluvat nopeakasvuisiin lymfoomiin. DLBCL on Suomessa yleisin non-Hodgkin lymfoomien alatyypeistä. PMBCL luokitellaan nykyään geeniprofiilinsa perusteella DLBCL:n alaryhmäksi. Vuonna 2015 Suomessa todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta. Suurimmalla osalla DLBCL on parannettavissa ensivaiheen syöpähoidoilla. Osalla potilaista sairaus kuitenkin uusiutuu tai ei vastaa annetuille hoidoille.

Tämän suosituksen mukainen hoito koskee aikuispotilaita, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton DLBCL tai PMBCL, ja jotka ovat saaneet sairautensa hoidoksi aiemmin ainakin kaksi systeemistä hoitoa sisältänyttä hoitolinjaa. Tavanomaisilla syövän lääkehoidoilla tällaisten potilaiden ennuste on huono. SHOLAR-1 tutkimuksessa hoitoon huonosti reagoivien DLBCL potilaiden elossaoloajan mediaani oli noin 6 kuukautta ja vain viidennes oli elossa 2 vuoden kuluttua lääketoimen aloituksesta. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuisivat saamaan CAR-T hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Todennäköisesti alkuvaiheessa hoidettavien potilaiden määrä jäisi tätä arviota pienemmäksi ja myös hoitoon soveltuvien potilaiden valintakriteereillä on vaikutusta vuosittain hoidettavien potilaiden lopulliseen määrään.

3. Arvioitava menetelmä

Yescarta-hoidon vaikuttava aine on aksikabtagenisiloleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan CD19-antigeenia ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. Suurin osa B-soluista ilmentää CD19-antigeeniä. Hoidon vaikutusmekanismia ja valmistusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.1, s. 13-14) ja valmisteyhteenvedossa.

1

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Aksikabtagenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisten+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618>



STM038:00/2017

4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta (Leppä ym. 2017, päivitetty 19.9.2019) suositellaan taudin uusiutuessa lääkehoidoksi ensisijaisesti platinapohjaista immunokemoterapiaa ja hyvässä vasteessa etenemistä kantasolusiirtoon. Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneessa tai solunsalpaajahoidolle resistentissä taudissa hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1, ei vaikeita tai huonossa hoitotasapainossa olevia perussairauksia) suositellaan hoidoksi CAR-T soluterapiaa. Eurooppalaisen syöpälääkäreiden ESMO järjestön DLBCL:n hoidosta antaman suosituksen (Tilly ym. 2015) mukaan taudin uusiutuessa toista kertaa hoitovaihtoehtoja ovat osallistuminen lääketutkimukseen, tai hyvin pienelle osalle potilaista voidaan harkita allogeenistä kantasolusiirtoa.

Fimean arvioiman aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon päättökäyttöön (ZUMA-1) oli yksihaarainen, eikä hoidosta toistaiseksi ole käytettävissä satunnaistettuun tutkimusasetelmaan perustuvaa tietoa. Vertailuhaaran puuttumisen vuoksi aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon vertaaminen muiden hoitoihin on vaikeaa ja epäluotettavaa. Tulosten konkretisoimiseksi Fimean arviointiraportissa aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoa päädyttiin vertaamaan standardihoitoon (SCHOLAR-1-tutkimus) ja toiseen CAR-T-hoitoon (tisagenlekleuseeli, JULIET-tutkimus).

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

ZUMA-1 tutkimus oli faasien 1–2 yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon vaikutuksia DLBCL:n ja PMBCL:n hoidossa. Faasi 2 vaiheeseen otettiin 111 potilasta (ITT-populaatio), joilla oli hoitoon reagoimaton tai autologisen kantasolusiirron jälkeen uusiutunut DLBCL tai PMBCL. Infuusio valmistettiin 110 potilaalle ja sen sai lopulta 101 potilasta. Tutkimusta ja sen tuloksia on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 16–24). Kahden vuoden seurantatulokset julkaistiin tammikuussa 2019 (Locke ym. 2019), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 27,1 kuukautta.

Kokonaiselossaoloajan mediaani ZUMA-1 tutkimuksen ITT-populaatiossa (n = 111) oli 17,4 kuukautta. Elossa olo-osuus 12 kuukauden kohdalla oli 59 % ja 24 kuukauden kohdalla 50 %. Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, progression free survival) oli 5,9 kuukautta. Kahden vuoden seurannan kohdalla tautimuutokset eivät olleet edenneet 42 %:lla (PFS %) yli 65-vuotiasta ja 38 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista.

Riippumattoman arvion mukaan 83 % sai täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (IWG kriteerien mukaisesti, Cheson ym. 2017) ja 58% täydellisen hoitovasteen faasi 2 mukana olleista potilaista (n = 101). Vasteen keston mediaani oli riippumattoman arvion mukaan 11,1 kuukautta (Locke ym. 2019).

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoon liittyy vakavia ja joissain tapauksissa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. ZUMA-1-tutkimuksessa neljä potilasta sai kuolemaan johtaneen haittavaikutuksen, joista



STM038:00/2017

kaksi johtui aksikabtageenisiloleuseeli-hoidosta. Hoidon vaikutusmekanismiin liittyvä sytokiinioireyhtymä ilmeni 92 %:lla potilaista ja 11 %:lla tila oli vaikea-asteinen (aste 3-5). Neurologisia häirtavaikutuksia ilmeni 67 %:lla potilaista ja 33% haitat olivat vakavia. Hyvin yleisinä häirtavaikutuksina hoidosta on raportoitu sytokiinioireyhtymän lisäksi, erilaisia infektoita, eri solulinjojen sytopenioita, enkefalopatiaa ja sydämen toiminnan häiriöitä (Locke ym. 2019). Aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon turvallisuutta on käsitelty yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 3.5, s. 22–23).

6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon veroton tukkumyyntihinta on 327 000€. Lääkekustannusten lisäksi hoidosta aiheutuu muita välittömiä kustannuksia reilut 10 000 €. Nämä kustannukset liittyvät esihoidon, hoidon antamiseen ja seurantaan sekä sytokiinioireyhtymän hoitoon. Toisen CAR-T valmisteen (Kymriah, tisagenlekleuseeli) kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Fimean arvion mukaan Suomessa yleisimmin käytettävien solusalpaajyhdistelmien keskimääräiset kustannukset ovat noin 15 000 € potilasta kohden.

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 40 potilasta, jotka voisivat soveltua saamaan CAR-T – hoitoa (tisagenleukseelia tai aksikabtageenisiloleuseelia) arvioinnin kohteena olevissa käyttöaiheissa. Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi CAR-T-hoitoa, vuosittaiset lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa. Budjettivaikutus olisi kuitenkin ensimmäisten vuosien aikana edellä arvioitua pienempi, koska mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja osa potilaista voisi saada muita CAR-T-valmisteita meneillään olevien tutkimusten puitteissa.

Fimean perusanalyysissä aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 69 000 €/QALY standardihoitoon verrattuna. Fimean arvio hoidon kustannusvaikuttavuudesta perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin. Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoidollisten vaikutusten mallintaminen. Analyysiä tehtäessä tutkimusnäyttöä oli saatavilla vain lyhyeltä seuranta-ajalta (mediaani 15,4 kk), ja siksi myös kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on Fimean arviointiraportissa (luku 5.1 ja 5.2, s. 29–34). Samoin raportista löytyvät Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin (luku 5.3, s. 35) sekä varsinainen Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta (luku 5.4, s. 35–39).

Liitteeseen 1 on koottu eräiden muiden maiden suosituksia ja arvioiteja aksikabtageenisiloleuseeli-hoidosta.



7. Johtopäätökset

Aksikabtageenisiloleuseeli kuuluu uudenlaista toimintamekanismia edustaviin ja yksilöllisesti geneettisesti muokattuihin CAR-T soluterapioihin, joilla on saavutettu alustavasti lupaavia tuloksia aiemmille hoidoille vastaamattomissa pahanlaatuisissa verisairauksissa. Tässä suosituksessa arvioidun aksikabtageenisiloleuseelia koskevan tutkimuksen tulokset koskevat toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a tai PMBCL:a sairastavia potilaita, joiden ennuste on huono ja joille on olemassa vain rajallisesti muita hoitovaihtoehtoja.

Tutkimusnäytön perusteella aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon tulokset nopeakasvuisten lymfoomien hoidossa ovat lupaavia ja vaikuttavat olevan parempia kuin mitä on aiemmin raportoitu muilla hoitovaihtoehtoilla vastaavissa tilanteissa. Alkuperäisen julkaisun ja Fimean arviointiraportin mukaan noin kolme neljäsosaa (72%) aksikabtageenisiloleuseeli-infusion saaneista potilaista sai osittaisen tai täydellisen vasteen hoidolle ja puolet täydellisen vasteen. Niillä potilailla, joilla todettiin täydellinen vaste kolmen kuukauden kohdalla, 72%:lla tauti ei ollut edennyt 24 kuukauden kohdalla. Vasteen keston mediaani kaikilla potilailla (n=101) oli 11,1 kuukautta. Arviointiraportissa aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoa verrattiin toiseen CAR-T soluterapiaan tisagenlekleuseeliin (Kymriah). Osittaisen tai täydellisen hoitovasteen aksikabtageenisiloleuseelille saaneita oli ZUMA-1 tutkimuksessa jonkin verran enemmän kuin JULIET-tutkimuksessa tisagenlekleuseelia saaneilla, mutta erot tutkimusprotokollissa ja -populaatioissa vaikeuttivat vertailua siten, että johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta näiden kahden eri CAR-T valmisteen välillä ei toistaiseksi ole mahdollista tehdä. Huomionarvoista kuitenkin on, että molemmissa CAR-T solututkimuksissa merkittävä osa potilaista sai hoidoille täydellisen vasteen ja osalla potilaista tämä saattaa johtaa taudin pysyvään paranemiseen tai ainakin pidempään elossa oloaikaan. Kahden vuoden seurannassa puolet hoidon aloittaneista potilaista oli elossa. Aiemmin julkistuissa tutkimuksissa kahden vuoden elossaolo-osuus ns. standardihoitoja saaneilla on noin 20% (Locke ym. 2019).

Fimean arviointiraportti perustuu ZUMA-1 tutkimuksen ajankohtaan, jossa kaikkia potilaita oli seurattu vähintään vuosi (mediaani seuranta-aika 15,4 kk). Kokonaiselossaoloajan mediaani ITT-populaatioissa oli tuossa vaiheessa 17,4 kuukautta ja elossaolo-osuus vuoden kohdalla oli 59 %. Myöhemmin julkaistussa kahden vuoden tuloksissa potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 27,1 kuukautta ja nämä tulokset vahvistavat aiempaa löydöstä siitä, että osa potilaista voi saada hoidosta pysyvämmän tai pitkäkestoisen hyödyn (Locke ym. 2019, katkaisupäivä 11.8.2018).

Aksikabtageenisiloleuseelin tutkimusnäyttöön liittyy merkittäviä rajoituksia, joista merkittävämpänä ZUMA-1-tutkimuksen yksihaaraisuus ilman vertailuryhmää. Tutkimustulosten suora vertaaminen muihin hoitovaihtoehtoihin on hyvin epäluotettavaa. ZUMA-1 tutkimuksessa ei sallittu siltahoitoja ennen aksikabtageenisiloleuseeli-infusiota, miltä osin tutkimuksen asetelma on erilainen kuin tisagenlekleuseelilla tehdyssä JULIET-tutkimuksessa.

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, joiden riski on korostunut etenkin hoitoa seuraavien viikkojen aikana. Näiden haittavaikutusten mahdollisuus edellyttää infuusion jälkeisenä varotoimenä tiivistä seurantaa ja pysymistä



STM038:00/2017

hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä useiden viikkojen ajan. Kaikilla potilailla solujen käsittely ei onnistu teknisesti tai sairaus ehtii edetä solujen valmistuksen aikana siten, että hoitoa ei ole enää mahdollista antaa tai se ei ehdi auttamaan potilasta. Hoidon aiheuttamia pidempiaikaisia haittavaikutuksia tai esimerkiksi vaikutuksia potilaiden immunologiseen järjestelmään ei tunneta. Hoidon vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun ei myöskään tiedetä.

Aksikabtagenisiloleuseeli-hoito on erittäin kallista. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisin epävarmuustekijä on hoidollisten vaikutusten mallintaminen. Tutkimusnäyttöä on saatavilla varsin lyhyeltä seuranta-ajalta ja siksi kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Kustannusvaikuttavuusmallin tuloksia tarkasteltaessa on myös huomattava, että mallinnus perustuu oletukseen, jonka mukaan tietty osa hoitoa saaneista potilaista paranee pysyvästi. Lisäksi kustannusvaikuttavuusarvion luotettavuuden kannalta keskeinen vertaileva näyttö hoidon suhteellisesta vaikutuksesta standardihoitoon nähden puuttuu kokonaan. Palkon näkemyksen mukaan hoidon kokonaiskustannuksia arvioidessaan sekä myyntiluvan haltija, että Fimea ovat aliarvioineet hoidon antamiseen ja haittojen hoitoon liittyvät kustannukset. Palkon näkemyksen mukaan on todennäköistä, että hoidon kokonaiskustannukset ovat huomattavasti arvioitua suuremmat.

8. Palkon suosituslause

Aksikabtagenisiloleuseeli (Yescarta) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (WHO 0-1) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLCL:n tai PMBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Hoidolla saavutetut tulokset ovat lupaavia ja osa potilaista saa hoidosta pitkäkestoisen ja pysyvämmän vasteen ja pysyy elossa myös pitkäaikaisessa seurannassa. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta. Hoidon päätutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää ja tutkimusasetelmassa hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni.

Hoitoon liittyy myös merkittävässä määrin vakavia haittavaikutuksia, joiden osalta tarvitaan lisää seurantatietoa. Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa.

Hoidon julkinen listahinta on 327 000 €, minkä lisäksi hoitomuodon käytännön toteuttamisesta ja haittavaikutusten hoidosta aiheutuu merkittävästi muita kustannuksia. Saatavilla olleiden tietojen perusteella on arvioitu, että hoidon ICER olisi noin 69 000 €/QALY. Kun huomioidaan hoidon vaikuttavuudesta saatuun kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus, siitä aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden liian korkeat. Hoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää tämän vuoksi, että hoidon myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.



9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Suosituksen päivittämistarve tullaan arvioimaan, kun CAR-T valmisteista on kertynyt lisää tutkimustietoa ja käytännön kliinistä kokemusta nyt arvioidussa käyttöaiheessa. Suosituksen uudelleenarviointia varten tarvitaan pidemmän seuranta-ajan päivitettyt tiedot nyt arvioidusta tutkimuksesta. Lisäksi tarvitaan vertailevaa tutkimustietoa aksikabtageenisiloleuseelista ja muista hoitovaihtoehdoista. Tarvitaan myös lisää tietoa hoidon kohdentamisesta siitä todennäköisimmin hyötyville ja hoidon toimivuudesta koejärjestelyjen ulkopuolella osana normaalia terveydenhuoltopalvelua. Uusien hoitojen ja hoitomenetelmien mahdollisimman luotettava arviointi jatkossa edellyttää myös, että Suomessa hoidettavien lymfoomapotilaiden hoitotietoja kerätään systemaattisesti. Tiedot mm. potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja lopputuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista tulee kerätä ja raportoida rutiininomaisesti.

Suosituksen valmistelu

Suositus on valmisteltu Palkon lääkejaostossa (toimikausi 24.8.2017–30.6.2020), johon kuuluvat:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto

dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

professori Marja Blom, Helsingin yliopisto

lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen, Ilona Autti-Rämö, Sinikka Sihvo sekä osa-aikaisena sihteerinä LT, syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet;

Joulukuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistioloennokset



STM038:00/2017

13.3.2019 Palkon kokous hyväksyi suositus- ja muistioloennokset julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa
21.3.-10.4.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa
14.5.2019 Palkon neuvosto palautti suositusluonnoksen jaoston valmisteluun
13.6.2019 Lääkejaosto sopi suosituksen työstämisestä
19.8.2019 Lääkejaosto käsitteli uuden suositusluonnoksen
4.9.2019 Palko hyväksyi suositusluonnoksen julkaistavaksi otakantaa-fi-palvelussa
11.9.-1.10.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa
14.10.2019 Lääkejaosto käsitteli saadut kommentit ja myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin
29.10.2019 Palkon neuvosto käsitteli uutta suositusluonnosta, päätettiin odottaa myyntiluvan haltijan toimittamaa materiaalia
18.11.2019 Lääkejaoston käsittely, odotetaan myyntiluvan haltijan toimittamaa materiaalia
12.12.2019 Palko hyväksyi suosituksen

Lähteet

Cheson BD, Pfistner B, ym. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25 (5):579-86.

Locke FL ym. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1), a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 ;20(1):31-42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7. Epub 2018 Dec 2

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V. Yescarta suurisoluisien B-solulymfomien hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-96-0.

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Aksikabtageenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisien+B-solulymfomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618>

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2017. Päivitetty 19.9.2019. <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015;26(5):116–125.



STM038:00/2017

Liite 1. Eräiden muiden maiden suositukset ja arvioinnit aksikabtageenisiloleuseeli-hoidosta.

Englanti & Wales (NICE)	23/1/2019: Voidaan käyttää sopimushinnalla. Tilanne arvioidaan uudestaan 2/2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta559 .
Kanada (CADTH)	15/8/2019: Suositetaan käyttöönotettavaksi sillä ehdolla, että hintaa alennetaan huomattavasti (60-83%). https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma .
Norja (NoMa)	23/9/2019: Ei suositeta käyttöönottoa. https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta . Arviointiraportti valmistunut 18/6/2019: https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta .
Ruotsi (TLV)	6/9/2019: NT-raati (New Therapies Council) Voidaan ottaa käyttöön. https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/rekommendationer.4.728c0e316219da813569b2c.html . 5/11/2018 TLV:n terveystaloustieteellinen arviointi https://tlv.se/lakemedel/liniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2018-11-15-halsoekonomisk-bedomning-av-yescarta-vid-aggressiva-b-cellslymfom.html .
Skotlanti (SMC)	7/10/2019: Voidaan ottaa käyttöön. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-resubmission-smc2189/
Tanska (Medicinrådet)	15/5/2019: Ei suositella käyttöönottoa. https://medicinraadet.dk/nyheder/medicinraadet-anbefaler-ikke-axicabtagene-ciloleucel-yescarta-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom .

Tiivistelmä Palkon suosituksesta

Hyväksytty Palkon kokouksessa 12.12.2019

Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) tai primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoidossa

Aksikabtageenisiloleuseeli-hoito (Yescarta) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCL:n tai PMBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Palko toteaa kyseessä olevan lupaava uusi hoitomuoto. Osa potilaista saa hoidosta pitkäkestoisen ja pysyvemmän vasteen ja pysyy elossa myös pitkäaikaisessa seurannassa. Hoitotulokset vaikuttaisivat olevan parempia aksikabtageenisiloleuseeli-hoidolla kuin mitä muilla aiemmilla hoitovaihtoehdoilla on raportoitu. Merkittävä osa potilaista sai hoitovasteen ja kahden vuoden seurannassa puolet hoidon aloittaneista potilaista oli yhä elossa.

Hoidon vaikuttavuuden arviointi on kuitenkin toistaiseksi vielä puutteellista. Hoidon päätutkimuksessa ei ole mukana vertailuryhmää ja hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni. Hoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia haittavaikutuksia, joiden osalta tarvitaan lisää seurantatietoa. Lisäksi tarvitaan tietoa hoidon toimivuudesta osana normaalia terveydenhuoltopalvelua.

Aksikabtageenisiloleuseeli on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja. Aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon toteuttaminen on vaativaa ja edellyttää tehohoitovalmiutta. Hoitoon liittyy vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia haittavaikutuksia. Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa.

Hoidon kokonaiskustannukset ovat huomattavan korkeat, erityisesti kun huomioidaan hoidon vaikuttavuudesta saatavilla oleva kliinisen näytön merkittävä epävarmuus. Hoidon julkinen listahinta on 327 000 € ja hoidon käyttöönottoon liittyy myös muita terveydenhuoltojärjestelmää kuormittavia kustannuksia. Saatavilla olleiden tietojen perusteella on arvioitu, että hoidon kustannukset laatu-painotettua lisäelinvuotta kohden (ICER) ovat noin 69 000 €. Hoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää, että hoidon myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla noin 40 CAR-T hoitoon soveltuvaa B-solulymfooma (DLBCL ja PMBCL) potilasta vuosittain.

PALKO toimii sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä ja sen tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Lisätietoja terveydenhuollon palveluvalikoimasta voit lukea PALKOn kotisivuilta www.palveluvalikoima.fi.





Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Tisagenlekleuseeli (Kymriah®) uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa

Tisagenlekleuseeli (Kymriah) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (WHO 0-1) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLBCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Hoidolla saavutetut tulokset ovat lupaavia ja osa potilaista saa hoidosta pitkäkestoisen ja pysyvämmän vasteen ja pysyy elossa myös pitkäaikaisessa seurannassa. Käytävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta. Hoidon päätutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää ja tutkimusasetelmassa hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni.

Hoitoon liittyy myös merkittävässä määrin vakavia haittavaikutuksia, joiden osalta tarvitaan lisää seurantatietoa. Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa.

Hoidon julkinen listahinta on 320 000 €, minkä lisäksi hoitomuodon käytännön toteuttamisesta ja haittavaikutusten hoidosta aiheutuu merkittävästi muita kustannuksia. Hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa ei ole voitu arvioida ja kliininen vaikuttavuusnäyttö on epävarmaa. Hoidosta aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden huomattavan korkeat. Hoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää tämän vuoksi, että hoidon myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.



Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
3.	Arvioitava menetelmä	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	1
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjetti-vaikutukset.....	3
7.	Johtopäätökset	4
8.	Palkon suosituslause.....	5
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	6



Lyhenteet

DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma, diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence, United Kingdom
NoMa	Norjan lääkevirasto
QALY	laatupainotettu elinvuosi



1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean joulukuussa 2018 julkaisemaan arviointiraporttiin¹. Muun taustamateriaalin viitteet ja suosituksen valmisteluvaiheet ovat kuvattu suosituksessa.

2. Suosituksen kohderyhmä

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) on Suomessa yleisin non-Hodgkin lymfoomien alatyypeistä. Vuonna 2015 todettiin 590 uutta DLBCL-tapausta. Pienellä osalla potilaista tauti uusiutuu tai ei vastaa annettuihin syöpähoitoihin.

Tämän suosituksen mukainen hoito koskee aikuispotilaita, jotka sairastavat toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a tilanteessa, jossa heitä on aiemmin hoidettu systeemisillä syövän lääkehoidoilla kahdessa tai useammassa linjassa. Tavanomaisilla syövän lääkehoidoilla tällaisten potilaiden ennuste on huono. SHOLAR-1 tutkimuksessa potilaiden elossa oloajan mediaani oli noin 6 kk ja vain viidennes oli elossa 2 vuoden kuluttua lääkehoidon aloituksesta. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 potilasta, jotka soveltuisivat saamaan CAR-T hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Todennäköisesti alkuvaiheessa hoidettavien potilaiden määrä jäisi tätä arviota pienemmäksi ja myös hoitoon soveltuvien potilaiden valintakriteereillä on vaikutusta vuosittain hoidettavien potilaiden lopulliseen määrään.

3. Arvioitava menetelmä

Kymriah-hoidon vaikuttava aine on tisagenlekleuseeli. Kyseessä on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan CD19-antigeeniä ilmentäviä soluja ja tuhoamaan niitä. Suurin osa B-soluista ilmentää CD19-antigeeniä. Hoidon vaikutusmekanismia ja valmistusta on kuvattu yksityiskohtaisemmin Fimean arviointiraportissa (luku 2.1, s. 13-14) ja valmisteyhteenvedossa.

4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksessa nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoidosta (Leppä ym. 2017, päivitetty 19.9.2019) suositellaan relapsin lääkehoidoksi ensisijaisesti platinapohjaista immunokemoterapiaa ja hyvässä vasteessa etenemistä kantasolusiirtoon. Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneessa tai solunsalpaajahoidolle resistentissä taudissa hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1, ei

¹ <https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlekleuseeli+%28Kymriah%29+diffuusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608>

STM038:00/2017

vaikeita tai huonossa hoitotasapainossa olevia perussairauksia) suositellaan hoidoksi CAR-T soluterapiaa. Eurooppalaisen syöpälääkäreiden ESMO järjestön DLBCL:n hoidosta antaman suosituksen (Tilly ym. 2015) mukaan taudin uusiutuessa toista kertaa hoitovaihtoehtoja ovat osallistuminen lääketutkimukseen, tai hyvin pienelle osalle potilaista voidaan harkita allogeenistä kantasolusiirtoa.

Fimean arvioiman tisagenlekleuseeli-hoidon päätutkimus (JULIET) oli yksihaarainen, eikä hoidosta toistaiseksi ole käytettävissä satunnaistettuun tutkimusasetelmaan perustuvaa tietoa. Vertailuhaaran puuttumisen vuoksi tisagenlekleuseeli-hoidon vertaaminen muiden hoitoihin on vaikeaa ja epäluotettavaa. Tulosten konkretisoimiseksi Fimean arviointiraportissa tisagenlekleuseeli-hoitoa päädyttiin vertaamaan standardihoitoon (SCHOLAR-1-tutkimus) ja toiseen CAR-T-hoitoon (aksikabtageenisiloleuseeli, ZUMA-1-tutkimus).

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

Näyttö tisagenlekleuseeli-lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta DLBCL:n hoidossa perustuu ensisijaisesti yhteen faasin 2 yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (C2201, JULIET). Tutkimukseen otettiin mukaan sellaisia uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL sairastavia potilaita, jotka eivät soveltuneet autologiseen kantasolusiirtoon tai joiden tauti oli uusiutunut autologisen kantasolusiirron jälkeen. Näitä potilaita oli aiemmin hoidettu syövän systeemisillä lääkehoidoilla kahdessa tai useammassa linjassa, mikä on tisagenlekleuseelin valmisteyhteenvedon mukainen käyttöaihe DLBCL sairastavilla.

JULIET-tutkimuksen päivitettyyn analyysiin mennessä tutkimukseen oli rekrytoitu 165 potilasta (ITT-analyysi). Heistä 111 sai tisagenlekleuseeli-infuusion (FAS-analyysi). Päivitettyyn tehoanalyysikohorttiin sisältyi 93 potilasta, jotka olivat saaneet infuusion ja joita oli seurattu vähintään kolme kuukautta infuusion jälkeen. Yksityiskohtaisemmin JULIET-tutkimusta ja sen tuloksia on kuvattu Fimean arviointiraportissa (luku 3, s. 16–24) sekä alkuperäisessä julkaisussa (Schuster et al. 2019).

JULIET-tutkimuksen päävastemuuttujana oli hoitovasteen saavuttaminen. Tutkimuksessa infuusion saaneista potilaista (n = 93) 52 % saavutti hoitovasteen (täydellinen tai osittainen vaste, perustuen Luganon 2014 kriteereihin) ja 40 % täydellisen vasteen. Kaikista tutkimukseen osallistuneista potilaista (n = 165) 34 % saavutti hoitovasteen ja täydellisen vasteen 24 %. Puolen vuoden kohdalla vasteisuus (täydellinen tai osittainen vaste) oli infuusion saaneilla 33 % ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla 21 %. Vasteen saaneista potilaista 65 %:lla ja täydellisen vasteen saaneista 79 %:lla tauti ei ollut uusiutunut 12 kk kohdalla.

JULIET-tutkimuksessa potilaille oli sallittua antaa tarvittaessa siltahoitoa stabiloimaan tautia tutkimukseen ottamisen ja tisagenlekleuseeli-infuusion välisenä aikana. Siltahoitoa sai noin 90 % infuusion saaneista potilaista. Yleisimmin käytetyt siltahoidot olivat samoja, usein rituksimabia sisältäviä yhdistelmiä, joita käytetään uusiutuneiden tautien kolmannessa hoitolinjassa.

Kokonaiselossaoloajan mediaani JULIET-tutkimuksen kaikilla mukaan otetuilla potilailla (n = 165) oli 8,2 kk. Elossaolo-osuus kaikilla potilailla 6 kk kohdalla oli 56 % ja 12 kk kohdalla 40 %. Infuusion saaneilla potilailla



STM038:00/2017

(n = 111) mediaanielossaoloaika infuusiosta oli 11,7 kk. Eloosaolo-osuudet näillä potilailla 6 kk ja 12 kk kuluttua infuusiosta olivat 62 % ja 49 %. Mediaanielossaoloaika (tutkimukseen osallistumisesta) ennen taudin etenemistä (PFS) infuusion saaneilla potilailla oli 5,1 kk ja kaikilla tutkimukseen osallistuneilla (ITT) 4,4 kk. Pisimmässä julkaistussa seurannassa (seurannan mediaani 49 kuukautta, n=24) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 22 kuukautta (Chong ym. 2019)

Tisagenlekleuseeli-hoitoon liittyen on raportoitu vakavia ja joissain tapauksissa henkeä uhkaavia (aste 3–4) haittavaikutuksia. Sytokiinioireyhtymä liittyy hoidon vaikutusmekanismiin ja tutkimuksessa sitä todettiin 58 %:lla potilaista, 22 %:lla reaktio oli vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3–4). Neurologisia haittoja ilmaantui 21 %:lle potilaista (12 %:lla vaikea tai henkeä uhkaava) kahdeksan viikon kuluessa infuusiosta. Muita yleisimpiä vaikeita tai henkeä uhkaavia haittoja tutkimuksessa olivat pitkäkestoinen sytopenia (28 vrk) 32 %, infektiot (24 %) ja kuumeinen neutropenia (15 %). Kolme potilasta kuoli taudin etenemiseen kuukauden kuluessa infuusiosta, mutta niiden ei arvioitu olleen suoraan tisagenlekleuseelin aiheuttamia. (tarkemmin Fimean raportin taulukot 6 ja 7).

6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Tisagenlekleuseeli-valmisteen veroton tukkumyyntihinta on 320 000 €. Lääkkeen hinnan lisäksi yhden potilaan hoitoon liittyy noin 12 000 € muita kustannuksia. Nämä kustannukset liittyvät esihoidon, hoidon antamiseen ja seurantaan sekä sytokiinioireyhtymän hoitoon. Hoitovaihtoehtoista aksikabtageenisiloleuseeli-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Suomessa yleisimmin käytettävien solusalpaajayhdistelmien keskimääräiset kustannukset ovat Fimean arvion mukaa noin 15 000 € potilasta kohden.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimean käyttöön kustannusvaikuttavuusanalyysiä ja siksi Fimean arviointiraportissa ei ole arvioitu tisagenlekleuseeli-hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa. Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen NICE:n suosituksessa on raportoitu tisagenlekleuseeli-hoidon ICER:n standardihoitoon verrattuna olevan todennäköisesti välillä 42 991 - 55 403€/QALY. Arvio perustuu salassa pidettävään sopimushintaan, minkä takia NICE:n raportoimia tuloksia ei voi hyödyntää päätöksenteossa Suomessa. Norjan lääkevirasto (NoMa) on raportoinut ICER-arviot standardihoitoon verrattuna valmisteiden listahinnoin. Raportoidut tulokset vaihtelevat 1,4 - 2,4 MNOK/QALY (136 000€ – 236 000€) välillä, riippuen mm. siitä perustuiko hoidon vaikutusten arviointi ITT-populaatioon tai infuusion saaneisiin potilaisiin. NoMa:n näkemyksen mukaan arviot hoidon hyödyistä ovat kuitenkin huomattavan epävarmoja.

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 40 potilasta, jotka voisivat soveltua saamaan CAR-T-hoitoa (tisagenlekleuseelia tai aksikabtageenisiloleuseelia) arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Mikäli 40 potilasta vuosittain saisi CAR-T-hoitoa, vuosittaiset lisäkustannukset yleisimmin käytettyihin solusalpaajayhdistelmiin verrattuna olisivat noin 13 miljoonaa euroa. Budjettivaikutus olisi kuitenkin ensimmäisten vuosien aikana edellä arvioitua pienempi, koska mahdollinen käyttöönotto tapahtuisi asteittain ja osa potilaista voisi saada muita CAR-T-valmisteita meneillään olevien tutkimusten puitteissa.

STM038:00/2017

7. Johtopäätökset

Tisagenlekleuseeli kuuluu uudenlaista toimintamekanismia edustaviin ja yksilöllisesti geneettisesti muokattuihin CAR-T soluterapioihin, joilla on saavutettu alustavasti lupaavia tuloksia aiemmille hoidoille vastaamattomissa pahanlaatuisissa verisairauksissa. Tässä suosituksessa arvioidun tisagenlekleuseeli-hoidon tulokset koskevat toistamiseen uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:a sairastavia potilaita, joiden ennuste on huono, ja joille on olemassa vain rajallisesti muita hoitovaihtoehtoja.

Nyt arvioidussa JULIET-tutkimuksessa noin puolet tisagenlekleuseelia saaneista potilaista saavutti hoidolle osittaisen tai täydellisen hoitovasteen. Tämä on tuloksena parempi kuin mitä tavanomaisilla immunokemoterapiaa sisältävillä syöpälääkehoidoilla on aiemmin saavutettu vastaavassa potilasryhmässä. Fimean arviointiraportissa tisagenlekleuseeli-hoitoa verrattiin myös toiseen CAR-T soluterapiaan aksikabtageenisiloleuseeliin (Yescarta). ZUMA-1 tutkimuksessa aksikabtageenisiloleuseeli-infuusion saaneista potilaista 72 % sai vastetta hoidolle ja täydellisen vasteen sai 51 %. Nämä vasteluvut ZUMA-1 tutkimuksessa olivat jonkin verran suuremmat kuin JULIET tutkimuksessa tisagenlekleuseelia saaneilla, mutta erot tutkimusprotokollissa ja -populaatioissa vaikeuttivat vertailua siten, että johtopäätöksiä todellisen eron olemassaolosta tisagenlekleuseelin ja aksikabtageenisiloleuseelin välillä ei toistaiseksi ole mahdollista tehdä. Huomionarvoista kuitenkin on, että molemmissa CAR-T solututkimuksissa merkittävä osa potilaista sai hoidoille täydellisen vasteen, ja osalla potilaista tämä saattaa johtaa taudin pysyvään paranemiseen.

JULIET-tutkimuksen alustavat tutkimustulokset ovat varsin lupaavia, mutta tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi vielä lyhyt. Julkaisun tiedoissa potilaiden mediaani seuranta-aika infuusiosta oli vain 14 kuukautta. Kaikista tisagenlekleuseelia saaneista potilaista noin puolet oli elossa vuoden kuluttua infuusiosta. Hoidolle vasteen saaneista kahdella kolmasosalla tautimuutokset eivät olleet uusiutuneet vuoden seurannassa ja täydellisen hoitovasteen saaneista potilaista neljä viidestä oli vielä vapaita taudistaan. Päivitettyä analyysiä pidemmän seuranta-ajan (tiedonkeruun katkaisupäivämäärä 1.9.2019) tiedoista ei ole vielä julkaistu, mutta Kymriahin myyntiluvan haltija on toimittanut näistä Palkolle lyhyen yhteenvedon. Tämä vahvistaa aiempaa löydöstä siitä, että osa potilaista voi saada hoidosta pitkäkestoisen hyödyn.

Tisagenlekleuseelin tutkimusnäyttöön liittyy merkittäviä rajoituksia, joista merkittävämpänä JULIET-tutkimuksen yksihaaraisuus ilman vertailuryhmää. Tutkimustulosten suora vertaaminen muihin hoitovaihtoehtoihin on hyvin epäluotettavaa. Lisäksi suurin osa JULIET-tutkimuksen potilaista sai siltahoitona tavanomaisia syövän lääkkeitä ennen tisagenlekleuseelia, eikä näiden hoitojen vaikutus hoitokokonaisuuteen ole tiedossa. Siltahoitoina käytetyt lääkkeiden yhdistelmät ovat samoja, joita käytetään tavanomaisesti hoitovaihtoehtoina uusiutuneissa tai hoitoresistenteissä tilanteissa. Aksikabtageenisiloleuseelin ZUMA-1 tutkimuksessa ei sallittu siltahoitoja.

Noin kolmanneksella JULIET-tutkimukseen osallistuneista potilaista jäi suunniteltu tisagenlekleuseeli-infusio eri syistä toteutumatta. Kaikilla potilailla solujen käsittely ei onnistu teknisesti tai sairaus ehti



STM038:00/2017

edetä siltahoidon ja solujen valmistuksen aikana siten, että hoitoa ei ole enää mahdollista antaa tai se ei ehdi enää auttamaan potilasta. Jatkossa tarvitaan lisää tutkimustietoa tähän hoitoon soveltuvista ja siitä todennäköisesti hyötyvistä potilaista.

Tisagenlekleuseeli-hoidosta seuraa vakavia ja potentiaalisesti hengenvaarallisia haittoja useimmille potilaille. Näiden vakavien haittavaikutusten riski on korostunut hoitoa seuraavien viikkojen aikana ja edellyttää varotoimena tiivistä seuranta sekä pysymistä hoitoa antavan keskuksen läheisyydessä useiden viikkojen ajan. Tisagenlekleuseelilla ja myös muilla CAR-T valmisteilla tehtyjen tutkimusten seuranta-ajat ovat toistaiseksi lyhyitä, eikä hoitojen pitkäaikaishaittoja tai mahdollisia vaikutuksia immunologiseen järjestelmään vielä tunneta. Hoidon vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun ei myöskään tiedetä.

Tisagenlekleuseeli-hoito on erittäin kallista. Lisäksi hoidon klinisiin ja taloudellisiin vaikutuksiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean arviointiraportissa ei voitu arvioida hoidon kustannusvaikuttavuutta koska Suomen myyntiluvan haltija ei toimittanut tekemäänsä kustannusvaikuttavuusanalyysiä tai siihen tarvittavia tietoja Fimeaan. Palkon näkemyksen mukaan hoidon kokonaiskustannuksia arvioidessaan sekä myyntiluvan haltija, että Fimea ovat aliarvioineet hoidon antamiseen ja haittojen hoitoon liittyvät kustannukset. Palkon näkemyksen mukaan on todennäköistä, että hoidon kokonaiskustannukset ovat huomattavasti arvioitua suuremmat.

Liitteeseen 1. on koottu eräiden muiden maiden suosituksia ja arvioiteja tisagenlekleuseeli-hoidosta.

8. Palkon suosituslause

Tisagenlekleuseeli (Kymriah) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (WHO 0-1) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Hoidolla saavutetut tulokset ovat lupaavia ja osa potilaista saa hoidosta pitkäkestoisen ja pysyvämmän vasteen ja pysyy elossa myös pitkäaikaisessa seurannassa. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta. Hoidon päätutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää ja tutkimusasetelmassa hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni.

Hoitoon liittyy myös merkittävässä määrin vakavia haittavaikutuksia, joiden osalta tarvitaan lisää seurantatietoa. Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa.

Hoidon julkinen listahinta on 320 000 €, minkä lisäksi hoitomuodon käytännön toteuttamisesta ja haittavaikutusten hoidosta aiheutuu merkittävästi muita kustannuksia. Hoidon kustannusvaikuttavuutta Suomen olosuhteissa ei ole voitu arvioida ja klininen vaikuttavuusnäyttö on epävarmaa. Hoidosta aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden huomattavan korkeat. Hoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää tämän vuoksi, että hoidon myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

STM038:00/2017

9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Suositus tullaan arvioimaan uudelleen, kun CAR-T valmisteista on kertynyt lisää tutkimustietoa ja käytännön kliinistä kokemusta nyt arvioidussa käyttöaiheessa. Suosituksen uudelleenarviointia varten tarvitaan pidemmän seuranta-ajan päivitettyt tiedot nyt arvioidusta tutkimuksesta. Lisäksi tarvitaan vertailevaa tutkimustietoa tisagenlekleuseelista ja muista hoitovaihtoehdoista. Tarvitaan myös lisää tietoa hoidon kohdentamisesta siitä todennäköisimmin hyötyville. Uusien hoitojen ja hoitomenetelmien mahdollisimman luotettava arviointi jatkossa edellyttää myös, että Suomessa hoidettavien lymfoomapotilaiden hoitotietoja kerätään systemaattisesti. Tiedot potilaiden lukumäärästä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja lopputuloksista sekä muista annetuista syöpähoidoista tulee kerätä ja raportoida rutiininomaisesti.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen, Ilona Autti-Rämö, Sinikka Sihvo sekä osa-aikaisena sihteerinä LT, syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Joulukuu 2018 Fimean arviointiraportin julkaisu



STM038:00/2017

Tammikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen
18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositus- ja muistioloannokset
13.3.2019 Palkon kokous hyväksyi suositus- ja muistioloannokset julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa
21.3.-10.4.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa-palvelussa
14.5.2019 Palkon neuvosto palautti suositusluonnoksen jaoston valmisteluun
13.6.2019 Lääkejaosto sopi suosituksen työstämisestä
19.8.2019 Lääkejaosto käsitteli uuden suositusluonnoksen
4.9.2019 Palko hyväksyi suositusluonnoksen julkaistavaksi otakantaa-fi-palvelussa
11.9.-1.10.2019 Luonnokset kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa
14.10 Lääkejaosto käsitteli saadut kommentit ja muokkasi suositusluonnosta
29.10 Palkon neuvoston kokous päätti jäädä odottamaan pitkäaikaistuloksia
18.11. Lyhyt käsittely lääkejaostossa
12.12. Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

Lähteet

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Tisagenlecleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisten B-solulymfooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17/2018.

Chong EA, Svododa J, Nasta SD, ym. CD-19-directed Car T Cell Therapy (CTL019) for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell and Follicular Lymphomas: Four Year Outcomes. Abstrakti. Lugano 15th International Conference on Malignant Lymphoma 15-19.6.2019.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Technology appraisal guidance [TA567] Published 13 March 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567>.

Norwegian Medicines Agency (NoMa). Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), Single Technology assessment, 11-06-2019. <https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah-indikasjon-ii>.

Schuster SJ ym-. Tisagenlecleusel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1

Suomen lymfoomaryhmä. Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2017. päivitetty 19.9.2019. <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>.

Tilly H ym. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015;26(5):116–125.

STM038:00/2017

Westin JR, Tam CS, ym. Correlative analyses of patient and clinical characteristics associated with efficacy of tisagenlecleusel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients in the JULIET trial. Presented at 61st American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; December 7-10, 2019; Orlando, Florida. Poster 4103. <http://novartis.medicalcongressposters.com/Default.aspx?doc=27d3c>

Liite 1. Eräiden muiden maiden suositukset ja arvioinnit tisagenlecleuseeli-hoidosta.

Englanti & Wales (NICE)	3/2019 Suosittaa sopimushinnalla. Uusi arvio tehdään viimeistään 2/2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta567 .
Kanada (CADTH)	1/2019: Voidaan ottaa käyttöön, jos hinnassa huomattava alennus. https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma-recommendations .
Norja (NoMa)	Ei päätöstä korvattavuudesta. Arviointi valmistunut 11/6/2019. https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah-indikasjon-ii .
Ruotsi (TLV)	24/6/2019: NT raati (New Therapies Council) ei suosita käyttöä. http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/ Arviointi valmistunut 18.6.2018: https://tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=tisagenlecleucel .
Skotlanti (SMC)	11/3/2019: Ei suositella käyttöönotettavaksi. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-full-submission-smc2141/ .
Tanska (Medicinrådet)	20/2/2019: Ei suositella käyttöönotettavaksi. https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser/o-u-anbefalinger/tisagenlecleucel-kymriah-b-celle-lymfom .

Hyväksytty Palkon kokouksessa 12.12.2019

Tisagenlekleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa

Tisagenlekleuseeli (Kymriah) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan hyväkuntoisten (WHO 0-1) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoresistentin DLCL:n hoidossa kahden tai useamman systeemistä syövän lääkehoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Palko toteaa kyseessä olevan lupaava uusi hoitomuoto. Osa potilaista saa hoidosta pitkäkestoisen ja pysyvemmän vasteen. Hoitotulokset vaikuttaisivat olevan parempia tisagenlekleuseelilla kuin mitä muilla aiemmillä hoitovaihtoehdoilla on raportoitu. Merkittävä osa potilaista sai hoitovasteen ja pysyi elossa myös pitkäaikaisessa seurannassa.

Hoidon vaikuttavuuden arviointi on kuitenkin toistaiseksi vielä epävarmaa. Hoidon päätutkimuksessa ei ole mukana vertailuryhmää ja hoidettujen potilaiden määrä on toistaiseksi pieni. Hoitoon liittyy merkittävässä määrin vakavia haittavaikutuksia, joiden osalta tarvitaan lisää seurantatietoa. Lisäksi tarvitaan tietoa hoidon toimivuudesta osana normaalia terveydenhuoltopalvelua.

Tisagenlekleuseeli on CAR-T-soluhoido, jossa potilaan omasta elimistöstä peräisin olevia T-soluja on geneettisesti muokattu tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja. Tisagenlekleuseeli-hoidon toteuttaminen on vaativaa ja edellyttää potilaan seurantaa ja tehohoitovalmiutta. Hoitoon liittyy vakavia haittavaikutuksia. Osalle potilaista kehittyy tehohoitoa vaativa tila. Hoito voidaan toteuttaa vain hoitomenetelmän valmistajan hyväksymissä hoitokeskuksissa.

Hoidon kokonaiskustannukset ovat huomattavan korkeat ja kliiniseen näyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoidon julkinen listahinta on 320 000 € ja hoidon käyttöönottoon liittyy myös muita terveydenhuoltojärjestelmää kuormittavia kustannuksia. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 hoitoon CAR-T hoitoon soveltuvaa potilasta. Lisäkustannukset olisivat noin 13 miljoonaa euroa vuodessa standardihoitoon verrattuna. Hoidon kustannusvaikuttavuutta ei ole arvioitu Suomessa. Hoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää, että hoidon myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

PALKO toimii sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä ja sen tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Lisätietoja terveydenhuollon palveluvalikoimasta voit lukea PALKOn kotisivuilta www.palveluvalikoima.fi.



