

23.9.2021

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 11 /2021 toimikausi 2020-2023

Aika 1.9.2021 klo 10.00-16.00

Paikka Sosiaali- ja terveysministeriö, TEAMs, (nh Innostamo: sihteeristö)

Osallistujat

x Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja

Jäsenet

- Tapani Hämäläinen, varapj
- Minna-Liisa Luoma
- Janne Leinonen, varapj.
x Kaisa Riala
x Sari Raassina
x Vesa Kiviniemi, k. 1, 6-14
x Marja Pöllänen, k. 6-14
x Juha Auvinen
x Miia Turpeinen
x Teppo Heikkilä, k. 1-5
x Heikki Lukkarinen
- Juhani Sand
x Katri Vehviläinen-Julkunen
x Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj
x Ismo Linnosmaa, k. 4-14

Varajäsenet

x Jaska Siikavirta, k. 1-8
- Heli Mattila
x Kirsi Vainiemi, k. 1-5 ja k. 7-13
- Jussi Holmalahti
- Tuula Kock
- Kari Punnonen, k. 1-7
- Nina Lindfors
- Riitta Aejmelaeus
- Juha Korpelainen
- Anu Maksimow
x Niina Koivuviita, k. 1-7
- Sari Mäkinen
- Teuvo Antikainen
x Jarmo J. Koski
- Marina Kinnunen

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteer
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
x Ritva Bly, erityisasiantuntija
x Laura Sandström, asiantuntija
x Leena Alanne, assistentti

Asiantuntijat

- Kari Tikkinen
x Mika Gissler
x Jorma Komulainen
x Maija Miettinen, k. 1-4, 6-14
x Lauri Pelkonen k. 1-5

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (17.6.2021) liite 1

Päätös: Todetaan kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkitään tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

Hyväksyttävät suositukset

2. Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona, Sinikka Sihvo, (liite 2a-b)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitava otakantaa.fi-palvelussa 18.6.- 4.8.2021, jonka kautta suositusluonnosta kommentoi yksi taho. Saadut kommentit eivät vaikuttaneet suosituksen sisältöön. Myyntiluvan haltija ei lähettänyt vastinetta.

Päätös: Hyväksyttiin ehdollisesti myönteinen suositus.

3. Brolusitsumabi kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa, Sinikka Sihvo, (liite 3a)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositus perustuu Fimean laatimaan [yhteenvedoon](#) EunetHTA arvioinnista.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaitiolovelvollisuus.

Suositusluonnos oli otakantaa.fi-palvelussa kommenteilla syksyllä 2020 poissulkevana suosituksena mahdollisten haittavaikutusepäilyjen takia. Europan lääkevirasto EMAn turvallisuuskomitean arvioinnin mukaan (toukokuu 2021) ei ole identifioitu uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä signaaleja ja brolusitsumabin hyöty-haitta suhde on pysynyt muuttumattomana. Tähän ja muuhun

uuteen julkaistuun tutkimustietoon perustuen suositus muutettiin ehdollisesti myönteiseksi. Muotoiltiin kokouksessa suosituksen yhteenvetokappaletta.

Keskusteltiin myös tarpeesta viedä suositusluonnos uudestaan kommentoitavaksi, jos sen suuntaa muutetaan. Todettiin, ettei yleispätevää linjausta ole mielekästä tehdä, vaan tarve uudelle kommentointikierrokselle harkitaan suosituskohteisesti.

Päätös: Hyväksyttiin ehdollisesti myönteinen suositus. Todettiin, että tarve viedä suositus uudestaan kommenteille sen suunnan muututtua arvioidaan tapauskohtaisesti.

4. Serliponaasi alfa seroidilipofuskinoosi CLN2-taudin hoidossa, Sinikka Sihvo, (liite 4a, 4c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaitiolovelvollisuus.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana poissulkevana suosituksena otakantaa.fi-palvelussa 6.5.-2.6.2021. Myyntiluvan haltijan vastineen lisäksi saatiin kolme vastausta otakantaa.fi kautta. Saatujen kommenttien perusteella suositus muutettiin ehdollisesti myönteiseksi. Muotoiltiin kokouksessa suosituksen yhteenvetokappaletta.

Päätös: Hyväksyttiin ehdollisesti myönteinen suositus.

Otakantaa-komentointiin hyväksyttävät suositusluonnokset

5. Onasemnogeeniabeparvovekki (Zolgensma) SMA-taudin hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Palko palautti suositusluonnoksen valmisteluun 17.6. kokouksessaan. Lääkejaosto on sen jälkeen muokannut suositusluonnosta. Kokouksessa ei tehty muutoksia ehdollisesti myönteiseen suositusluonnokseen.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

Muut päätettävät asiat

6. Monikanavarahoituksen purkamista koskevan raportin lausunto, Reima Palonen, (liite 6)

Todettiin Kirsi Vainiemi esteellisiksi osallistumaan asian käsittelyyn. Hän poistui kokouksesta asian käsittelyn ajaksi.

STM on julkaissut kesäkuussa lausunnoille monikanavarahoituksen purkamista koskevan [virkamiesselvityksen](#), joka toimii pohjana alkavalle parlamentaariseen valmistelulle. Lääkejaosto ja puheenjohtajien jaosto ovat kokouksissaan käsitelleet asiaa ja sihteeristö on sen perusteella laatinut luonnoksen Palkon lausunnoksi.

Keskustelussa kiinnitettiin huomiota muun muassa siihen, miten varmistetaan eri alueiden taloudelliset mahdollisuudet vastata palveluista ja etuuksista yhdenmukaisesti. Täsmennettiin tutkimus- ja hoitokorvausten poiston mahdollisia vaikutuksia työvoimaan ja kiinnostukseen vakuutusmalliin. Matkakorvauksissa kiinnitettiin huomiota etä- ja digipalveluiden kehittämiseen.

Sovittiin, että sihteeristö viimeistelee lausunnon Palkon kommenttien pohjalta.

Päätös: Hyväksyttiin lausunto Palkon tekemillä tarkennuksilla.

7. Farmakogeneettisiä testejä koskeva suositus, Reima Palonen

Palko tilasi prof. Mikko Niemeltä farmakogeneettisestä testauksesta esiselvityksen sen arvioimiseksi, onko asiasta perusteltua käynnistää Palkon suosituksen valmistelu. Asiaa käsitelty lääkejaostossa ja pj-jaostossa, joissa todettiin, että asia on laaja, eikä ole ratkaistavissa pelkästään Palkon suosituksella. Tietopohja ei ole tällä hetkellä riittävä suosituksen antamiseen. Etukäteen otettavien testien kohdalla kysymys olisi seulonnasta, jota koskee oma sääntelynsä. Myös tietojärjestelmiä tulisi kehittää, jotta testin antama tieto olisi myöhemmin käytettävissä.

Keskustelussa todettiin, että asia on tärkeä, mutta sen laajuuden ja moniulotteisuuden takia se ei ole ratkaistavissa Palkon suosituksella. Kysymys olisi geenitestauksesta, johon vaikuttavat monet eri lait. Asia tulisi ottaa kansallisesti haltuun, jotta se ei laajene asiantuntijavetoisesti.

Palko päätti lähettää STM:lle näkemyksensä asiasta toimenpiteitä varten. Viestin sanamuoto tuodaan hyväksyttäväksi kokoukseen.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

8. Elo-jaoston jäsenen nimittäminen, Reima Palonen

Tapani Hämäläinen esitetään nimitettäväksi Elo-jaoston jäseneksi 3.6.2021 alkaen jaoston kuluva toimikauden loppuun.

Päätös: Nimitettiin Tapani Hämäläinen Elo-jaoston jäseneksi 3.6.2021-30.6.2023.

Keskusteltavat asiat, tiedoksi

9. Eettinen analyysi Palkon suosituksissa, Ilona Autti-Rämö

Palkon 3. toimikaudella on kokeiltu EunetHTA ydinmallin mukaista eettisen arvioinnin kysymyskehikkoa menetelmäkohtaisten eettisesti merkityksellisten näkökulmien tunnistamiseksi. Eettiset arvioinnit ovat vaihdelleet suppeista laajaan ja strukturoitu malli on koettu hyväksi.

Järjestetään neuvostolle eettiseen arviointiin keskittyvä seminaari, kun läsnäolo kokous mahdollistuu. Seminaarissa pyritään konkretisoimaan eettisen arvioinnin toteutus esimerkkiaiheeseen avulla.

Päätös: Merkitään tiedoksi.

Muut asiat

10. Puheenjohtajien jaosto, Reima Palonen

Kerrottiin lyhyesti muista kuin edellä mainituista puheenjohtajien jaoston käsittelemistä asioista.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

11. Sidonnaisuuksista ilmoittaminen, Reima Palonen

Muistutettiin jäseniä sidonnaisuusilmoituksen päivittämisestä.

12. Aihe-ehdotukset, Ilona Autti-Rämö

Muita kuin lääkkeitä koskevat suositusvalmistelut saataneen päätökseen vuoden loppuun mennessä. Keskusteltiin Palkolle toistaiseksi saapuneista uusista aihe-ehdotuksista. Vuoden 2022

suositusaiheet pyritään päättämään 27.10 kokouksessa, jotta aihekokonaisuudet voidaan tarkentaa sekä tarvittava osaaminen jaostoissa ja sihteeristön resurssit varmistaa suositusvalmistelujen käynnistämiseksi.

Pyydettiin neuvoston jäseniä ja varajäseniä lähettämään 14.9.2021 mennessä mahdollisia uusia aihe-ehdotuksia perusteluineen sihteeristölle sähköisesti.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

13. Ilmoitusasiat

- Syyskauden 2021 kokoukset:
 - 6.10.2021 lääkeseminaari Teams kokouksena klo 9-11.30, neuvoston kokous klo 12-16 (pääpaino kuvantamissuosituksissa)
 - 27.10.2021, klo 10-16
 - 15.12.2021, klo 10-16

14. Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.17.

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujäämsä

Pääsihteeri Ilona-Autti-Rämö

Erityisasiantuntija Reima Palonen

Erityisasiantuntija Sinikka Sihvo

LIITTEET

Liite 1. Palkon kokouksen pöytäkirja 17.6.2021
Liite 2a. Avelumabi suositus
Liite 2b. Avelumabi Otakantaa kommentit
Liite 3a. Brolusitsumabi suositus
Liite 3b. Brolusitsumabi Myyntiluvan haltijan päivitetty vastine (liite ei julkinen, sisältää salassapidettävää tietoa)
Liite 4a. Serliponaasi alfa suositus
Liite 4b. Serliponaasi alfa_ myyntiluvan haltijan vastine (liite ei julkinen, sisältää salassapidettävää tietoa)
Liite 4c. Serliponaasi alfa_ Otakantaa kommentit
Liite 6. Palkon lausunto monikanavarahoituksen purkamista koskevasta virkamiesselvityksestä

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

4.8.2021

VN/8912/2020
STM051:00/2020

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 10 /2021 toimikausi 2020-2023

Aika 17.6.2021 klo 10.00-15.07.

Paikka Sosiaali- ja terveysministeriö, Teams / Nh Pieni, Kirkkokatu 14

Osallistujat

x Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja

Jäsenet

x Tapani Hämäläinen, varapj, k. 1-6
 - Minna-Liisa Luoma
 x Janne Leinonen, varapj., k. 6-15
 - Kaisa Riala
 x Sari Raassina, k. 7-15
 x Vesa Kiviniemi, k. 1, 6, 9-15
 x Marja Pöllänen
 x Juha Auvinen
 - Miia Turpeinen
 x Teppo Heikkilä
 x Heikki Lukkarinen
 - Juhani Sand
 x Katri Vehviläinen-Julkunen, k. 1-5, 7-15
 x Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj
 x Ismo Linnosmaa

Varajäsenet

- Jaska Siikavirta
 x Heli Mattila, k. 1-6
 - Kirsi Vainiemi
 x Jussi Holmalahti
 x Tuula Kock
 - Kari Punnonen
 x Nina Lindfors, k. 3-13
 x Riitta Aejmelaesus
 - Juha Korpelainen
 x Anu Maksimow, k. 1--12
 - Niina Koivuviita
 - Sari Mäkinen
 x Teuvo Antikainen
 x Jarmo J. Koski
 - Marina Kinnunen

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
 x Reima Palonen, erityisasiantuntija
 x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
 x Ritva Bly, erityisasiantuntija
 x Laura Sandström, asiantuntija
 x Leena Alanne, assistentti

Asiantuntijat

- Kari Tikkinen
 x Mika Gissler
 x Jorma Komulainen
 x Maija Miettinen
 - Lauri Pelkonen

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (5.5.2021, liite 1)

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

Hyväksyttävät suositukset

2. Serliponaasi alfa seroidilipofuskiinoinen CLN2-taudin hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaitiolovelvollisuus.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 6.5.-2.6.2021. Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 11.6 ja totesi, että suositusvalmistelua on jatkettava.

Päätös: Suosituksen käsittely siirrettiin syyskuun kokoukseen.

3. Atetsolitsumabi pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa, Sinikka Sihvo, (liitteet 3a-c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaitiolovelvollisuus.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitava otakantaa.fi-palvelussa 6.5-2.6.2021. Myyntiluvan haltijan lisäksi saatiin kaksi kommenttia otakantaa.fi-palvelun kautta. Lääkejaosto käsitteli kommentteja 11.6 kokouksessaan ja esittää suosituksen hyväksymistä.

Päätös: Suositus hyväksyttiin.

4. Durvalumabi pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa, Sinikka Sihvo, (liitteet 4a, 4c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#)

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 6.5.-2.6.2021. Suosituluonnokseen saatiin yksi kommentti otakantaa.fi-palvelun kautta. Myyntiluvan haltija ei lähettänyt vastinetta. Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan ja esittää suosituksen hyväksymistä.

Päätös: Suositus hyväksyttiin.

5. Brolusitsumabi kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaihtolovelvollisuus.

Suositusluonnos on ollut otakantaa.fi kommentteilla syksyllä 2020 poissulkevana suosituksena mahdollisten haittavaikutusepäilyjen takia. Silloin päätettiin odottaa Euroopan lääkevirasto EMAn turvallisuuskomitean arviointia uusimmasta määräaikaisesta turvallisuusraportista. Neuvostolle esiteltiin Euroopan lääkeviraston turvallisuuskomitean (PRAC) raportin keskeiset tulokset ja lääkejaoston tekemät muutokset suosituluonnokseen.

Neuvosto toivoi, että suosituksen yhteenvedon perusteluista täsmennetään vielä.

Päätös: Suositus palautetaan lääkejaostoon jatkovalmisteluun ja tuodaan uudelleen käsittelyyn Palkon seuraavaan kokoukseen.

Otakantaa-komentointiin hyväksyttävät suosituluonnokset

6. Huumeriippuvuuksien hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät, Ilona Autti-Rämö

Miepä jaosto on valmistellut huumeriippuvuuksien hoidon ja kuntoutuksen psykososiaalisia menetelmiä käsittelevän suosituluonnoksen. Muutetaan suosituksen nimi vastaamaan Alkoholi-riippuvuuksia koskevan suosituksen sanoitusta.

Esiteltiin suosituluonnos, joka perustuu valmistelumuistioon, kirjallisuuskatsauksiin sekä erilliseen eettiseen analyysiin.

Valmistelumuistioon päädyttiin lisäämään suomen-säiseen käyttöön liittyvät yläraajojen verenkiertohäiriöt, jotka voivat johtaa yläraajan ääreisosien amputaatioon.

Päätös:

Hyväksyttiin suosituksen nimeksi ”Huumeriippuvuuksien hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät”.

Päätös:

Hyväksyttiin suositusluonnos liitteineen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

7. Zolgensma SMA-taudin hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Neuvostolle esiteltiin Fimean arviointiraporttiin perustuva suositusluonnos. Neuvosto totesi, että suosituksessa tulee huomioida tarkemmin eri hoitotulosten merkitys ja niihin liittyvät eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökulmat. Lisäksi suosituksen otsikossa tulee ensisijaisesti käyttää geneeristä nimeä kaupanimen sijasta.

Päätös: Suositus palautetaan lääkejaostoon jatkovalmisteluun. Heikki Lukkarinen ja Maija Miettinen kutsutaan mukaan seuraavaan lääkejaoston kokoukseen.

8. Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Lääkejaosto esittää suositusluonnoksen julkaisemista kommentoitavaksi.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

Muut päätettävät asiat

9. Käsikirja: Säteilylain 111 §:n tarkoittamien kriteerien valmistelu ja hyväksyminen Palkossa, esimerkkinä keuhko-TT, Ritva Bly, Reima Palonen, (liite 9)

Päätös: Hyväksyttiin prosessi noudatettavaksi säteilylain 111 §:n tarkoittaminen kriteerien valmistelussa ja hyväksymisessä sekä julkaistavaksi Palkon kotisivuilla.

Keskusteltavat asiat, tiedoksi

10. Unettomuus ohjauskäsittely, Laura Sandström

Palkon elintapa ja omahoito –jaostossa on ollut valmisteilla unettomuuden hoito kognitiivisen käyttäytymisterapian menetelmillä perusterveydenhuollossa. Esiteltiin tausta-aineistoksi tulevaa valmistelumistiota, alustavia tuloksia ja käytiin läpi suosituksen valmistelun tilannetta sekä suunniteltua aikataulua.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

11. Suun ulkopuolella tehtävät täytteet - tilannekatsaus, Reima Palonen

Käytiin läpi suosituksen valmistelun tilanne. Suun terveydenhuollon jaosto ja sen pienryhmä on jatkanut artikkeleiden valintaa yhdessä kirjallisuuskatsauksen tuottajan Summaryx Oy:n kanssa. Se saadaan valmiiksi ennen lomakautta, joten katsaus valmistuu elokuussa. Jaosto käsittelee luonnosta elokuun lopussa. Tämän hetken arvion mukaan suosituksen lopullinen hyväksyminen voisi tapahtua joulukuun kokouksessa.

Katsauksen valmistelua ovat hidastaneet näytön kokoamisen ongelmat. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, jotka olisivat koskeneet laajoja, vähintään kolmen pinnan täytteitä, ei juurikaan löydetty. Siksi tarkastelua laajennettiin havainnoiviin tutkimuksiin. Tutkimusotosten koko on usein liian pieni. Pitempiaikaisissa seurannoissa on riski, että materiaalit eivät ole enää käytössä. Vertailuhoidon eli muovipaikkojen kestävyttä on selvitetty jaoston voimin.

Kelan tilastoista ei ole saatavilla tarkkaa tietoa ilmiön eli toistuvien muovipaikkausten laajuudesta. Pyritään hankkimaan tietoa suurten kaupunkien teettämistä seurannoista.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Otakantaa-kommentointiohje, Reima Palonen, (liite 12)

Pj-jaosto ja sihteeristö ovat valmistelleet kommentointiohjeen helpottamaan otakantaa-kommentointia. Esiteltiin ohje ja kommenttina todettiin, että suosituksen perustamista tieteelliseen näyttöön olisi hyvä korostaa ja esittää toive viitteiden lisäämistä kommentteihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Muut asiat

13. Terveysongelman määrittely eräissä tilanteissa, Sirkku Pikkujämsä ja Reima Palonen,

Käytiin alustavaa keskustelua, miten tulisi suhtautua aiheisiin, joissa ei ole todettavissa suoraan sairauteen liittyvää lääketieteellistä tutkimus- tai hoitoindikaatiota. Tällaisista on tullut useampia yhteydenottoja STM:öön ja Palkoon. Asiaan liittyy, miten terveysongelma ja sairaus määritellään ja rajataan ja mitä julkisiin varoin terveydenhuollon keinoin hoidetaan. Lisäksi eettiset seikat ovat merkittäviä. Tarvitaan pelisääntöjä tilanteiden ratkaisuun ja hoitosuosituksen tekijät tulisi ottaa mukaan, koska myös he pohtivat hoidon rajoja. Palkon tehtävä on määrittää julkisen terveydenhuollon sisältöä, mutta myös yksityispuolen toiminta vaikuttaa julkiseen terveydenhuoltoon.

Sovittiin, että puheenjohtajien jaosto mahdollisesti lisäasiantuntemuksella vahvistettuna alkaa syksyllä pohtia asiaa. Joka tapauksessa asiaan liittyy myös Palkoa laajempi ulottuvuus ja asiaan palataan myös tulevaisuudessa tapahtumissa. STM on ottanut vastuun kansallisen priorisointia koskevan tapahtuman järjestämisestä syksyllä 2022.

14. Ilmoitusasiat,

- Syyskauden 2021 kokoukset:
 - 1.9.2021, klo 10-16
 - 6.10. klo aamupäivällä yhteisseminaari Hilan kanssa
 - 6.10.2021, klo 12-16 (pääpaino kuvantamissuosituksissa + huumeriippuvuus - suositus)
 - 27.10.2021, klo 10-16
 - 15.12.2021, klo 10-16
 - seminaari eettisen analyysin toteutuksesta joko loka- tai joulukuun kokouksen yhteydessä tai erillisenä päivänä

15.Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.07.

Puheenjohtaja **Sirkku Pikkujämsä**

Pääsihteeri **Ilona Autti-Rämö**

Erityisasiantuntija **Ritva Bly**

Erityisasiantuntija **Reima Palonen**

Erityisasiantuntija **Sinikka Sihvo**

Asiantuntija **Laura Sandström**

LIITTEET

Liite 1. Palkon kokouksen pöytäkirja 5.5.2021
Liite 3a. Atetsolitsimabi -suositus
Liite 3b. Atetsolitsumabi myyntiluvan haltijan vastine (sisältää luottamuksellista tietoa)
Liite 3c. Atetsolitsumabi Otakantaa kommentit
Liite 4a. Durvalumabi -suositus
Liite 4c. Durvalumabi otakantaa kommentit
Liite 9. Käsikirja: Säteilylain 111 §:n tarkoittamien kriteerien valmistelu ja hyväksyminen Palkossa
Liite 12. Otakantaa-komentointiohje

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

Hyväksytty Palkon kokouksessa 1.9.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa

Avelumabi kuuluu julkiseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpito-hoidossa, kun tauti ei ole edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat riittävästä hinnanalennuksesta.

Palveluvalikoimaneuvoston mukaan avelumabi-hoito pidensi huonoennusteisen potilasryhmän kokonaiselossaoloaika keskimäärin seitsemällä kuukaudella, mutta hoito on kallis.

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	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	5
8	Johtopäätökset.....	5
9	Yhteenveto suosituksesta	6
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	7
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	7
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	8
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	8
14	Viitteet	9

Lyhenteet

HR Hasardisuhde (hazard ratio)

[ICER Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde](#)

LV Luottamusväli

ORR Objekttiivinen vasteosuus (overall response rate)

OS Kokonaisuolosuoloaika (overall survival)

PD-L1 Programmed Death Ligand 1

PFS Eloosaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)

[QALY Laatu painotettu elinvuosi \(quality-adjusted life year\)](#)

Palkon suosituksista

Terveydenhuollon 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 ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

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

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

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

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [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

Avelumabi on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitoon. Suositus perustuu Fimean maaliskuussa 2021 julkaisemaan arviointiraporttiin (Wikman ym. 2021).

2 Terveysongelma

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä. Virtsarakon pahalaatuisista kasvaimista 90 % on uroteelikarsinomia. Noin 25 % rakkosyövistä on todettaessa kasvanut virtsarakon seinämään tai lähettänyt etäpesäkkeitä. Uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista noin 10–15 %:lla todetaan etäpesäkkeitä diagnoosihetkellä.

Vuonna 2018 uusia rakko- ja virtsateiden syöpiä todettiin 1447, joista 1101 todettiin miehillä ja 346 naisilla. Etäpesäkkeisessä taudissa ennuste on yleensä huono: elossaoloajan mediaani on 8–16 kuukautta ensilinjan hoitoa saaneilla potilailla ja 7–9 kuukautta toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla.

3 Arvioitava menetelmä

Avelumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdistuu solun pinnalla olevaan immunomodulatoriseen PD-L1-ligandiproteiiniin. Se on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana ensilinjan ylläpitohoitoon aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma ja joilla tauti ei ole edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Avelumabia käytetään myös merkelinsolukarsinooman ja munuaissolukarsinooman hoidossa.

Avelumabi annostellaan laskimoinfuusiona kahden viikon välein. Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee haittavaikutuksia, jota ei voida hyväksyä. Euroopan lääkevirasto EMA on myöntänyt avelumabille myyntiluvan vuonna 2017.

Käyttöaiheen laajennus avelumabille uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona on myönnetty tammikuussa 2021.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomessa ei ole kansallista hoitosuositusta uroteelikarsinooman hoidosta. Euroopan urologiyhdistys (EAU) sekä Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) ovat päivittäneet hoitosuosituksensa vuonna 2020 (Witjes ym. 2021, Bellmunt ym. 2014/2020 päivitys).

EAU:n suosituksen mukaan ei-etäpesäkkeisen, paikallisesti lihakseen tunkeutuneen uroteelikarsinooman ensisijainen hoito on virtsarakon poisto eli kystektomia. Noin puolella paikallisesti edennyttä uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista tauti uusiutuu kystektomian jälkeen ja uusiutuminen tapahtuu usein epäpesäkkeissä. Taudin uusiutumisen jälkeen ensilinjan hoidoksi suositellaan sisplatiinia. Etäpesäkkeistä tautia sairastaville ensilinjan hoitona suositellaan platinapohjaista solunsalpaajahoitoa sisplatiinia yhdessä gemsitabiinin kanssa. Yli puolelle potilaista sisplatiini ei kuitenkaan sovellu. Näille potilaille suositeltuja ensilinjan hoitoja ovat karboplatiini yhdessä gemsitabiinin kanssa tai vaihtoehtoisesti atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi, jos potilas on PD-L1-positiivinen. ESMO:n hoitosuositukseen on lisätty vuonna 2020 avelumabi-ylläpitohoito platinapohjaista ensilinjan hoitoa saaneille. Ensilinjan hoitoa annetaan 4–6 hoitosykliä, jonka jälkeen potilas saa oireenmukaista hoitoa siihen asti, kunnes tauti etenee.

Avelumabia uroteelikarsinooman hoidossa koskevia arviointeja on käynnissä ainakin Englannissa (NICE), Kanadassa (CADTH) ja Norjassa (Nye Metoder).

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Avelumabin tehoa ja turvallisuutta on uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitoheidossa tutkittu pääosin avoimessa faasin III JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa ([NCT02603432](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02603432)).

Tutkimukseen otettiin mukaan paikallisesti edennyttä tai metastoittavaa uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita, joilla tauti ei edennyt ensilinjan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana. Ensilinjan hoitona potilaat olivat saaneet 4–6 sykliä joko sisplatiinia tai karboplatiinia yhdessä gemsitabiinin kanssa. Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan avelumabia ja oireenmukaista hoitoa (n=350) tai pelkkää oireenmukaista hoitoa (n=350). Oireenmukaisen hoitoon kuuluivat mm. antibiootit, ravintolisät, nesteytys sekä kivun hoito. Lisäksi vertailuryhmän potilaille oli sallittu palliatiivinen paikallinen sädehoito. Potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 32–90). Potilaista 61 % oli täysin toimintakykyisiä tutkimuksen alkaessa (European Cooperative Oncology Group, ECOG -suorituskykyluokka 0, eli täysin aktiivinen asteikolla 0–5).

Tuloksia on raportoitu pääosin ajankohdasta, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 19,6 kuukautta avelumabia ja 19,2 kuukautta oireenmukaista hoitoa saaneilla (data cut-off 21.10.2019). Tuolloin mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli avelumabi-ryhmässä 1,7 kuukautta pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneilla (3,7 vs. 2,0 kuukautta, hasardisuhde (HR) 0,62, 95 % luottamusväli (LV): 0,52; 0,75) ja objektiivisen hoitovasteen oli saavuttanut 9,7 % potilaista avelumabi-ryhmässä (95 % LV: 6,8–13,3) ja 1,4 % potilaista oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (95 % LV: 0,5–3,3). Tulokset eivät välttämättä anna kokonaiskuvaa vasteesta, sillä potilaat olivat lähtötilanteessa satunnaistettu platinapohjaisen solunsalpaajahoidon vastearvion jälkeen.

Kokonaiselossaoloajasta (OS) on tietoa myös päivitetystä analyysissä (data cut-off 19.1.2020). Kokonaiselossaoloaika oli avelumabi-ryhmässä 7,5 kuukautta pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneilla (22,1 vs. 14,6 kuukautta, HR: 0,70, 95 % LV: 0,56; 0,86).

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin kahdella mittarilla: NCCN-FACT FB1SI-18 sekä EQ-5D-5L. Terveysteen liittyvän elämänlaadun tulokset olivat samansuuntaisia avelumabia ja oireenmukaista hoitoa saaneilla. Johtuen avoimesta tutkimusasetelmasta sekä puuttuvien tietojen suuresta osuudesta etenkin FB1SI-18-mittarin osalta ei tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Alaryhmäanalyysien perusteella ei voitu tunnistaa avelumabi-hoidosta erityisesti hyötyviä potilasryhmiä. Avelumabia saaneilla PD-L1-positiivisilla potilailla todettiin kuitenkin pidempi PFS-ajan mediaani kuin oireenmukaista hoitoa saaneilla (5,7 vs. 2,1 kuukautta, HR: 0,56; 95 % LV: 0,43–0,73) ja tulokset olivat hieman paremmat kuin koko tutkimuspopulaatiolla. Tulokset voivat johtua myös sattumasta, koska alaryhmien potilasmäärät olivat pieniä.

Haittatapahtumia ilmaantui enemmän avelumabi-ryhmässä kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Tämä voi osin johtua siitä, että avelumabi-ryhmässä hoidon kesto oli lähes kaksi kertaa pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (25 vs. 13 viikkoa). Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 77 %:lla avelumabia saaneista potilaista. Hoitoon liittyvä haittatapahtuma johti hoidon keskeyttämiseen 9,6 %:lla (n=33) avelumabia saaneista potilaista ja yhden potilaan kuolemaan. Vakavia haittatapahtumia (SAE, serious adverse event) todettiin 28 %:lla avelumabia saaneista ja 20 %:lla vertailuryhmässä. Yleisimmät avelumabi-ryhmässä havaitut vakavat haittatapahtumat olivat virtsatieinfektio (4,7 %), akuutti munuaisvaurio (1,7 %), verivirtsaisuus (1,5 %), infuusion liittyvä reaktio (1,2 %), kipu (1,2 %) ja sepsis (1,2 %). Avelumabin haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin muillakin PD-1/PD-L1-vasta-aineilla.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija toimitti arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin, jossa mm. elossaoloaikaa koskevat tulokset pohjautuvat JAVELIN Bladder 100 -tutkimukseen. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on oikeaa suuruusluokkaa eikä arviointiryhmä kokenut tarvetta Fimean erilliselle analyysille.

Perusanalyysissä avelumabi-hoidon kustannus pohjautuu lääkkeen listahintaan, jolloin kerta-annoksen hinta oli 3 838 euroa. Annostelukustannus mallissa on 298 euroa. Analyysin tulosten mukaan avelumabi-hoidon kustannukset olivat noin 120 000 euroa ja lisäkustannukset 60 000 euroa oireenmukaiseen hoitoon verrattuna. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde ([ICER](#)) avelumabi-ylläpitohoidolla oli 96 000 euroa/ [QALY](#) pelkkään oireenmukaiseen hoitoon verrattuna. Lisäelinvuosia saavutettiin arviolta yksi ja

laatupainotettuja lisäelinvuosia 0,63 enemmän kuin oireenmukaisella hoidolla. Herkkyysanalyysien perusteella erilaiset oletukset elossaoloajasta ennen taudin etenemistä muuttivat avelumabi-hoidon ICER arvoja vain vähän, joten mallin oletuksiin liittyvä epävarmuus oli keskimääräistä vähäisempää. Jos mallin aikahorisonttia muutettiin 10 tai 5 vuoteen perusanalyysissä käytetyn 25 vuoden sijaan, ICER oli tällöin 119 000–171 000 euroa/QALY.

Kustannuksiin vaikuttavat merkittävästi jatkohoidot. Mallissa oletettiin, että avelumabia saaneilla jatkohoidon tarve olisi vähäisempää (69 % vs. 86 %) ja harvempi heistä saisi jatkohoitona kalliimpaa immunoterapiahoitoa (15 % vs. 71 %). Myös immunoterapiahoidon kesto olisi lyhyempi (17 vs. 25 viikkoa). Jatkohoitosten kustannuksiksi perusanalyysissä muodostui avelumabi-hoitoa saaneilla 7 600 euroa ja oireenmukaista hoitoa saaneilla lähes 40 000 euroa.

Avelumabi-hoitoon soveltuvia potilaita on arviolta 67. Tällöin avelumabin lisäkustannukset olisivat vuosittain 2,4–3,9 miljoonaa euroa, jos oletetaan että avelumabi yhdistettynä oireenmukaiseen hoitoon korvaisi täysin nykyisen pelkän oireenmukaisen hoidon.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Levinnyt uroteelikarsinooma on vakava ja huonoennusteinen sairaus, johon ei tunneta parantavaa hoitoa. Avelumabi-hoitoon liittyy lisääntynyt riski haittavaikutuksille. Vakavat haittatapahtumat voivat vaatia sairaalahoitoa. Hoito on palliatiivista, eli hoito pyrkii jarruttamaan taudin etenemistä, mutta se ei paranna sitä. Hoidon ei osoitettu parantaneen potilaiden elämänlaatua.

8 Johtopäätökset

Avelumabi on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitoon. JAVELIN Bladder 100 -tutkimus osoitti avelumabin hyödyn ylläpitohoitona potilailla, joiden tauti ei ole edennyt ensimmäisessä hoitolinjassa

platinapohjaisen hoidon jälkeen. Tulosten mukaan kokonaiselossaoloaika oli avelumabi-ryhmässä 7,5 kuukautta pidempi kuin pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneilla. Myös mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli 1,7 kuukautta pidempi avelumabia saaneilla potilailla verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneisiin.

JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista tunnistaa erityisiä potilasryhmiä, jotka hyötyisivät avelumabi-hoidosta muita enemmän. Elämänlaadussa ei todettu eroja avelumabia ja pelkästään oireenmukaista hoitoa saaneilla potilailla.

Avelumabi-ryhmässä ilmaantui lähes kaikkia haittatapahtumia enemmän kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin neljällä viidestä (77 %). Ero ryhmien välillä voi osin johtua siitä, että avelumabi-ryhmässä hoidon kesto oli lähes kaksi kertaa pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (25 vs. 13 viikkoa). Avelumabin haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin muillakin PD-1/PD-L1-vasta-aineilla.

Avelumabi-ylläpito-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on noin 96 000 euroa/QALY listahinnoin laskettuna ja lisäkustannukset noin 60 000 euroa potilasta kohden, kun sitä verrataan pelkkään oireenmukaiseen hoitoon. Jatkohoitona käytettävien immunoterapiahoitojen hinnat vaikuttavat kustannusvaikuttavuusarvioon.

9 Yhteenveto suosituksesta

Avelumabi kuuluu julkiseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpito-hoidossa, kun tauti ei ole edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat riittävästä hinnanalennuksesta.

Palveluvalikoimaneuvoston mukaan avelumabi-hoito pidensi huonoennusteisen potilasryhmän kokonaiselossaoloaikaa keskimäärin seitsemällä kuukaudella, mutta hoito on kallis.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Lisätietoja avelumabin tehosta ja turvallisuudesta ensilinjan ylläpitohoitona verrattuna pelkkään sispлатiini-gemsitabiini-yhdistelmähoitoon on saatavilla aikaisintaan vuoden 2021 aikana (NCT03324282). Lisäksi hiljattain on julkaistu tuloksia muista uroteelikarsinooman ensilinjan hoitoa koskevista tutkimuksista (IMvigor1390, DANUBE), jotka saattavat vaikuttaa uroteelikarsinooman ensilinjan hoitosuositukseen ja -käytäntöihin.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Puheenjohtaja, lääkintöneuvos Sirkku Pikkujämsä, sosiaali- ja terveysministeriö; Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, apulaisprofessori, Lapin yliopisto; Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto; Jarmo J. Koski, johtajaylilääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim; Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Jaska Siikavirta, johtaja, sosiaali- ja terveysministeriö; Kirsi Vainiemi, ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Sari Raassina, hallintoylilääkäri, Suomen Kuntaliitto; Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Miia Turpeinen, arviointiyylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri; Niina Koivuviita, arviointiyylilääkäri, Turun yliopistollinen keskussairaala.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Maaliskuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu

17.5.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

11.6.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

17.6.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommenteille otakantaa.fi-palveluun

18.6-4.8.2021 suositusluonnos kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa.

16.8.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa

1.9. Palko hyväksyi suosituksen.

14 Viitteet

Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: [ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#). Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8. eUPDATE 16.7.2020

Wikman E, Hyvärinen A, Kiviniemi V. [Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2021, Kuopio

Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. [European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines](#). European Urology. 2021;79(1):82-104.

1.9.2021

1(1)

YHTEENVETO SUOSITUKSEN ” AVELUMABI UROTEELIKARSINOOMAN ENSILINJAN YLLÄPITOHOITONA” OTAKANTAA.FI-PALVELUUN TULLEISTA KOMMENTEISTA

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 17.6.-4.8.2021 välisen ajan. Kommentointimahdollisuudesta tiedotettiin Palkon uutisella, Twitterissä ja sairaanhoitopiireille lähetyllä viestillä. Koska kyseessä oli lääke, myös myyntiluvan haltijalle annettiin mahdollisuus antaa vastine. Suositusta kommentoi yksi potilasjärjestö. Suosituksen hyödyllisyyden arvosanaksi annettiin 5/5.

Kommentin perusteella suositusta pidettiin kannatettavana. Siinä todettiin, että avelumabi on merkittävä lisä hoitovalikoimaan. Tutkimuksessa todettu seitsemän kuukauden pidentynyt elossaoloaikaan on sairauden luonne huomioiden merkittävä ja merkityksellinen aika potilaille ja läheisille. Haittavaikutuksista todettiin, että vaikka niitä oli avelumabi-hoitoa saaneille enemmän kuin vertailuryhmällä, hoidon vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun ei ollut huonompi kuin oireenmukaisella hoidolla.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut vastinetta.

Hyväksytty Palkon kokouksessa 1.9.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Brolusitsumabi kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa

Brolusitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neovaskulaarisen kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat riittävästä hinnanalennuksesta.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan eri VEGF-estäjien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikuttavuudessa, mutta turvallisuusnäkökohdat huomioiden tulee brolusitsumabin käyttö rajata tilanteisiin, joissa muut hoitovaihtoehdot eivät sovellu.

Sisälllys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
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.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta	9
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	10
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	10
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	11
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	11
14	Viitteet	12

Lyhenteet

AMD	Silmänpohjan ikärappeuma (Age-Related Macular Degeneration)
BCVA	Paras korjattu näöntarkkuus (Best Corrected Visual Acuity)
CSFT	Verkkokalvon paksuus (Central SubField Thickness)
SAE	Vakava haittatapahtuma (Serious Adverse Event)
VEGF	Verisuonen endoteelikasvutekijä (Vascular Endothelial Growth Factor)

Palkon suosituksista

Terveydenhuollon 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 ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

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

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

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

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [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

Suositus käsittelee brolusitsumabin käyttöä uudissuonituksen aiheuttaman (neovaskulaarisen) kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa aikuisilla.

Palkon suositus perustuu EUnetHTA-verkoston yhteisarviointiraporttiin (EunetHTA 2020) ja Fimean julkaisemaan yhteenvedoon ja kustannusten arviointiin (Härkönen ym. 2020). Lisäksi suosituksen valmistelussa on käytetty uusimpia turvallisuuteen liittyviä materiaaleja.

2 Terveysongelma

Silmänpohjan ikärappeuma (Age-Related Macular Degeneration, AMD) on yleisin näkövammaisuuden aiheuttaja kehittyneissä maissa. AMD-potilaista noin 10–20 % sairastaa kosteaa tautimuotoa (wet AMD, wAMD), jossa silmän suonikalvosta eli silmämunan seinämän keskikerroksesta syntyy patologisia uudisverisuonia silmän sisimmän kerroksen eli verkkokalvon alle. Uudisverisuonista verkkokalvon sisälle tai sen alle tiheä neste ja veri aiheuttavat verkkokalvon turvotusta, jonka johdosta verkkokalvo paksuntuu. Tällaiset muutokset johtavat näöntarkkuuden heikkenemiseen. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenvedo, Käypä hoito -suositus 2016)

Kosteaa AMD:tä sairastavien potilaiden lukumäärästä ei ole tarkkaa tietoa. Vuoden 2018 lopussa Näkövammarekisteriin oli kirjattuna 7 419 henkilöä AMD-diagnoosilla. Yli 64-vuotiaiden rekisteröidyistä uusista näkövammoista 71 % (n = 1 010 / 1 431) johtui ikärappeumasta (Ojamo 2019). Näkövammarekisterin luvuissa ovat mukana myös kuivan ikärappeuman vuoksi näkövammautuneet ja lisäksi kosteaa AMD:tä sairastaa suuri joukko potilaita, joiden näkökyky on heikentynyt, mutta näkövammaisuuden kriteerit eivät täyty.

3 Arvioitava menetelmä

Brolusitsumabi on verisuonen endoteelikasvutekijä A -reitin (VEGF-A) estäjä, joka on saanut Euroopassa myyntiluvan helmikuussa 2020. Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille.

Brolusitsumabi annostellaan injektiona silmän sisälle lasiaistilaan. Se vähentää epänormaalia uudissuonien muodostusta ja verisuonten läpäisevyyttä. Suositeltu annos on 6 mg brolusitsumabia neljän viikon välein ensimmäisten kolmen annoksen ajan. Tämän jälkeen lääkäri voi muuttaa hoitovälejä yksilöllisesti näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella arvioimansa tautiaktiivisuuden pohjalta. Tautiaktiivisuuden arviointia suositellaan 16 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaille, joilla tauti ei ole aktiivinen, suositellaan hoitoa 12 viikon välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 8 viikon välein.

Brolusitsumabi on hyväksytty käyttöön vuonna 2020 Kanadassa ja vuonna 2021 mm. Ruotsissa ja Isossa-Britanniassa. Tanska ja Norja antoivat vuonna 2020 poissulkevat suositukset.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Kostean AMD:n hoidon kulmakivi on silmän lasiaiseen injektiona annettava VEGF-estäjä. Markkinoilla on pitkään ollut tähän tarkoitukseen kaksi myyntiluvallista lääkevalmistetta, aflibersepti ja ranibitsumabi, joille on lähivuosina tulossa käyttöön biosimilaarit alkuperäisvalmisteiden patenttien umpeutuessa. Bevasitsumabilla ei ole virallista käyttöaihetta silmäsairauksien hoidossa, mutta sitä käytetään monissa maissa sen edullisemman hinnan vuoksi. Bevasitsumabin on todettu olevan yhtä vaikuttava ja turvallinen kuin ranibitsumabi ja aflibersepti (Käypä hoito -suositus 2016). Palko on antanut 10.12.2015 suosituksen, jonka mukaan kostean AMD:n silmänsisäinen hoito bevasitsumabilla kuuluu Suomessa julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan.

Suomessa VEGF-estäjistä käytetään yleisimmin bevasitsumabia kostean AMD:n hoidossa. Afliberseptiä käytetään lähinnä toissijaisena vaihtoehtona. Ranibitsumabia käytetään hyvin vähän. Vuonna 2018 on julkaistu Vältä viisasti -suositus, joka tarkentaa VEGF-estäjän valintaa kostean AMD:n hoidossa (Sipilä ym. 2018). Suosituksessa ranibitsumabia ja afliberseptiä suositellaan vältettävän kostean AMD:n ensisijaisena lääkehoitona korkeiden kustannusten vuoksi.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Fimean yhteenvedossa tutkimusnäyttö brolusitsumabin tehosta ja turvallisuudesta kostean AMD:n hoidossa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun faasin III tutkimukseen (HAWK ja HARRIER), joissa vertailuhoitona oli aflibersepti. Lisänäyttöä on faasin II OSPREY-tutkimuksesta, jossa vertailuhoitona oli myös aflibersepti. EUnetHTA-arvioinnissa on lisäksi raportoitu verkostometa-analyysi, jossa brolusitsumabia verrattiin epäsuorasti ranibitsumabiin. Brolusitsumabia ja bevasitsumabia ei ole verrattu keskenään suorasti eikä epäsuorasti.

Tutkimuksiin otettiin mukaan yli 50-vuotiaita AMD:ta potilaita, joiden silmiin ei ollut aiemmin annosteltu VEGF-estäjiä. Potilaat satunnaistettiin HAWK-tutkimuksessa kolmeen ryhmään brolusitsumabi 3mg n = 360, brolusitsumabi 6mg n = 361, aflibersepti 2mg n = 361 ja HARRIER-tutkimuksessa kahteen ryhmään: brolusitsumabi 6 mg n = 372 ja aflibersepti 2 mg n = 371. Brolusitsumabi ja aflibersepti annosteltiin injektiona silmän lasiaiseen. Kaikissa ryhmissä ensimmäiset kolme injektiota annettiin kuukauden välein. Tämän jälkeen aflibersepti-ryhmässä annostelu jatkui säännöllisinä injektioina 8 viikon välein. Brolusitsumabi-ryhmissä ylläpitohoito annosteltiin joko 8 tai 12 viikon välein, taudin aktiivisuudesta riippuen. Seuranta-aika oli 96 viikkoa. Sokkouttamisen säilyttämiseksi kummassakin tutkimuksessa käytettiin näennäis (sham)-toimenpiteitä, jossa toimenpide suoritettiin injektioruiskulla ilman neulaa.

Tutkimusten asetelmana oli non-inferiority, eli tavoitteena oli osoittaa, ettei brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen ole huonompi kuin afliberseptin. Ensisijaisena tulosmuuttujana HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa oli parhaan korjatun näöntarkkuuden BCVA:n muutos

alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Siinä ei havaittu eroa brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välillä, eikä myöskään alkutilanteen ja viikon 96 välillä. Tutkimuksissa ei havaittu eroa myöskään keskeisen verkkokalvon neurosensorisen osan paksuudessa (CSFTns) brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Keskeisen verkkokalvon kokonaispaksuuden (CSFTtot) muutoksessa sen sijaan havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä viikoilla 16, 48 ja 96. Erot olivat brolusitsumabille suotuisia, eli verkkokalvon ohenemista tapahtui enemmän brolusitsumabi- kuin aflibersepti-ryhmissä.

Hieman yli puolet potilaista (HAWK tutkimuksessa 56 %, HARRIER tutkimuksessa 51 %) pärjäsivät ylläpito- ja hoitovuosien aikana viikolle 48 saakka 12 viikon välein tapahtuvalla brolusitsumabi-annostelulla. Vastaavasti 44 % ja 49 % potilaista joutui jossain vaiheessa ensimmäisen hoitovuoden aikana siirtymään tiheämpään 8 viikon välein tapahtuvaan annosteluun. Päätös annosteluvälisestä perustui taudin aktiivisuuden arviointiin.

Ryhmien väliset erot injektioiden annostelun suhteen olivat pieniä molemmissa tutkimuksissa: HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa injektiomäärien keskiarvot 96 viikon aikana olivat 10,2 ja 10,9 brolusitsumabi-ryhmissä ja 11,3 ja 12,1 aflibersepti-ryhmissä. Potilaiden taustatekijöistä ei tunnistettu ominaisuuksia, jotka olisivat ennustaneet potilaiden mahdollisuuksia ylläpitää pidempää 12 viikon annosteluväliä. Verkkokalvon paksuus (CSFT) oli alaryhmäanalyysien perusteella potentiaalisin erotteleva tekijä. Potilaat, joilla verkkokalvon paksuus oli alkutilanteessa ohuempi (< 400 µm), säilyivät todennäköisemmin 12 viikon annostelussa.

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa ei mitattu yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatua. Näkökykyyn liittyvää elämänlaatua mitattiin NEI VFQ-25 -mittarilla. Pientä elämänlaadun paranemista tapahtui sekä brolusitsumabi- että aflibersepti-ryhmissä, mutta tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA-arviointiryhmälle verkostometatutkimuksen, jossa brolusitsumabi verrattiin afliberseptiin (2 mg) ja ranibitsumabiin (0,5 mg), mutta ei bevasitsumabiin. Verkostometatutkimukseen liittyi useita epävarmuustekijöitä, tulosten

kliinistä merkitystä ei ole mahdollista arvioida. EUnetHTA-arviointiryhmän tekemän kirjallisuuskatsauksen mukaan bevasitsumabin ja afliberseptin tai ranibitsumabin välillä ei havaittu eroja näkökykyyn liittyvissä tulosmuuttujissa.

Bilgicin ym. (2021) 10 kuukauden seurantatutkimuksessa oli hoitotuloksia myös sellaisten 55 potilaan kohdalta, jotka olivat saaneet aikaisemmin aflibersepti- tai ranibitsumabihoitoa. Hoitotulokset brolusitsumabiin siirtymisen jälkeen arvioitiin hyviksi, mutta ne olivat huonompia kuin niiden potilaiden, jotka eivät olleet saaneet aikaisempia VEGF-hoitoja.

Turvallisuus. Vakavat silmään liittyvät haittatapahtumat ([serious adverse events, SAE](#)) olivat HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa harvinaisia. Vähintään yksi silmään liittyvä vakava haitta ilmeni tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä 3,3 %:lla ja 3,5 %:lla ja aflibersepti-ryhmissä 1,4 %:lla ja 1,6 %:lla potilaista. Tavallisimpia silmään liittyviä haittatapahtumia kaikissa hoitoryhmissä olivat sidekalvon verenvuoto ja näkökyvyn heikkeneminen. Brolusitsumabi-ryhmissä ilmeni afliberseptiin verrattuna enemmän silmänsisäistä tulehdusta ja retinavaltimon tukostapahtumia. Silmän sisäisiä tulehduksia ilmeni 1,7 %:lla ja 1,4 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä. Retinavaltimon tukostapahtumia ilmeni 0,3 %:lla ja 0,9 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä.

HAWK- ja HARRIER-tutkimusten turvallisuustuloksia analysoineen riippumattoman arviointikomitean mukaan brolusitsumabiin liittyvä silmän sisäisen tulehduksen ja näkökyvyn heikkenemisen (vähintään 15 kirjaimen menetys) raportoitiin 0,7 % (8/1088) potilaista. Suurin osa (74 %) tulehduksellisista tapahtumista ilmaantui puolen vuoden sisään brolusitsumabi-hoidon aloittamisesta (https://www.brolucizumab.info/sites/brolucizumab_info/files/2020-07/ASRS_SRC_report.pdf).

Brolusitsumabin markkinoille tulon jälkeen brolusitsumabi-hoidosta on julkaistu muutamia pieniä tutkimuksia ja selvityksiä, joista on saatu lisätietoa haitoista, erityisesti silmänsisäistä tulehdusta tulehduksista sekä tukkeutumisista. Lisäksi Witkin ym. (2020)

ovat analysoivat amerikkalaisen silmälääkäriyhdistyksen ASRS:n (American Society of Retinal Specialists) raportoimat 26 brolusitsumabiin liitettyä haittatapausta. Analyysin mukaan 92 % tapauksista liittyi silmän sisäinen tulehdus ja silmien verisuonten tukkeutumista oli nähtävillä 83 % kuvatuista silmistä. Lähes puolessa silmistä visuaalinen näkökyky heikentyi. Enriquezin ym. (2021) tutkimuksessa (n=154) silmänsisäistä inflammaatiota raportoitiin 8.1%:lla, joista lähes puolessa tapauksista tilanne korjautui itsestään. Yhdessä silmässä (0.6%) todettiin retinaalinen vaskuliitti ja vaikea näön heikentyminen.

Toukokuussa 2021 myyntiluvan haltija ilmoitti, että se keskeyttää III faasin MERLIN tutkimuksen (NCT03710564) yhden vuoden jälkeen, jossa verrattiin brolusitsumabia (6 mg) ja afliberseptiä (2 mg) neljän viikon annostelulla. Brolusitsumabiryhmässä riski ≥ 15 kirjaimen näön heikentymiselle mistä tahansa syystä oli 4,8% ja afliberseptiryhmässä 1,7%. Lisäksi brolusitsumabiryhmässä havaittiin enemmän silmänsisäistä inflammaatioita kuin afliberseptiryhmässä (9,3 % vs. 4,5 %). Silmänsisäisen inflammaatio sisälsi mm. verkkokalvon vaskuliitit 0,8 vs. 0% ja verkkokalvon verisuonitukokset 2,0 vs. 0 %. Samalla keskeytettiin RAPTOR and RAVEN tutkimukset, joissa brolusitsumabin annostelu tapahtui myös neljän viikon välein. Näiden tutkimusten osalta on huomioitavaa, että käytetty annostelu ylitti 2-3 kertaaisesti myyntiluvan mukaisen 8-12 viikon annostelun.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Brolusitsumabia on olemassa kahdessa erilaisessa pakkausmuodossa: esitäytetty ruisku (0,165 ml) ja injektiopullo (0,23 ml). Molemmissa vahvuus on 120 mg/ml. Toistaiseksi vain esitäytetty ruisku on Suomessa kaupan, ja sen tukkumyyntihinta oli Fimean arviointiraportin ilmestyessä 853 euroa. Potilaskohtaisten keskimääräisten kustannusten tai vuosikustannusten arvioiminen on vaikeaa, koska VEGF-estäjiä käytetään useiden erilaisten annosteluprotokollien mukaan, jolloin vuosittainen injektioiden määrä vaihtelee suuresti. Fimean yhteenvedossa on arvioitu, että kahden samaa lääkettä saavan potilaan vuosittaisissa lääkekustannuksissa voi olla 2,5-kertainen ero, joka määräytyy taudin aktiivisuuden ja valitun annosteluprotokollan perusteella.

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa viikolle 48 mennessä potilaat saivat HAWK-tutkimuksessa keskimäärin 6,1 brolusitsumabi-injektiota ja HARRIER-tutkimuksessa 6,2. Viikkoon 96 mennessä injektiomäärät olivat vastaavasti 10,2 ja 10,9. Näiden tietojen perusteella laskettuna brolusitsumabin potilaskohtaiset lääkekustannukset tukkumyyntihinnoin ja 90 euron annostelukustannus (HUS Palveluhinnasto 2020) huomioiden olisivat ensimmäisen vuoden (48 viikkoa) ajalta 5800 euroa ja kahden ensimmäisen vuoden (96 viikkoa) ajalta 9950 euroa.

Edullisen hintansa vuoksi bevasitsumabi on Suomessa ensisijainen kostean AMD hoitovaihtoehto (Sipilä ym. 2018). Brolusitsumabin hinnanalennuksen tulisi olla merkittävä, jotta se pärjäisi hintavertailussa bevasitsumabille. Näin ollen on todennäköistä, että brolusitsumabi haastaisi lähinnä afliberseptin asemaa ns. toisen linjan hoitovaihtoehtona, koska brolusitsumabin ja afliberseptin julkiset tukkumyyntihinnat olivat Fimean arviointikoosteen valmistuessa samat. Brolusitsumabi valmisteen hintaa on myyntiluvan haltijan mukaan alennettu toukokuussa 2021. Käyttöaiheen mukaisesti käytettäessä ei ole odotettavissa, että brolusitsumabin käyttöönotto aiheuttaisi merkittävän budjettivaikutuksen aflibersepti-hoitoon verrattuna. Fimean arviointiraportti ei sisällä kustannusvaikuttavuusanalyysiä.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Kostean silmäpohjan ikärappeuma aiheuttaa potilaille huomattavaa haittaa arkielämän tilanteissa ja nykyinen hoito silmän sisäisillä injektioilla vaatii säännöllisiä sairaalakäyntejä. Tämä todettiin myös EUnetHTAn toteuttamassa kyselyssä potilasjärjestöille AMD:n hoidosta. HAWK ja HARRIER tutkimuksissa ei voitu osoittaa, että brolusitsumabi parantaisi elämänlaatua harvemman annostelun kautta.

Tutkimusnäyttöön liittyvä rajoitus on se, ettei brolusitsumabia ole verrattu bevasitsumabiin, joka on off-label asemasta huolimatta käytetyin lääke kostean silmäpohjan ikärappeuman hoidossa.

8 Johtopäätökset

HAWK- ja HARRIER-tutkimusten asetelmana oli 'non-inferiority' eli tavoitteena oli osoittaa, ettei brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen ole huonompi kuin afliberseptin.

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella Palko toteaa, että brolusitsumabin ja afliberseptin hoidollisissa vaikutuksissa kostean AMD:n hoidossa ei ole merkittäviä eroja. HAWK ja HARRIER tutkimuksissa mukaan otetut potilaat eivät olleet saaneet aikaisemmin VEGF-hoitoja. Brolusitsumabin vaikuttavuudesta toisen tai kolmannen linjan lääkkeenä eli silloin, kun muita VEGF- hoitoja on käytetty aikaisemmin, on toistaiseksi vähän tietoa (Bilgic ym. 2021). Brolusitsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa.

Tutkimuksissa hoitoihin liittyvät vakavat silmien haittatapahtumat olivat harvinaisia, mutta brolusitsumabia saaneilla potilailla ilmeni afliberseptillä hoidettuja enemmän silmänsisäistä tulehdusta ja retinavaltimon tukostapahtumia. Brolusitsumabin kliinisessä käytössä on myös raportoitu tapauksia silmän sisäisistä tulehduksista ja niihin liittyvistä verkkokalvon valtimoiden veritulpista ja muista verisuonitulehduksista (Baumal ym. 2020, Witkin ym. 2020, Enriquez ym. 2021, Bilgic 2021). Vakavimmillaan nämä haitat voivat johtaa näkökyvyn nopeaan heikkenemiseen, ja vaikuttaa sitä kautta potilaiden toimintakykyyn sekä itsenäiseen pärjäämiseen. Kuvatuissa tapauksissa potilaat olivat saaneet aikaisemmin vaihtelevan määrän muita VEGF-hoitoja, mikä vaikeuttaa haittojen arviointia. Euroopan lääkeviraston turvallisuusarviointikomitea (PRAC) on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittaman määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (Periodic Safety Update Report, PSUR) toukokuussa 2021. Sen arvion mukaan päivitettyjen turvallisuustietojen perusteella ei ole ilmennyt uutta hälyttävää tietoa brolusitsumabin haittavaikutuksista ja sen hyötyhaitta suhde pysyy muuttumattomana. Haittatapahtumien juurisyiden ja riskitekijöiden tutkimusta tulee jatkaa.

Brolusitsumabista ja käytetyimmistä VEGF-estäjistä, bevasitsumabista, ei ole tehty suoria tai epäsuoria vertailuja. Brolusitsumabin ja ranibitsumabin vaikutuksia on vertailtu vain verkostometat-analyysin perusteella, johon liittyy useita epävarmuustekijöitä. Näiden

lääkeaineiden välillä ei havaittu eroja näkökyvyssä (BCVA-muutos), eikä useimmissa muissa tulostuottajissa.

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että eri VEGF-estäjien (aflibersepti, bevasitsumabi, brolusitsumabi, ranibitsumabi) välillä ei ole vaikuttavuudessa kliinisesti merkittäviä eroja kostean AMD:n hoidossa. Koska brolusitsumabin käyttöön liittyy muihin VEGF-estäjiin verrattuna suurempi riski silmänsisäiseen tulehdukseen ja retinavaltimon tukokseen, ei sitä voi Palkon näkemyksen mukaan suositella ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi, vaan käytettäväksi tilanteissa, joissa muut VEGF-estäjät eivät sovellu.

Selvyyden vuoksi Palko toteaa, että sen 10.12.2015 antama suositus bevasitsumabin kuulumista palveluvalikoimaan on edelleen voimassa.

9 Yhteenveto suosituksesta

Brolusitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neovaskulaarisen kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa, edellyttäen että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat hinnanalennuksesta, jossa huomioidaan lääkkeen vaikuttavuus ja turvallisuus.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan eri VEGF-estäjien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikuttavuudessa, mutta turvallisuusnäkökohdat huomioiden tulee brolusitsumabin käyttö rajata tilanteisiin, joissa muut hoitovaihtoehdot eivät sovellu.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Lisätietoa tarvitaan brolusitsumabi-hoidon turvallisuudesta, haittavaikutusten syntymekanismeista ja riskitekijöistä. Euroopan lääkeviraston myyntilupa-arvion mukaisesti valmisteeseen liittyy lisäseuranta. Tietohaitoista kertyy EU- tietokantaan <http://www.adrreports.eu/fi/search.html>.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektioaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Läketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Puheenjohtaja, lääkintöneuvos Sirkku Pikkujäämsä, sosiaali- ja terveysministeriö; Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, apulaisprofessori, Lapin yliopisto; Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto; Jarmo J. Koski, johtajaylilääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim; Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Jaska Siikavirta, johtaja, sosiaali- ja terveysministeriö; Kirsi Vainiemi, ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Sari Raassina, hallintoylilääkäri, Suomen Kuntaliitto; Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Miia Turpeinen, arviointiyylilääkäri Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri; Niina Koivuviita, arviointiyylilääkäri, Turun yliopistollinen keskussairaala.,

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Toukokuu 2020 EUnetHTA-raportin yhteenvedon ja kustannusten arvioinnin julkaisu

11.6.2020 lääkejaoston alustava käsittely

17.8.2020 suositusluonnoksen käsittely lääkejaostossa

21.9.2020 suosituksen viimeistely lääkejaostossa

25.9.2020 suosituluonnoksen hyväksyminen Palveluvalikoimaneuvostossa vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

28.9.-18.10.2020 suositus kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa

11.6.2021 suosituluonnoksen käsittely lääkejaostossa Euroopan lääkeviraston turvallisuus riskienarviointikomitean (PSUR) raportin jälkeen

17.6.2021 Palko palautti suosituluonnoksen lääkejaoston valmisteluun.

16.8.2021 lääkejaosto muokkasi suositusta

1.9.2021 Palko hyväksyi suosituksen.

14 Viitteet

Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L ym. [Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab](#). *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30371-7.

Bilgic A, Kodjikian L ym. [Real-World Experience with Brolucizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration: The REBA Study](#). *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2758.

Brolusitsumabi. [Valmisteyhteenveto](#) (Beovu®). Julkaistu ensin 18/02/2020.

Enriquez A, Baumal C ym. [Early Experience With Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration](#). *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(4):441-448.

EUNETHTA 2020. EUnetHTA PTJA09. Authoring Team. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with

neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. 124 pages. <https://eunetha.eu/ptja09/>

Härkönen U, Kiviniemi V. [Brolusitsumabi](#). EUnetHTA-raportin yhteenveto ja kustannusten arviointi (julkaistu 5/2020). Arvioitu käyttöaihe: Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille. FIMEA/2019/000969.

Käypä hoito -suositus: [Kostea silmänpohjan ikärappeuma \(AMD\)](#). Julkaistu 11.5.2016.

Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2018. Kirjapaino: Digipaino Kirjaksi.Net Jyväskylä 2019. ISSN 1236-5114.

Sipilä R, Tuulonen A, Kaarniranta K. [VEGF:n estäjähoidon valinta AMD:ssä](#). Vältä viisaasti, 23.1.2018.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositus (2015). [Silmänpohjan kostean ikärappeuman hoito silmänsisäisellä bevasitsumabilla kuuluu Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan.](#)

Witkin AJ, Hahn P, Murray TG ym. [Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolucizumab](#). J Vitreoretin Dis. 2020 July; 4(4): 269–279.

Hyväksytty Palkon kokouksessa 1.9.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa

Serliponaasi alfa kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa mikäli myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

Kliinisen näytön perusteella serliponaasi alfa hidastaa taudin luonnollista kulkua, mutta tutkimustieto vaikutuksen suuruudesta ja kestosta on epävarmaa. Annostelulaitteeseen liittyy merkittäviä riskejä. Palkon näkemyksen mukaan hoito tulee aloittaa mahdollisimman varhain. Palko edellyttää, että hoitavissa yksiköissä on sovittu hoidon aloittamis- ja lopettamiskriteerit sekä käytettävät arviointimenetelmät ennen hoitojen aloittamista. Hoidon jatkamisen edellytykset tulee arvioida säännöllisesti. Hoidon kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla olisivat kohtuuttomat, kun huomioidaan, ettei hoito ole parantava, vaan ainoastaan taudin luonnollista kulkua hidastava ja hoidon odotettuihin terveyshyötyihin liittyy epävarmuutta.

Sisällys

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	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat.....	6
8	Hoidon aloittamisen ja jatkamisen edellytykset.....	6
9	Johtopäätökset.....	7
10	Yhteenvedo suosituksesta.....	9
11	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta.....	10
12	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	10
13	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet.....	11
14	Suosituksen valmistelun vaiheet.....	11
15	Viitteet.....	12
16	Liitteet.....	13

Lyhenteet

CLN2	tyypin 2 neuronaalinen seroidilipofuskiinosis
HR	riskitiheyssuhde, hasardisuhde (hazard ratio)
LV	95 %:n luottamusväli

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [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 suositus koskee serliponaasi alfan käyttöä neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2021 julkaisemaan arviointikoosteeseen (Wikman ym. 2021), jonka Fimea tuotti Palkon pyynnöstä.

2 Terveysongelma

Neuronaalinen seroidilipofuskinoosi on joukko hermokudoksen rappeumaa aiheuttavia eli neurodegeneratiivisia lysosomaalisia kertymä sairauksia, joille on ominaisia tiettyjen aineiden (seroidi, lipofuskiini) kertyminen kudoksiin ja aivojen surkastuminen. Tyypin 2 neuronaalista seroidilipofuskinoosia (CLN2) sairastavilta potilailta puuttuu tripeptidyylipeptidaasi 1 (TPP1) -entsyymi, jota tarvitaan aivojen normaaliin kehittymiseen.

CLN2-tautiin liittyvät ensimmäiset oireet ilmaantuvat toisen ja kolmannen elinvuoden aikana. Niihin kuuluvat kielellisen kehityksen ja psykomotoristen toimintojen hidastuminen. Ensimmäisten oireiden jälkeen taudin eteneminen on hyvin nopeaa. Näöntarkkuus alkaa heikentyä noin neljästä ikävuodesta eteenpäin ja sokeutuminen seuraa kolmen vuoden kuluessa. Myös nielemisvaikeudet ja kivut lisääntyvät. Useimmat yli 6-vuotiaat potilaat ovat vuodepotilaita. CLN2 johtaa hermostosolujen tuhoutumiseen, toimintakyvyn menettämiseen ja kuolemaan yleensä noin 8–12 vuoden iässä.

3 Arvioitava menetelmä

Serliponaasi alfa on ihmisen tripeptidyylipeptidaasi-1:n yhdistelmäproteiinin (rhTPP1) kopio, joka korvaa puuttuvan entsyymin. Serliponaasi alfa on proteolyttinen inaktiivinen proentsyymi (tsymogeeni), joka aktivoituu solujen sisällä olevissa lysosomeissa.

Serliponaasi alfa annostellaan joka toinen viikko infuusiona aivokammioon kirurgisesti asennettavalla annostelulaitteella, joka kulkee kallon ulkopuolelta aivokammioon. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kun potilas hyötyy siitä. Ennen infuusiota potilaalle voidaan antaa kuumetta alentavaa lääkettä ja/tai antihistamiinia haittavaikutusten vähentämiseksi. Infuusio pitää keskeyttää ja/tai infuusionopeutta hidastaa potilailla, joiden kallonsisäisen

paineen hoitava lääkäri arvioi kohoavan infuusion aikana. Kun serliponaasi alfaa sisältävä liuos on annettu, annetaan lyhyempi infuusio huuhteluliuosta, jotta koko lääkeannos etenee aivokammioihin.

Serliponaasi alfa on hyväksytty käyttöön mm. Englannissa, Skotlannissa, Kanadassa ja Saksassa. Näissä maissa lääkkeen lopullinen hinta on neuvoteltu, salainen ja voi sisältää ehtoja. Menetelmää ei ole toistaiseksi arvioitu muissa Pohjoismaissa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

CLN2-tautiin ole tällä hetkellä olemassa parantavaa hoitoa. Serliponaasi alfa on ainoa hyväksytty CLN2-taudin hoitoon tarkoitettu lääke. Muu hoito on oireenmukaista tukihoidoa. Tukihoidossa hoidetaan epileptiakohtauksia, levottomuutta, uniongelmia ja lihasten jäykkyyttä oireenmukaisella lääkehoidolla. Lisäksi toimintakykyä pyritään ylläpitämään puhe-, toiminta- ja fysioterapialla.

CLN2-taudin esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta ei tiedetä tarkasti. Ruotsissa, Norjassa ja Suomessa on arvioitu CLN2-taudin esiintyvyyden olevan noin 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden, ja kansainvälisissä arvioissa noin 0,5 sairastunutta 100 000 elävänä syntyneellä kohden. Suomen perinnöllisyyslääkäriyhdistyksen arvion mukaan uusien tapausten määrä vuosittain olisi Suomessa noin 0,08 CLN2-lastasta vuodessa, eli keskimäärin joka 12 vuosi syntyisi yksi CLN2-potilas, jolla olisi serliponaasi alfa-hoidon tarve.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Serliponaasi alfan turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avoimessa, faasin 1/2 annosmääritystutkimuksessa (190-201, [NCT01907087](#)), jossa potilaat (n=23) saivat serliponaasi alfaa annoksella 30 mg, 100 mg tai 300 mg. Potilaat, jotka saivat 48 viikon ajan serliponaasi alfaa 300 mg annoksella, jatkoivat 190-202-jatkotutkimukseen, jonka oli tarkoitus kestää 240 viikon ajan. Tulosten raportointihetkellä kaikki potilaat olivat saaneet serliponaasi alfaa vähintään 96 viikkoa. Hoidon keston mediaani oli tällöin 116 viikkoa (vaihteluväli 96–145). Päivitettyissä analyyseissä hoidon kesto on 246 viikkoa (vaihteluväli 162–274). Päivitetyn analyysin alustavia tuloksia on esitelty vain kokousabstrakteina.

Potilaiden mediaani-ikä oli neljä vuotta (vaihteluväli 3–8), 62 % (n=15) oli tyttöjä. Potilaiden taudin eteneminen oli määritelty kliinisen CLN2-arviointiasteikon motorisella ja kielellisellä osiolla (CLN2 ML, Liite 1). Kummassakin osiossa voi pisteitä saada 0–3: 0 ilmaisee huonointa mahdollista ja 3 normaalia tilaa. Potilailla tuli olla pistemäärä välillä 3–6 ja vähintään 1 piste sekä motorisella että kielellisellä asteikolla, mutta kahdella potilaalla pisteitä oli tätä vähemmän. Potilaiden keskimääräinen pistemäärä CLN2 ML -arviointiasteikolla oli 3,5. Kahdella potilaalla (9 %) CLN2 ML -pistemäärä oli 6 eli toimintakyky oli karkeasti ottaen normaali, kahdella 5 (9 %) ja seitsemällä (22 %) pistemäärä oli 4. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli samanaikaisesti käytössä useita muita lääkkeitä oireiden hoitoon.

Vertailuryhmä koottiin DEM-CHILD-tietokannasta

<https://cordis.europa.eu/project/id/281234/reporting>, joka sisältää tietoja neuronaalista seroidilipofuskiinosisia sairastavista potilaista Euroopasta. Tarkempaa vertailuja varten tämän luonnollisen historiallisen vertailuryhmän potilaat (n=42) kaltaistettiin CLN2 ML -asteikon pisteiden, iän ja genotyypin mukaan 190-201/202-tutkimuksen potilaiden kanssa. Kaltaistetussa vertailussa oli 17 potilasta kummassakin ryhmässä, mutta näitä tuloksia on esitetty vain rajatusti.

Ensisijaisena lopputulosmuuttujana 190-201/202 tutkimuksissa oli vaste, joka määriteltiin CLN2 ML -asteikon kahden pisteen aleneman puuttumisena 48 viikon ajanjaksoissa mitattuna viikkoon 96 saakka. Keskimäärin kahden pisteen vuosittainen lasku on odotettavissa CLN2-taudin edetessä. Toissijaisia tulosmuuttujia olivat mm. magneettikuvista havaittu hoidon vaikutus aivojen atrofiaan sekä CLN2-tautiin liittyvä elämänlaatu.

Viikon 96 kohdalla 56 %:lla (n=13) potilaista CLN2 ML -pisteet olivat laskeneet, 39 %:lla (n=9) pysyneet samalla tasolla ja yhdellä potilaalla parantuneet pisteellä.

Potilaista 87 % (n=20) saavutti vasteen, eli heillä CLN2 ML -pisteet eivät alentuneet kahdella pisteellä 96 viikon hoidon aikana. Serliponaasi alfaa saaneilla oli pienempi todennäköisyys saada kahden pisteen alenema CLN2 ML -arviointiasteikolla kuin historiallisen vertailuryhmän potilailla (n=42) (HR= hazard ratio, riskiteheyssuhde/hasardisuhde: 0,08, 95 % luottamusväli LV 0,02–0,23), eikä mediaaniaikaa kahden

pisteen alenemiselle CLN2 ML -arviointiasteikolla oltu saavutettu. Vertailuryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli 345 päivää (49 viikkoa).

Kun hoitoajan mediaani oli 116 viikkoa, keskimääräinen CLN2 ML -pisteiden alenema oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,27 (keskihajonta 0,35) ja historiallisessa vertailuryhmässä 2,12 (keskihajonta 0,98).

Kaltaistettujen ryhmien analyysin tulokset olivat hyvin saman suuntaisia: muutosta CLN2 ML -pisteissä todettiin viikon 48 kohdalla serliponaasi alfa ryhmässä -0,2 (keskihajonta 0,67) ja 96 viikon kohdalla -0,50 (0,71), kun vastaavat arvot vertailuryhmässä olivat -1,90 (1,23) ja -2,80 (1,10). Kaikkien neljän osa-alueen kokonaispisteissä (CLN2 total score, pisteet 0–12), joissa on huomioitu motoristen ja kielellisten toimintojen lisäksi vaikutukset näkökykyyn ja kouristeluihin, serliponaasi alfaa saaneiden kaltaistettujen lasten pisteet nousivat keskimäärin 0,40 (hajonta 2,08) pistettä 96 viikon hoidon jälkeen, kun vertailuryhmässä pisteet vähenivät 4,30 (2,26) pisteellä.

Euroopan lääkeviraston arviointiraportin mukaan terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kolmella mittarilla (PedsQL Parent Report for Toddlers, Parent Family Impact, CLN2 disease-based Quality of Life) 48 viikon seurannassa: nousua elämänlaadussa todettiin eri mittareilla 4,3 %, 6 % ja 10,9 % lähtötilanteeseen verrattuna.

Viimeisimmät tulokset ovat ajankohdasta, jolloin keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa (vaihteluväli 162–274). Näitä tuloksia on raportoitu postereina. Tällöin 19 potilasta oli edelleen tutkimuksessa. Kaikkien potilaiden CLN2 ML -pistemäärän alenema oli keskimäärin 0,24 (95 % LV 0,16–0,32) 48 viikon ajanjaksoa kohden. Serliponaasi alfaa saaneiden potilaiden todennäköisyys CLN2 ML -pisteiden alenemiseen oli merkittävästi pienempi kuin historiallisen vertailuryhmän potilailla (HR 0,12, 95 % LV 0,05–0,29).

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla esiintyi jonkinasteinen haittatapahtuma 116 viikon analyysikohdassa. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat kouristelut (96 %), kuume (71 %) ja oksentelu (63 %) ja yliherkkyysoireet (63 %) ja ylähengitysteiden infektio (54 %). Yhtään kuolemaa ei raportoitu, eikä yhdenkään lapsen hoitoa keskeytetty haittatapahtuman takia. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin yhteensä 55, kaikkiaan 20 potilaalla (83 %). Tapahtumista 11 oli hoitoon tai annostelulaitteeseen liittyviä. Puolella

potilaista (n=12) havaittiin 34 laitteeseen liittyvää haittatapahtumaa, joista kolme oli laitteeseen liittyviä 3–4 asteen infektoita. Kahdelta potilaalta piti poistaa laite väliaikaisesti tulehduksen takia. (Schulz ym. 2018)

Lääkkeen vasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) havaittiin seerumissa 79 %:lla potilaista hoitoviikoilla 73–113. Ensimmäiset vasta-aineet havaittiin viikoilla 5–13. Aivo-selkäydinnesteestä havaittiin vasta-aineita 21 %:lla potilaista. Vasta-aineita havaittiin ensimmäisen kerran hoitoviikolla 13. Vasta-aineiden merkitystä ei ole käsitelty hoitoa koskevissa raportoinneissa.

Viimeisimmässä analyysiajankohdassa (jolloin keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa) annostelulaitteeseen liittyviä haittatapahtumia raportoitiin useita, mm. yhdeksän (38 %) kanyyliin liittyvää ongelmaa, seitsemän (29%) annostelulaitteeseen liittyvää infektiota, neljä (17 %) aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuutta ja kolme (13 %) annostelulaitteen toimintahäiriötä.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Serliponaasi alfan suositeltu annos on yli 2-vuotiaille 300 mg joka toinen viikko. Lääkepakkauksen tehdashinta on 19 230 euroa ja se sisältää 300 mg:n annoksen. Kun lääkettä annostellaan kahden viikon välein, eli 26 kertaa vuodessa, yhden potilaan vuosittaiset lääkekustannukset ovat noin 500 000 euroa. Ennen ensimmäistä lääkkeen annostelukertaa potilaalle asennetaan annostelulaite. Tämän hoitokäynnin kustannus on 2 800 euroa. Pelkät annostelukustannukset ovat noin 290 euroa käyntiä kohden, joten ensimmäisen vuoden annosteluun liittyvät kustannukset ovat 10 335 euroa ja jatkovuosilta 7 540 euroa. On kuitenkin huomioitava, että päiväsairaalassa annetun iv-lääkityksen kustannukset ovat yleensä noin 2 000 euroa käynniltä. Lisäksi laitteen vaihdot ja sairaalahoitoa edellyttävät infektiot lisäävät hoitokustannuksia.

Hoidon kokonaiskustannuksiin vaikuttavat sekä hoidettavien potilaiden määrä, että se, kuinka kauan hoitoa jatketaan. Suomessa arviot CLN2-taudin esiintyvyydestä vaihtelevat noin yhdestä 0,6–0,7 miljoonaa ihmistä kohden 0,08 potilaaseen vuodessa, jolloin Suomessa olisi hoitoon soveltuvia potilaita alle yhdestä potilaasta muutamaan potilaaseen.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

CLN2-tauti on etenevä sairaus, joka johtaa kuolemaan lapsuus- tai nuoruusiässä. Serliponaasi alfa on toistaiseksi tämän sairauden ainoa hoito, eikä sitä ole tutkittu vertailuasetelmassa oireenmukaista hoitoa saaviin CLN2-potilaisiin kuin rekisteritiedon avulla. Taudin harvinaisuus ei poista sitä tosiasiaa, että ilman vertailua tehdyt tutkimukset ovat luotettavuudeltaan epävarmoja. Serliponaasi alfa saattaa vaikuttaa yksittäisen potilaan taudinkulkua hidastavasti joillakin toimintakyvyn osa-alueilla, mutta toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että hoito mahdollistaisi lapsen kehittymisen normaalisti. Vaikka hoito pysäyttäisi taudin etenemisen ainakin joksikin aikaa, ero normaaliin kehityskulkuun kasvaisi joka tapauksessa lapsen iän myötä. Toistaiseksi ei tiedetä, miten serliponaasi alfa vaikuttaa laajemmin tautiin liittyviin oireisiin (mm. näkö, kognitio, epilepsia, kivut) koko elämänkaaren aikana, mikä on serliponaasi alfan vaikutus elinennusteeseen ja muuttaako se taudin loppuvaiheen kulkua millään tavoin. Jo diagnoosivaiheessa lapsi tarvitsee epilepsian vuoksi ympärivuorokautista valvontaa ja vuorovaikutteisen kommunikaation sekä motoristen vaikeuksien edetessä päivittäinen avuntarve lisääntyy, kunnes lapsi on täysin autettava. Serliponaasi alfa todennäköisesti estää joidenkin vuosien ajan avun tarpeen lisääntymisen ja ylläpitää kommunikaation sekä motoristen toimintojen edellytyksiä. Ei kuitenkaan ole tietoa siitä, miten hoito vaikuttaa elinennusteeseen tai kuinka pitkään optimaalinen hoitovaste säilyy.

Serliponaasi alfa annetaan sairaalaolosuhteissa kahden viikon välein suoraan aivonestekammioon ja hoito aiheuttaa kaikille lapsilla haittavaikutuksia, joista osa on vakavia. Hoidon antoon liittyy runsaasti teknisiä haasteita ja infektioiden riski on merkittävä. Hoito edellyttääkin huomattavia erikoissairaanhoidon resursseja. Toisaalta, mikäli hoito pystyy ainakin joksikin aikaa pysäyttämään taudin etenemisen, ei taudin luonnollisen kulun mukaista hoidon ja avun tarpeen lisääntymistä tapahdu tai se siirtyy myöhemmäksi.

8 Hoidon aloittamisen ja jatkamisen edellytykset

Keskeinen kysymys on, millainen toimintakyky lapsella tulisi olla, jotta hoidolla olisi mahdollista saavuttaa hänelle itselleen merkittävää terveyshyötyä huomioiden myös lapsen hoitoon liittyvät kokemukset. On myös arvioitava millainen mahdollisesti

saavutettavissa olevan lapsen ja perheen elämänlaadun muutoksen tulisi olla suhteessa taudin luonnolliseen kulkuun. Myös hoidon lopettamisen kriteerit tulee määrittää, jotta hoito olisi eettisesti perusteltua ja laadukasta eikä kokonaisuutena lisäisi kärsimystä ja jotta siihen käytetyt resurssit olisivat hyväksyttävässä suhteessa saavutettavissa olevaan hyötyyn.

Jotta hoidolla voitaisiin taata mahdollisuus lapsen omaan toimintaan ja valintoihin perustuvaan elämään, tulisi Palkon näkemyksen mukaan lapsella olla itsenäisen liikkumisen mahdollisuudet (mikä tarkoittaisi CLN2 ML -asteikolla motorisen toiminnan tasolla vähintään 2/3 – pistemäärää eli kävelee tuetta vähintään 10 askelta) ja että hän pystyy ymmärrettävästi kommunikoimaan (CLN2 kielellisen tason asteikolla vähintään 2/3 pistettä) (liite 1). On huomioitava, että serliponaasi alfa hoito ei vaikuta jo kehittyneisiin aivojen rakenteellisiin muutoksiin ja niiden aiheuttamiin seurauksiin (erityisesti vaikeahoitoinen epilepsia) eikä nykytietämyksen mukaan estä näön menetystä.

Palkon näkemyksen mukaan hoidon tavoite tulee olla taudin etenemisen pysäyttäminen tai sen luonnollisen kulun selkeä hidastaminen, kunnes lapsella ei ole enää itsenäisen liikkumisen ja ymmärrettävän kommunikaation edellytyksiä. Hoidon vaikutuksia tulee arvioida säännöllisesti (vähintään kuuden kuukauden välein) asianmukaisilla mittareilla. Palko edellyttää, että hoitavissa yksiköissä on sovittu hoidon aloittamis- ja lopettamiskriteerit sekä käytettävät arviointimenetelmät ennen hoitojen aloittamista.

9 Johtopäätökset

Tyypin 2 neuronaalinen seroidilipofuskinoosi (CLN2) on etenevä sairaus, joka yleensä johtaa kuolemaan noin 8–12 vuoden iässä. Serliponaasi alfa on tällä hetkellä ainoa hyväksytty hoito CLN2-tautiin. Serliponaasi alfan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu vain avoimessa, faasin 1/2 tutkimuksessa, jossa ei ole vertailuryhmää, minkä johdosta niin vaikuttavuustieto kuin kustannusvaikuttavuuden arviointi on epävarmaa.

Harvinaissairaudesta johtuen potilasmäärä oli tutkimuksessa pieni (n=23). Vertailuja on tehty kansainvälisestä CLN-tautitietokannasta (DEM-CHILD) poimittuihin potilastietoihin. Vaikka potilaita yritettiin kaltaistaa, historiallisen rekisteritietokannan potilaista puuttuu paljon kliinistä tietoa eikä vertailun luotettavuutta voida varmentaa.

Kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista (20/23, 87 %) saavutti asetetun hoitovasteen, eli CLN2 ML -asteikon pisteet eivät alentuneet kahta pistettä analyysiajankohdassa, jossa mediaani hoitoaika oli 116 viikkoa. Tulosta voidaan pitää osoituksena siitä, että hoito hidastaisi taudin etenemistä. CLN2-taudin historiallisessa vertailuryhmässä mediaaniaika kahden pisteen alenemiseen oli noin 49 viikkoa. CLN2-taudin eteneminen näyttäisi hidastuvan serliponaasi alfa -hoidolla sekä 116 viikon, että päivitettyjen 246 viikon analyysiajantulosten mukaan. Käytetty päätulosmittari on hyvin karkea muutoksen mittari. CLN2 ML -arviointiasteikko ei anna kokonaiskuvaa potilaiden tilasta, vaan se mittaa kävelykykyä ja kielellisiä toimintoja (kts. liite 1). Se ei myöskään anna tietoa kaikista vaikutuksista, jotka voivat olla potilaan ja perheen kannalta tärkeitä, kuten kipu, kohtaukset, kognitiokyvyn heikkeneminen ja näkökyvyn heikkeneminen. On myös huomioitava, että lapsen kehitystason ero normaaliin lapseen kasvaa iän myötä, sillä serliponaasi alfa- hoito ei korjaa jo vaurioituneita aivojen soluja eikä täten mahdollista kehityksen normalisoitumista.

Tutkimuksessa mitattiin myös CLN2-asteikon kokonaispisteitä, jotka sisältävät myös näköön ja kouristuksiin liittyvät osiot. Näköön liittyvän osion tuloksia ei ole raportoitu erikseen, joten vaikutuksia näkökykyyn ei voida arvioida. Epilepsia on taudin ensioireita, eikä serliponaasi alfalla voida vaikuttaa epileptisiä kouristuskohtauksia aiheuttaviin, taudin varhaisvaiheen solutason muutoksiin. Verrattuna historiallisiin kontroleihin on myös huomioitava uusien epilepsialääkkeiden paremmat mahdollisuudet vaikuttaa erityisesti vaikeisiin epilepsiamuotoihin. Vaikutuksista elossaoloaikaan ei ole toistaiseksi tietoa. Tuloksia terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksista on raportoitu rajallisesti.

Haittavaikutukset olivat yleisiä mutta hoidettavissa olevia, eikä yhdenkään potilaan hoitoa ole tiettävästi keskeytetty haittatapahtumien vuoksi. Haittojen arviointia vaikeuttaa se, että vertailutietoa ei ole ja osa haitoista, kuten (epileptiset) kouristelut kuuluvat osaksi taudinkuvaa. Vakavista haittatapahtumista yleisimpiä olivat yliherkkyystapahtumat, joita havaittiin lähes joka kolmannella potilaalla. Kouristukset ja epilepsia olivat yleisesti raportoituja haittatapahtumia, mutta niiden ilmaantuvuus näytti vähenevän pidemmällä seuranta-ajalla. Annostelutapaan, jossa aivokammioon asennetaan laite, liittyy vakavia riskejä, jotka tulee huomioida. Infektioita ja laitteen toimintahäiriöitä esiintyi runsaasti,

mitkä aiheuttavat lisäkuormitusta hoidon jo muutenkin haastavaan käytännön toteuttamiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa hoidon aloitusikä oli 2–8 vuotta, eikä alle 2-vuotiaista lapsista ole toistaiseksi saatavilla tietoa. 190-201/202 tutkimuksissa nuorimmat potilaat olivat 3-vuotiaita.

Asiantuntijankemysten mukaan hoito tulisi aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Erityisryhmänä on sairastuneen lapsen nuorempien, vielä oireettomien, sisarusten hoito, joilla on vahvistettu geneettinen diagnoosi.

Toistaiseksi ei pystytä arvioimaan hoidon kestoa. Kyse on kuitenkin pitkäaikaishoidosta, joka voi kestää vuosia. Viimeisimmässä 190-202-tutkimuksen analyysiajan kohdassa hoidon kesto oli 246 viikkoa (4,7 vuotta) ja potilaista suurin osa (82 %, 19/23) jatkoi edelleen hoitoa.

Vuosittaiset hoitokustannukset ovat erittäin korkeat, yli 500 000 euroa potilasta kohden vuodessa. Vaikka potilaita olisi vain yksi, muodostuvat kustannukset erittäin korkeaksi hoidon pitkäaikaisuuden takia. Hoitojen antaminen vaatii myös huomattavia erikoissairaanhoidon resursseja. Lääkevalmiste ei ole tällä hetkellä Suomessa saatavilla, eikä myyntiluvan haltija ole toimittanut kustannusvaikuttavuusmallia valmisteesta. Voidaan kuitenkin olettaa, että valmistetta käytettäessä säästyy jonkin verran muita terveydenhuollon kustannuksia, mm. vähentyneen sairaalahoidon vuoksi. Hoito on suositettu otettavaksi käyttöön mm. Englannissa ja Kanadassa tietyin kriteerein (NICE 2019, CADTH 2019). Kanadassa hoidon aloitukselle ja lopettamiselle on luotu CLN2-arviointiasteikkoon pohjautuvat kriteerit. Lisäksi Kanadassa on arvioitu, että hinnanalennus tulisi olla vähintään 75 % tai 99 %, jotta maksuhalukkuuskynnys 500 000 tai 100 000 Kanadan dollaria/QALY saavutettaisiin.

10 Yhteenveto suosituksesta

Serliponaasi alfa kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neuronaalisen seroidilipofuskinoosi tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa mikäli myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta.

Kliinisen näytön perusteella serliponaasi alfa hidastaa taudin luonnollista kulkua, mutta tutkimustieto vaikutuksen suuruudesta ja kestosta on epävarmaa. Annostelutapaan liittyy merkittäviä riskejä. Palkon näkemyksen mukaan hoito tulee aloittaa mahdollisimman varhain. Palko edellyttää, että hoitavissa yksiköissä on sovittu hoidon aloittamis- ja lopettamiskriteerit sekä käytettävät arviointimenetelmät ennen hoitojen aloittamista. Hoidon jatkamisen edellytykset tulee arvioida säännöllisesti. Hoidon kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla olisivat kohtuuttomat, kun huomioidaan, ettei hoito ole parantava, vaan ainoastaan taudin luonnollista kulkua hidastava ja hoidon odotettuihin terveyshyötyihin liittyy epävarmuutta.

11 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Hoidon pitkäaikaistuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta, mm. vaikutuksista elinaikaan ei tiedetä. Koska hoito tulisi aloittaa taudin aikaisessa vaiheessa, tarvitaan tutkimustietoa erityisesti heti diagnoosiin jälkeen aloitettujen hoitojen vaikutuksista. 190-202-tutkimuksen lisäksi meneillään on viisi muuta tutkimusta. 190-203-tutkimuksessa ([NCT02678689](#), n=14) on mukana myös viisi alle 2-vuotiasta lasta, joilla taudin oireita ei ole vielä ilmaantunut. Tutkimuksen kesto on 144 viikkoa ja sen arvioitu päättymisaika on 4/2022.

Neuronaalisista seroidilipofuskinoosi_(NCL) sairauksista, joista tyypin 2 -tauti on yksi, kerätään tietoa DEM-CHILD tiekantaan ([NCT04613089](#)). Tavoitteena on kerätä 500 potilaan tiedot vuoteen 2050 mennessä.

12 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Vastuualuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektioaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut suosituksen valmisteluun)

Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiyli lääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

13 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Puheenjohtaja, lääkintöneuvos Sirku Pikkujäämsä, sosiaali- ja terveysministeriö; Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, apulaisprofessori, Lapin yliopisto; Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto; Jarmo J. Koski, johtajayli lääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim; Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri; Teppo Heikkilä, hallintoyli lääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Jaska Siikavirta, johtaja, sosiaali- ja terveysministeriö; Kirsi Vainiemi, ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Sari Raassina, hallintoyli lääkäri, Suomen Kuntaliitto; Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Miia Turpeinen, arviointiyli lääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri; Niina Koivuviita, arviointiyli lääkäri, Turun yliopistollinen keskussairaala; Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto.

14 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointikooste valmistui

15.2.2021 Arviointi koosteen esittely lääkejaostossa

15.3.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

19.4.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
5.5.2021 Palkon hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun
kommentoitavaksi
6.5-2.6.2021 suositusluonnos otakantaa.fi—palvelussa kommentoitavana
11.6.2021 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
17.6. 2021 Palko ohjeisti suosituksen valmistelua
16.8.2021 suositusluonnoksen 4. käsittely lääkejaostossa
1.9.2021 Palko hyväksyi suosituksen

15 Viitteet

CADTH. Cerliponase alfa. 2019. <https://cadth.ca/cerliponase-alfa>.

EMA. EPAR [Brineura](#) 2017.

NICE. [Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2](#). 2019.

Schulz A, Ajayi T ym. [Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease](#). N E J Med 2018; 378:1898-907.

Wikman E, Kiviniemi V. [Serliponaasi alfa](#). Arviointikooste (julkaistu 2/2021) Arvioitu käyttöaihe: Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskiinosis tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa. Fimea.

16 Liitteet

Liite 1. Motoristen ja kielellisten alueiden CLN2-arviointiasteikko (CLN2 ML)

Alue	Pisteet	Arviointi
motorinen	3	Karkeasti ottaen normaali käynti. Ei merkittävää ataksiaa, ei patologista kaatuilua.
	2	Itsenäinen kävely, määriteltynä kykyä kävellä ilman tukea 10 askelta. Selvää instabiliteettia, ja voi kaatuilla ajoittain
	1	Tarvitsee ulkopuolista tukea kävelyyh, tai voi vain ryömiä
	0	Ei voi enää kävellä tai ryömiä.
kielellinen	3	Ilmeisen normaali kielenkäyttö. Ymmärrettävä ja karkeasti ottaen normaalilla ikätasolla. Heikkenemistä ei vielä havaittu
	2	Kielenkäyttö on muuttunut tunnistettavasti epänormaaliksi: joitakin ymmärrettäviä sanoja, voi muodostaa lyhyitä lauseita ilmaistakseen käsitteitä, pyyntöjä tai tarpeita. Tämä pistemäärä tarkoittaa taantumista aiemmalta kykytasolta (lapsen yksilölliseltä maksimitasolta).
	1	Tuskin ymmärrettävää. Harvoja ymmärrettäviä sanoja
	0	Ei ymmärrettäviä sanoja tai ääntelyitä.

YHTEENVETO SUOSITUKSEN ” SERLIPONAASI ALFA NEURONAALISEN SEROIDILIPOFUSKINOOSI TYYPPI 2: N (CLN2) HOIDOSSA” OTAKANTAA.FI-PALVELUUN TULLEISTA KOMMENTEISTA

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 6.5-2.6.2021 välisen ajan poissulkeva suosituksena, jonka mukaan menetelmä ei kuulu julkisesti rahoitettavaksi. Kommentointimahdollisuudesta tiedotettiin Palkon uutisella, Twitterissä ja sairaanhoitopiireille lähetyllä viestillä. Koska kyseessä oli lääke, myös myyntiluvan haltijalle annettiin mahdollisuus antaa vastine. Suositusta kommentoi kolme tahoja, jotka edustivat lääkäreiden erikoisalayhdistystä ja erikoisairaanhoidon lääkäreitä. Suosituksen hyödyllisyyden (asteikolla 1-5) yksi vastaajista arvio 1/5, ja kaksi tahoja 3/5.

Terveysongelma -kappaleen kommentoissa tuotiin esille taudin harvinaisuus ja sekä se, että kyseessä on ensimmäinen hoito tähän vaikeaan sairauteen. Lisäksi todettiin, että aivokammioon annettavan Brineura-lääkityksen ei oleteta läpäisevän veri-aivoestettä, minkä vuoksi lääkitys ei vaikuta näkökyvyn säilyttämiseen.

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan -kappaleen kommentoissa arvioitiin väestötietoihin perustuen (gnomAD-tietokanta; https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000166340?dataset=gnomad_r2_1) sairauden incidenssiksi Suomessa noin 0,08 CLN2-lasta vuodessa, eli 12 vuodessa syntyisi noin yksi CLN2-potilas, jolla olisi serliponaasi alfa-hoidon tarve.

Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi kappaleeseen tuotiin esille uusia pieniä tapauselostuksia ja potilassarjoja (Schaeffers ym. 2021, Wibbeler ym. 2021, Espitia Segura ym. 2021, Estublier ym. 2021, Johnson ym. 2020), jotka eivät olleet mukana Fimean arviointikoosteessa sekä kansainvälinen CLN2 diagnostiikka- ja hoitosuositus (Mole ym. 2021), jossa hoitoa suositellaan.

Lisäksi tuotiin esille, että tutkimustulokset selkeästi osoittavat, että serliponaasi alfa muuttaa taudin luonnollista kulkua, mikäli lääke aloitetaan sairauden varhaisessa vaiheessa.

Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat kappaleeseen tulleissa kommentteissa kiinnitettiin huomiota sanoitukseen. Tuotiin esille, että vaikka hoitoprotokolla on hyvin raskas, sen vaihtoehto (etenevän taudin hoidon puute) saattaa olla perheelle vielä raskaampi asia. Siihen, ettei lääke vaikuta taudin luonnollisen kulun suuntaan todettiin, että koska lääke hidastaa taudin etenemistä ja lähitulevaisuudessa diagnoosit tehdään yhä aikaisemmassa vaiheessa (lisääntyneen geenitutkimusten käytön ansiosta), hoidon hyöty voi olla jatkossa isompi kuin nyt. Toisessa kommentissa esitettiin, että tutkimustulosten perusteella serliponaasi alfa muuttaa taudin luonnollista kulkua, mikäli lääke aloitetaan sairauden varhaisessa vaiheessa. Kolmannessa kommentissa kiinnitettiin huomio tehon säilymiseen, kun keskimääräinen hoitoaika oli 246 viikkoa. Tällöin potilaiden CLN2 ML -pisteissä keskimääräinen alenema oli serliponaasi alfaa saaneilla 0,24 kun se aiemmassa analyysissä (medianihoitoaika 116 viikkoa) oli ollut 0.27.

Johtopäätökset kappaleen kommentteissa tuotiin esille, että tutkimusnäyttö ja sen laatu oli esitetty liian negatiivisesti. Vertailua historialliseen kohorttiin pidettiin asianmukaisena. Kaksoissokko-asetelmaa olisi mahdoton toteuttaa. Tuotiin esille, että menetelmä on hyväksytty käyttöön mm. Australiassa, Ranskassa, Belgiassa ja Saksassa.

Yhteenveto kappaleen kommentteissa tuotiin esille, ettei hoidon vaikuttavuutta taudin varhaisvaiheissa aloitettuna voida pitää vähäisenä. Moni maa on päättänyt ottaa lääkkeen palveluvalikoimaan sen korkeasta hinnasta huolimatta. Taudin insidenssi on hyvin matala. Jos lääkitys aloitetaan taudin varhaisessa vaiheessa, voi potilaiden ennuste olla merkittävästi aikaisempaa parempi. Ehdotettiin, että Suomessa hoito otettaisiin käyttöön niin, että hoidon tarvetta kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti huomioiden lähtötilanteen ja seuraten hoidon vaikutuksia huolella. Todettiin, että tilanteissa joissa, joissa CLN2-sairauden diagnoosi on tehty myöhään ja potilaan toimintakyvyn alenema ja löydökset ovat jo vaikeat, on

epätodennäköistä, että hoidosta saataisiin enää merkittävää hyötyä. Toisessa kommentissa myös esitettiin, että hoito tulisi ottaa käyttöön rajatussa potilasjoukossa johon kuului varhaisvaiheen potilaat, joiden CLN2-ML pisteet ovat yli 3. Kanadan CADTH:n laatimia kriteereitä serliponaasi alfa-hoidon lopettamisesta pidettiin hyvinä.

Tuotiin esille, että perheet, joissa on jo CLN2-sairautta sairastava lapsi, ja vanhempien ollessa geenivirheen kantajia taudin uusiutumiskin (25%) ollessa merkittävä, päätynevät perinnöllisyysneuvonnan avulla todennäköisesti perhesuunnitteluun, jotta sairauden uusiutuminen perheessä voitaisiin välttää. Perheitä, joissa isommalla sisaruksella todetaan CLN2-sairaus, voi olla oireettomia nuorempia sisaruksia, joilla on CLN2-sairauden aiheuttava geenivirhe. Näiden lasten mahdollisimman varhainen serliponaasi alfa -hoito voisi parhaimmillaan ehkä estää tai lykätä merkittävästi oireiden ja löydösten kehittymistä. Viitattiin Schaefers ym. 2021 raporttiin sisarusparista, jossa nuoremmalle sisarukselle ei kehittynyt pikkuaivojen atrofiaa 2 vuoden hoidon aikana ja hän pystyi aloittamaan koulun normaaliluokassa.

Palko käsitteli kommentit kokouksessaan 1.9.2021 ja päätyi muuttamaan suosituksen poissulkevasta ehdollisesti myönteiseksi.

13.9.2021

VN/22558/2020

Sosiaali- ja terveysministeriö

Viite: Lausuntopyyntö Lausuntopalvelussa

LAUSUNTO

Sosiaali- ja terveysministeriö on 24.6.2021 julkaissut lausunnoille monikanavarahoituksen purkamista koskevan virkamiesselvityksen.

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palko on käsitellyt asiaa kokouksessaan 1.9.2021 ja päättänyt antaa seuraavan lausunnon.

Palkon päätehtävänä on terveydenhuoltolain nojalla antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitetun terveydenhuollon palveluvalikoimaan tai rajamisesta sen ulkopuolelle. Julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon sisältyy sekä julkisen valtion järjestämä terveydenhuolto, että yksityinen terveydenhuolto, josta saa sairausvakuutuslain mukaisesti korvauksen.

Palko toteaa, että sen toimivaltaan ei kuulu ottaa kantaa terveydenhuollon rahoitukseen, vaan terveydenhuollon sisällön ohjaukseen antamalla yksittäisiä menetelmiä koskevia suosituksia. Tämän vuoksi Palko tarkastelee lausunnossaan, miten selvityksessä esitetyt eri vaihtoehdot vaikuttaisivat terveydenhuollon ohjaukseen jatkossa. Lausunnossa ei oteta yksityiskohtaisesti kantaa siihen, mitkä selvityksen vaihtoehtoista tulisi ottaa jatkovalmistelun pohjaksi, vaan esitetään yleisiä näkemyksiä, jotka Palkon mukaan tulisi huomioida jatkovalmistelussa.

Yleistä

Palko toteaa yleisenä kannanottonaan, että julkisesti rahoitettujen terveystaluiden järjestämisen periaatteet eivät saisi vaihdella sen mukaan, miten toiminta rahoitetaan tai miten sen ohjaus on järjestetty. Tavoitteena tulisi olla, että kaikkia julkiseen terveydenhuoltoon ohjattuja varoja ja muita resursseja käytettäisiin samojen periaatteiden mukaisesti. Vaikka rahoitus jakautuisikin useampaan lähteeseen, ohjauksen tulisi aina olla yksiselitteisesti yhden lainsäädännön ja organisaation alla. Nyt kysymyksessä oleva selvitys koskee vain pientä osuutta terveyden- ja sairaanhoitoon käytettävästä rahamäärästä ja siksi jatkovalmistelussa tulisi huomioida ratkaisujen liitynnät muuhun terveydenhuoltoon ja lainsäädäntötyöhön.

Suomessa on käytössä terveydenhuoltolain mukainen yhtenäinen kansallinen palveluvalikoima, jota sovelletaan Ahvenanmaata lukuun ottamatta koko maassa (terveydenhuoltolaki ei ole voimassa Ahvenanmaalla). Potilaat voivat valinnanvapauden puitteissa käyttää julkisia terveystaluita muuallakin kuin omalla kotialueellaan. Sairausvakuutuslain mukaan korvaukset määräytyvät yhdenmukaisesti koko maassa mukaan lukien Ahvenanmaa. Julkisen terveydenhuollon järjestämisestä puolestaan vastaavat tällä hetkellä itsehallinnolliset kunnat ja jatkossa hyvinvointialueet. Palko katsoo, että jatkovalmistelussa tulee kiinnittää erityistä



huomiota siihen, miten kansallisesti yhdenmukaiset palvelut tai etuudet ja niiden täytäntöönpano varmistettaisiin tilanteessa, jossa niiden järjestäminen tai rahoitus taikka molemmat olisi itsehallinnollisen alueen vastuulla. Kysymys on perustuslain 6 §:n mukaisen yhdenvertaisuuden ja 121 §:n mukaisen itsehallinnon yhteensovittamisesta. Huomiota tulisi kiinnittää myös alueiden taloudellisen aseman ja niiden väestön sairastavuuden eroihin ja niistä seuraavaan eroihin tosiasiallisessa kyvyssä järjestää yhdenmukaiset palvelut tai etuudet.

Yksityisen sairaanhoidon hoito- ja tutkimuskorvaukset

Tällä hetkellä voimassa olevan sairausvakuutuslain 2 luvun 3 §:n 1 momentin 9 kohdan mukaan lain nojalla ei korvata sairaanhoidon kustannuksia, jos kustannukset ovat syntyneet hoidosta, joka ei kuulu terveydenhuoltolain (1326/2010) 7 a §:ssä tarkoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan. Säännös ei estä palveluvalikoiman ulkopuolelle suljetun hoidon antamista Suomessa, kunhan sitä voidaan pitää terveydenhuollon ammattihenkilöjä koskevan lainsäädännön mukaan hyväksyttävänä. Tältä osin toiminnan sisältöä ei ohjata etukäteen, vaan Valvira ja aluehallintovirastot valvovat toimintaa jälkikäteen.

Mikäli yksityisen tutkimuksen ja hoidon korvaukset lopetetaan, yhteiskunnalla ei ole enää keinoa etukäteen säännellä yksityisen toiminnan lääketieteellistä sisältöä, vaan se jäisi valvontaviranomaisten jälkikäteisen valvonnan piiriin. Ylipäänsä valvontaviranomaiset voivat puuttua ainoastaan selvästi potilasturvallisuutta vaarantavaan toimintaan. Palko toteaa, että mikäli yksityisen tutkimuksen ja hoidon korvaukset lakkautettaisiin, julkisella vallalla ei olisi enää käytettävissä tätä keinoa ohjata yksityistä terveyden- ja sairaanhoitoa. Julkisella vallalla ei myöskään olisi tietoa siitä, mitä palveluja (ml. laboratorio- ja röntgentutkimukset, toimenpiteet) yksityisessä terveydenhuollossa toteutetaan, ellei luoda uutta tilastointijärjestelmää. Palko kiinnittää huomiota siihen, että tätä seikkaa ei käsitellä virkamiesselvityksessä. Palveluiden käyttäjien näkökulmasta se, että palvelusta saa sairausvakuutuskorvauksen, voidaan nähdä potilasturvallisuuden takeena.

Yksityisen tutkimuksen ja hoidon korvausten lakkautus johtaisi ajan kuluessa Palkon näemyksen mukaan nykyistä selvemmin kaksien eri terveystalvumarkkinoiden muodostumiseen ja voisi lisätä eri tahojen kiinnostusta vakuutus pohjaiseen malliin. Tällä voisi olla muun ohella vaikutuksia työvoiman siirtyvyyteen erityisesti erikoisaloilla, joilla yksityisen sektorin osuus on nyt suuri (esimerkiksi gynekologia, silmätaudit ja psykiatria). Muutokset voivat vaikuttaa potilasvirtoihin ja julkisten palveluiden järjestämiseen tavalla, joka saattaa heikentää yhdenvertaisuutta yhteiskunnassa. Korvausten poistamisen mahdolliset vaikutukset halukkuuteen rahoittaa hyvinvointivaltion ylläpitoa verojen kautta on myös syytä arvioida.

Palko kiinnittää huomiota siihen, että suun terveydenhuollon osalta korvauksen osuus palkkiosta on suurempi kuin muilla lääketieteen aloilla. Korvauksen poistamisen vaikutukset todennäköisesti olisivat siksi suun terveydenhuollon kohdalla suuremmat.

Matkakorvaukset

Palko toteaa, että matkakorvauksia ei voida tarkastella irrallaan tutkimuksen ja hoidon korvattavuudesta. Matkakorvauksen määrä voi tällä hetkellä olla paljon suurempi kuin itse tutkimus- ja hoitokorvauksen määrä, joten matkakorvauksen määrä tai sen poistuminen voi vaikuttaa hoitoon yksityisvastaanotolle hakeutumiseen erityisesti harvaan asutuilla seuduilla



paljon enemmän kuin itse tutkimus- ja hoitokorvaus. Myös julkisen terveydenhuollon palvelujen käytön kohdalla matkakorvauksen merkitys voi olla huomattava. Korvauksissa on syytä huomioida etä- ja digipalveluiden kehittyminen. Toisaalta Palko toteaa, ettei ole perusteltua korvata matkoja sellaiseen tutkimukseen tai hoitoon, mikä on suljettu palveluvalikoiman ulkopuolelle.

Palko kiinnittää huomiota siihen, että selvityksessä ei ole arvioitu eri vaihtoehtojen vaikutuksia terveydenhuollon tosiasialliseen toteutumiseen, vaan on rajoitettu taloudellisten vaikutusten arviointiin.

Kuntoutus

Kuntoutuksen osalta Palko toteaa, että nykyjärjestelmässä rahoitus ja järjestämien on jakautunut erittäin monelle taholle. Lähtökohtana jaolle ovat Palkon käsityksen mukaan olleet ensisijaisesti rahoitukseen liittyvät näkökohdat, eikä kuntoutuksen lääketieteelliseen sisältöön liittyvät seikat. Eri rahoituskanavissa sovelletaan osin eri myöntämisperiaatteita, minkä johdosta kuntoutus ei toteudu yhdenvertaisesti ja tästä voi seurata perusteettomia eroja kuntoutuksen järjestymisessä riippuen esimerkiksi henkilön siirtyessä ikäryhmästä toiseen tai siirtyessä työmarkkinoille tai niiltä pois.

Kuntoutuksen kokonaisuuden ohjaamisen ja yhdenvertaisuuden näkökulmasta olisi perusteltua, että se järjestettäisiin ja rahoitettaisiin yhdenmukaisesti muu terveyden- ja sairaanhoidon kanssa ja että myöntämisen kriteerit olisivat yhdenmukaiset.

Lääkekorvaukset

Palko toteaa, että nykyinen lääkevalmisteen lääkemuotoon ja annostelutapaan perustuva jako avo- ja sairaalalääkkeisiin, ei ole enää lääketieteellinen kehitys huomioiden toimiva ja se on myös perustuslain takaaman yhdenvertaisuuden näkökulmasta ongelmallinen. Tiukka jako avo- ja sairaalalääkkeisiin ei ole toimiva tilanteessa, jossa hoitokokonaisuuden muodostuvat entistä enemmän näiden lääkkeiden yhdistelmistä tai lääkehoidon ja muun terveydenhuollon menetelmän yhdistelmästä. Tämä huomioiden Palko katsoo, että lääkehoitojen ja muiden menetelmien ohjauksen tulisi niiden järjestämis- ja rahoitustavasta riippumatta olla yhdenmukainen. Palko toteaa myös, että nykytila, jossa avohoidossa käytettävällä lääkityksellä ei ole järjestämisvastuullista tahoja, ei ole kestävä ottaen huomioon näiden lääkkeiden taloudellinen merkitys ja asema terveydenhuollon kokonaisuudessa. Nykytila mahdollistaa osaoptimoinnin, jossa kustannuksia pyritään siirtämään muun tahon vastuulle.

Mikäli lääkekorvausten osalta valittaisiin malli B tai C, tulisi ennen muutosten voimaan tuloa uudistaa kansallisen tason terveydenhuollon sisällön ohjausta koskevat periaatteet. Palko viittaa tässä erityisesti toimivien terveydenhuollon priorisointia koskevien säännösten saamiseen lainsäädäntöön, jota koskeva pohjatyö on jo alkanut STM:ssä.

Uudistusten aikataulussa on huomioitava myös terveydenhuollon menetelmien arviointia koskeva EU-asetus, jonka sisällöstä on jo päästy sovintoon ja joka hyväksytään lopullisesti todennäköisesti vuoden 2021 aikana. Asetuksen voimaantulon jälkeen alkaa kolmen vuoden siirtymäaika, jonka kuluessa kansallinen lainsäädäntö tulee yhteen sovittua asetukseen.



Palko toteaa, että hyvinvointialueiden taloudelliset resurssit sekä valmius lääkehoidon tietojohdantamiseen ja ohjaukseen vaihtelevat. Erojen tasoittamiseksi tarvitaan kansallista tukea ja tietotuotantoa.

Puheenjohtaja

Sirkku Pikkujämsä

Eritysasiantuntija

Reima Palonen

