



14.11.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuuhio

OBINUTUTSUMABI-LÄÄKE FOLLIKULAARISEN LYMFoomAN ENSILINJAN HOIDOSSA



Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu	1
2.1.	Aiheen rajaus	1
3.	Terveysongelman vakavuus	2
4.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	2
4.1.	Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.	2
4.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset.....	2
4.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset.....	3
5.	Intervention sisällöstä.....	3
6.	Vaihtoehdot interventiolle.....	4
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	4
8.	Intervention vaikuttavuus	5
9.	Intervention turvallisuus	7
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset	9
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus	9
12.	Eettinen tarkastelu	10
13.	Poikkeaminen palveluvalikoimasta.....	11
14.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11
15.	Johtopäätökset	11
15.1.	Johtopäätös edellä todetun perusteella.....	13
Liite 1.	Suosituksen valmistelun vaiheet.....	14
Liite 2.	Lähteet	14

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Obinututsumabi on sairaalassa käytettävä lääke, jolla on kolme eri käyttöaihetta: sitä voidaan käyttää tietyin kriteerein kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon tai follikulaarisen lymfooman toisen linjan hoitoon. Tämä suositus koskee viimeisintä (v. 2017) käyttöaiheen laajennusta eli obinututsumabin käyttöä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Obinututsumabin kuulumisesta terveydenhuollon palveluvalikoimaan tässä käyttöaiheessa ei ole annettu aiempaa Palkon suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Härkönen ym. 2018), jonka Fimea on laatinut Palkon pyynnöstä. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskuksesta 593/2009). Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä menetelmät kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma

Follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä imusolmukesyöpä.

Interventio

Obinututsumabia voidaan ensi linjan hoitona käyttää aiemmin hoitamattoman edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoon. Induktiohoito toteutetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP¹ tai CVP²) ja se kestää noin puoli vuotta. Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoidolle, hoitoa voidaan jatkaa ylläpitohoitona antamalla pelkästään obinututsumabia kahden kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan tai kunnes tauti etenee.

2.1. Aiheen rajaus

Suositus koskee ainoastaan obinututsumabin käyttöä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

¹ CHOP: syklofosfamidi + doksorubisiini + vinkristiini + prednisoni

² CVP: syklofosfamidi + vinkristiini + prednisoni

3. Terveysongelman vakavuus

Folikulaarinen lymfooma on yleensä hitaasti etenevä sairaus ja sen ennuste hyvä moniin muihin syöpiin verrattuna. Sairastuneista potilaista kaksi kolmasosaa on vähintään 60-vuotiaita ja kolmannes 70-vuotiaita tai vanhempia. Potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on 15–20 vuotta diagnoosin jälkeen.

Folikulaarinen lymfooma on yleensä vähäoireinen ja usein jo diagnoosivaiheessa laajalle levinnyt. Edennyttä tautia ei voida nykyhoidoilla parantaa. Nuoremmilla potilailla sairaus voi lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa, mutta iäkkäillä potilailla tautia voidaan mahdollisesti hallita heidän elinikänsä ajan. Folikulaarinen lymfooma voi reagoida useita kertoja suotuisasti hoidolle.

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Härkönen ym. 2018).

4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomen Lymfoomaryhmä on julkaissut huhtikuussa 2018 päivitetyn hoitosuosituksen folikulaarisen lymfooman hoidosta. Immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa suositellaan potilaille, joilla on

- B-oireita eli lymfooman aiheuttamia yleisoireita kuten painonlaskua, kuumeilua tai yöhikoilua
- Suuri tautimassa (> 7 cm)
- Kompresio-oire tai nestekertymä keuhkopussissa tai vatsaontelossa
- Oireinen, suurentunut perna
- Luuytimessä ilmenevä tauti, joka merkittävästi häiritsee veren solujen syntyä ja kehitystä
- Nopeasti etenevä tauti
- FLIPI-pisteet ≥ 3 eli korkean riskin tauti

Ensisijaisena hoitovaihtoehtona näille potilaille suositellaan rituksimabia yhdessä bendamustiinin, CHOP:n tai CVP:n kanssa. Potilaille, jotka saavat hoitovasteen, voidaan antaa ylläpitohoitona rituksimabi-monoterapiaa kahden kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan. Ylläpitohoitoa suositellaan kuitenkin vain rituksimabi-CHOP- tai rituksimabi-CVP-hoidon jälkeen, sillä rituksimabi-bendamustiinin

jälkeisestä ylläpitohoidon hyödystä seurantaan verrattuna ei ole vielä tutkimusnäyttöä.

Suomen Lymfoomaryhmä (2018) toteaa, että obinututsumabia yhdessä CHOP:n tai CVP:n kanssa voidaan pitää yhtenä ensilinjan hoitovaihtoehtona hyväkuntoiselle potilaalle, jolla on keskikorkean tai korkean uusiutumisen tauti. Toksisuuden vuoksi Lymfoomaryhmä ei suosittele obinututsumabin ja bendamustiinin yhdistelmähoitoa.

4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Eurooppalaisen syöpäjärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositus follikulaarisen lymfooman hoitoon on vuodelta 2016, jolloin obinututsumabilla ei ollut vielä käyttöaihetta ensilinjan hoitoon. (Dreyling ym. 2016)

Fimean arviointikoosteessa on kuvattu HTA-arviointeja ja suosituksia obinututsumabin käytöstä kuudessa eri maassa: Tanskassa ja Skotlannissa obinututsumabia ei suositella follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitoon. Ruotsissa ja Saksassa obinututsumabia voidaan käyttää yhtenä hoitovaihtoehtona edenneen follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Norjassa käytön edellytyksenä on obinututsumabin hinnan alennus. Englannin ja Walesin alueella edellytetään hinnan alennuksen lisäksi hoidon rajaamista vain potilaille, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskikorkea tai korkea (≥ 2).

Lisätietoa näistä suosituksista Fimean arviointikoosteessa (luku 5) ja tämän muistion kohdassa 11.

5. Intervention sisällöstä

Follikulaarinen lymfooma on B-soluihin imusolmukesyöpä, jossa luuytimen ja imusolmukkeiden normaalit B-solut korvautuvat syöpäsoluilla. Obinututsumabi on ns. toisen sukupolven (tyypin II) CD20-vasta-aine, joka kiinnittyy B-lymfosyyttien pinnalla olevaan CD20-proteiiniin. Kun obinututsumabi kiinnittyy B-lymfosyyttien CD20-proteiiniin, se käynnistää useita erilaisia mekanismeja, joiden avulla B-solut tuhoutuvat.

Obinututsumabi annostellaan laskimoon. Kerta-annos on 1 000 mg potilaan painosta riippumatta. Induktiohoito toteutetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP tai CVP) ja se kestää noin puoli vuotta. Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoidolle, hoitoa voidaan jatkaa ylläpitohoitona antamalla pelkästään obinututsumabia kahden kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan tai kunnes tauti etenee.

6. Vaihtoehdot interventiolle

Obinututsumabin tärkein vertailuhoito on rituksimabi. Sitä käytetään samalla tavoin induktiohoitona yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (bendamustiini, CHOP tai CVP) ja hoitovasteen saavuttaneille potilaille ylläpitohoitona. Rituksimabi on ensimmäisen sukupolven (tyypin I) CD20-vasta-aine, ja se aiheuttaa solukuolemaa hieman erilaisella mekanismilla kuin obinututsumabi.

Rituksimabi voidaan annostella laskimoon tai ihon alle. Suomalaisen käytännön mukaan ensimmäinen rituksimabi-annos annetaan laskimoon (i.v.), jolloin lääke annostellaan ihon pinta-alan mukaan, 375 mg/m². Mikäli annostelussa ei ilmene ongelmia, seuraavat annokset voidaan antaa ihonalaisesti (s.c.), jolloin kerta-annos aikuispotilaille on 1 400 mg ihon pinta-alasta tai potilaan painosta riippumatta. Ihonalainen annostelu säästää sekä potilaan että henkilökunnan aikaa, mutta ihon alle injisoitava lääkekuuri on kalliimpi kuin laskimoon annosteltava.

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Folikulaarinen lymfooma todetaan Suomessa vuosittain noin 240 henkilöllä, ja siihen kuolee noin 50 henkilöä vuosittain. Osalla potilaista tauti on siinä määrin lievä, että ensilinjan hoidoksi riittää seuranta, sädehoito tai esimerkiksi rituksimabi-monoterapia. Fimean arvion mukaan noin 60 % potilaista eli noin 140 uutta potilasta vuosittain on sellaisia, jotka voisivat saada saada ensilinjan hoitona immunoterapian (obinututsumabi tai rituksimabi) ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa.

Sitä ei tiedetä tarkasti, kuinka suuri osa potilaista saa rituksimabi- tai obinututsumabi-pohjaista hoitoa. Fimea pitää todennäköisenä, että obinututsumabia saavien potilaiden osuus on pienempi kuin rituksimabia saavien potilaiden osuus. Fimean arvioinnissa esitetään erilaisia vaihtoehtoja obinututsumabi-hoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisen hoitolinjan osalta (obinututsumabia saavien osuus 0-100 % niistä potilaista, jotka saavat ensilinjan hoitona immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa).

8. Intervention vaikuttavuus

Fimean arviointi perustuu yhteen faasin III satunnaistettuun, sokkouttamattomaan GALLIUM-tutkimukseen, jossa obinututsumabia sisältävää hoitoa on verrattu rituksimabia sisältävään hoitoon. Fimean arviointiraportin mukaan GALLIUM-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttaja oli tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Se kuvaa taudin etenemisvapaata aikaa. Tutkimusta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointikoosteessa. Keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 1.

Kolmen vuoden arvioitu PFS-osuus oli obinututsumabi-ryhmän potilailla 80 % ja rituksimabi-ryhmän potilailla 73 %. Tämä tarkoittaa, että potilaista 80 % ja 73 % oli elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt tai uusiutunut. Toisin sanoen, vain pieni osa potilaista obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmissä oli kuollut tai heidän tautinsa oli edennyt tai uusiutunut GALLIUM-tutkimuksen seuranta-ajan puitteissa. Seuranta-ajan mediaani oli alle 3 vuotta. Se on lyhyt aika suhteessa siihen, että follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti, ja diagnoosin saaneet potilaat elävät keskimäärin 15–20 vuotta.

GALLIUM-tutkimuksen välianalyysin (31.1.2016) perusteella, obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien välillä ei ole eroa muissa tutkituissa tulosmuuttajissa, kuten hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun. Hoitovasteen saavuttaminen induktiovaiheen lopussa oli yhtä yleistä obinututsumabi- ja rituksimabi-ryhmien potilailla.

Alaryhmäanalyysien perusteella potilaat, joiden FLIPI-riskiluokitus on keskikorkea tai korkea, hyötyvät obinututsumabi-hoidosta mahdollisesti enemmän kuin matalan riskin potilaat. Tutkimusnäyttö rajautuu hyväkuntoisiin potilaisiin (ECOG 0–1).

**Taulukko 1.** GALLIUM-tutkimuksen keskeiset tulokset (välianalyysi 31.1.2016)

	Obinututsumabi-ryhmä (n = 601)	Rituksimabi-ryhmä (n = 601)	HR (95 %:n LV)
Seuranta-ajan mediaani, kk (vaihteluväli)	34,8 (0–53,8)	34,4 (0–54,5)	-
PFS tutkijan arvion mukaan*			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n (%)	101 (16,8)	144 (24,0)	-
Arvioitu PFS-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	80,0	73,3	HR 0,66 (0,51–0,85)
PFS riippumattoman arvion (IRC) mukaan			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n (%)	93 (15,5)	125 (20,8)	-
Arvioitu PFS-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	81,9	77,9	HR 0,71 (0,54–0,93)
Hoitovaste induktiovaiheen lopussa, tutkijan arvion mukaan			
Täydellinen tai osittainen vaste, n (%)	532 (88,5)	522 (86,9)	-
Täydellinen vaste, n (%)	117 (19,5)	143 (23,8)	-
Hoitovasteen menettäneet potilaat, tutkijan arvio			
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n/N (%)	88/571 (15,4)	124/567 (21,9)	HR 0,66 (0,50–0,87)
DFS tutkijan arvion mukaan potilailla, jotka saavuttivat täydellisen vasteen			
Täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma**, n/N (%)	27/298 (9,1)	33/281 (11,7)	HR 0,81 (0,48–1,35)
EFS tutkijan arvion mukaan			
Potilaiden lukumäärä, joiden tauti eteni, uusiutui, jotka kuolivat tai aloitettiin uusi lymfoomahoito, n (%)	112 (18,6)	159 (26,5)	HR 0,65 (0,51–0,83)
Uusi lymfoomahoito			
Potilaiden lukumäärä, jotka aloittivat uuden lymfoomahoidon, n (%)	80 (13,3)	111 (18,5)	HR 0,68 (0,51–0,91)
Kokonaiselossaolo			
Potilaiden lukumäärä, jotka kuolivat, n (%)	35 (5,8)	46 (7,7)	-
Arvioitu elossaolo-osuus 3 vuoden kohdalla (%)	94,0	92,1	HR 0,75 (0,49–1,17)

*ensisijainen tulosuuttuja

**tapahtumalla tarkoitetaan tässä yhteydessä taudin etenemistä, uusiutumista tai potilaan kuolemaa

DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); EFS: tapahtumavapaa elossaoloaika (event-free survival); HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että obinututsumabin vaikutus on rituksimabin vaikutusta suotuisampi); IRC: riippumaton arviointitoimikunta (independent review committee); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)



9. Intervention turvallisuus

Vakavimpia obinututsumabilla kuvatuista haittavaikutuksista ovat kuolema ja progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia. Nämä ovat harvinaisia haittavaikutuksia. Lisäksi obinututsumabin käyttöön liittyen on retrospektiivisissä kohorttitutkimuksissa kuvattu muun muassa infuusioon liittyviä reaktiota, välittömiä yliherkkyysoireyhtiä (esim. anafylaksiaa) ja viivästyneesti ilmaantuneita yliherkkyysoireyhtiä (esim. seerumitautia), tuumorilyysioireyhtymää, vaikea-asteista ja hengenvaarallista neutropeniaa, mukaan lukien kuumeista neutropeniaa ja vaikea-asteista ja hengenvaarallista trombositopeniaa, mukaan lukien akuuttia trombositopeniaa sekä progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa. (Valmisteyhteenveto).

Vakavia haittavaikutuksia on enemmän obinututsumabilla kuin rituksimabilla. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat infuusioreaktio, neutropenia ja pahoinvointi. Niitä on vähintään yhtä paljon tai hieman enemmän kuin vertailulääkettä saaneilla potilailla (taulukko 2).

Taulukko 2. Haittavaikutukset GALLIUM-tutkimuksessa, tilanne välianalyysiin (31.1.2016) mennessä. (EPAR 2017, Marcus ym. 2017)

	Obinututsumabi-ryhmä (n = 595)	Rituksimabi-ryhmä (n = 597)
Potilaat, joilla vähintään 1 haittavaikutus, n (%)	592 (99)	587 (98)
Kuolemaan johtanut haittavaikutus (aste 5), n (%)	24 (4)	20 (3)*
Vähintään yksi vakava (asteen 3–5) haittavaikutus, n (%)	444 (75)	405 (68)
Vähintään yksi vakava (SAE) haittavaikutus, n (%)	274 (46)	238 (40)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, aste 1–5, n (%)	564 (95)	547 (92)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, joka johti keskeytykseen, n (%)	75 (13)	65 (11)
Hoitoon liittyvä (treatment related) haittavaikutus, joka johti annoksen pienentämiseen, n (%)	103 (17)	89 (15)
Yleisimmät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 20 %:lla potilaista jommassakummassa ryhmässä, n (%)		
Infuusioon liittyvä reaktio	351 (59)	292 (49)
Neutropenia	289 (49)	260 (44)
Pahoinvointi	279 (47)	278 (47)
Uupumus (fatigue)	214 (36)	218 (37)
Ummetus	210 (35)	188 (31)
Kuume (pyrexia)	164 (28)	127 (21)
Ripuli	160 (27)	131 (22)
Yskä	152 (26)	144 (24)
Oksentelu	139 (23)	122 (20)
Päänsärky	122 (21)	101 (17)
Vakavat (asteen 3–5) haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista jommassa kummassa ryhmässä, n (%)		
Neutropenia	261 (44)	226 (38)
Leukopenia	51 (9)	50 (8)
Kuumeinen neutropenia	41 (7)	29 (5)
Infuusioon liittyvä reaktio	40 (7)	22 (4)
Trombosytopenia	36 (6)	16 (3)
Pneumonia	29 (5)	26 (4)

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

*Näiden lisäksi rituksimabi-ryhmässä kuoli 4 potilasta. Kyseisiä kuolemia ei luokiteltu haittavaikutukseksi, koska niiden ei katsottu liittyvän ajallisesti lääkehoitoon ("temporally unrelated to the use of an investigational medicinal product").

Haittavaikutuksia on kuvattu tarkemmin obinututsumabin valmisteyhteenvedossa.



10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Ensilinjan obinututsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 73 000 euroa ja rituksimabi-hoidon (biosimilaari) 40 600 euroa, eli obinututsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat 32 400 euroa verottomilla tukkumyyntihinnoilla. Fimean arvion mukaan noin 140 potilasta aloittaa Suomessa vuosittain follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidon immunoterapian ja solunsalpaajan yhdistelmähoidolla. Jos kaikki potilaat saisivat obinututsumabia sisältävän ensilinjan hoidon, vuosittainen budjettivaikutus olisi keskimäärin 4,5 miljoonaa euroa verrattuna tilanteeseen, jossa kaikki potilaat saavat rituksimabia sisältävän hoidon. Todellisuudessa budjettivaikutus on kuitenkin pienempi riippuen siitä, miten potilaat jakautuvat eri hoitovaihtoehtojen kesken.

Kustannusten arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta erityisesti toisen ja myöhempien hoitolinjojen osalta. Hoitovaihtoehtojen valintaan vaikuttaa esimerkiksi ensilinjassa annettu hoito sekä se, kuinka pian edellisen hoidon päättymisen jälkeen tauti uusiutuu.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean arviointikooste perustuu julkisesti saatavilla olevaan tietoon, eikä siinä esitetä kustannusvaikuttavuuslaskelmia. Koosteen luvussa 5 referoidaan muissa maissa tehtyjä HTA-arviointeja sekä tuloksia ja linjauksia obinututsumabin käytöstä follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitona. HTA-arvioinneissa käytetyt menetelmät, päätöksenteon kriteerit ja lähestymistavat sekä arviointitiedon hyödyntäminen lääkkeiden hankinnassa tai hintaneuvotteluissa vaihtelee suuresti eri maiden välillä. Siksi toisen maan linjauksia tai päätöksiä ei voida suoraan soveltaa Suomeen.

Esimerkiksi Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen (NICE) mukaan obinututsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 34 000 euroa (30,000 £)/QALY verrattuna rituksimabi-pohjaiseen hoitoon, kun arviointi tehdään alennetulla hinnalla. Skotlannin lääkeviranomaisen (SMC) perusanalyysissä, jossa hinanalennusta ei huomioitu, ICER oli noin 54 000 euroa (47 500 £)/QALY. Ruotsissa TLV:n arvion mukaan, ICER oli noin 58 000 euroa (600 000 kruunua)/QALY.

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on taata yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa oleville. Tästä seuraa että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyjä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Edelleen jatkuvan tutkimuksen välianalyysin perusteella obinututsumabi-lääkkeen saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä eli taudin etenemisvapaa aika (PFS) näyttäisi olevan jonkin verran pidempi kuin vertailulääkkeellä. Obinututsumabilla ja saman sairauden vertailulääkkeellä ei näyttäisi olevan eroa hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun kolmen vuoden seurannassa. Obinututsumabin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tutkimustietoa. Follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti, ja diagnoosin saaneet potilaat elävät keskimäärin 15–20 vuotta, joten tieto lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksista olisi tärkeä. Obinututsumabin kustannukset ovat vertailulääkettä huomattavasti korkeammat.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Follikulaarinen lymfooma on yleensä hitaasti etenevä sairaus ja sen ennuste on hyvä moniin muihin syöpiin verrattuna. Vaikka nuoremmilla potilailla sairaus voi lyhentää odotettavissa olevaa elinaikaa, iäkkäillä potilailla tautia voidaan mahdollisesti hallita heidän elinikänsä ajan, jolloin se ei vaikuta odotettavissa olevaan elinikään. Yleisimpiä ja erityisesti yleisimpiä vakavia (haitta-aste 3-5) haittavaikutuksia obinututsumabilla on yhtä paljon tai enemmän kuin saman sairauden vertailulääkkeellä. Obinututsumabin haittavaikutuksille altistuminen on merkittävä riski ottaen huomioon sen mahdollisuus vaikuttaa sairauden etenemiseen.

13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveydenhuoltolain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen.

14. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Obinututsumabilla on useita eri käyttöaiheita. Merkittävä lisätieto olisi, jos sairaaloiden tietojärjestelmistä voitaisiin tunnistaa obinututsumabia saaneiden potilaiden määrä käyttöaiheen mukaisesti eriteltyinä, perustelut hoidon aloittamiselle ja lopettamiselle, potilaskohtainen hoidon kesto, ja tieto mahdollisista (aiemmista tai) seuraavista hidoista. Lisänäytön kerääminen tässä hitaasti etenevässä taudissa on hyvin haastavaa ja se pitäisi suunnitella hyvin pitkällä aikavälillä.

15. Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

Terveysongelman merkittävyys

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

Folikulaarinen lymfooma on vakava sairaus ja sen hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä

vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttäviä.

Folikulaarinen lymfooma on vakava, mutta yleensä hitaasti etenevä, ja diagnoosin saaneet potilaat elävät keskimäärin 15–20 vuotta. Obinututsumabi-lääkkeen saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä eli taudin etenemismatka (PFS) näyttäisi olevan jonkin verran pidempi kuin vertailulääkkeellä. Obinututsumabi-lääkkeen ja sen vertailulääkkeen välillä ei ole eroa hoidon vaikutuksissa elossaoloaikaan tai elämänlaatuun. Obinututsumabin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tutkimustietoa. Yleisimpiä haittavaikutuksia ja erityisesti yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia obinututsumabilla on yhtä paljon tai enemmän kuin saman sairauden vertailulääkkeellä.

Kun otetaan huomioon se, että follikulaarinen lymfooma etenee hitaasti, se, ettei obinututsumabi-lääke paranna elämän laatua tai pidennä elossaoloaikaa, vaan ainoastaan pidentää tautivapaata aikaa jonkin verran vertailulääkkeeseen verrattuna, se, että obinututsumabiin liittyy vähintään yhtä paljon haittavaikutuksia kuin vertailulääkkeeseen ja se, ettei sen pitkäaikaisvaikutuksista ole tietoa, Palko ei pidä obinututsumabi-lääkkeen käyttöä terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentissa tarkoitetulla tavalla lääketieteellisesti perusteltuna.

Lisäksi Palko katsoo edellä todetuilla perusteilla, että obinututsumabi-lääkkeen käyttöön sisältyy saavutettavan terveyshyödyn kannalta kohtuuttoman suuri riski potilaan hengelle tai terveydelle ja että sen aiheuttamat kustannukset ovat kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden tilanteessa, jossa sen vaikuttavuus on vähäinen. Näin ollen myös terveydenhuoltolain 7a §:n 2 momentti puoltaa lääkkeen rajaamista palveluvalikoiman ulkopuolelle follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelyssä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitettu terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.



Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

Suhteessa vertailuvalmisteeseen lääkkeen hoidolliset vaikutukset ovat vaatimattomat ja haittavaikutusten riski korkeampi ja lääkkeen kustannukset saavutettaviin hyötyihin nähden ovat korkeat. Tällöin menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisten voimavarojen kannalta obinututsumabin käyttöä ei voida pitää perusteltuna.

15.1. Johtopäätös edellä todetun perusteella

Palko katsoo, että obinututsumabi ei kuulu follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa kansalliseen palveluvalikoimaan.

Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet

- Palkon lääkejaoston kokous 18.6.2018: suositustyön aloitus
- Fimean arviointikooste heinäkuu 2018
- Palkon lääkejaoston kokous 20.8.2018: hyväksyttiin suositus- ja muistioluonnokset lähetettäväksi Palkon alustavasti hyväksyttäväksi
- Palkon kokous 4.9.2018: suositus- ja muistioluonnokset hyväksyttiin lähetettäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palveluun kunhan lääkejaosto on tehnyt niihin pieniä tarkennuksia
- Palkon lääkejaoston kokous 17.9.2018: hyväksyttiin suositus- ja muistioluonnokset lähetettäväksi otakantaa.fi –palveluun kommentoitavaksi pienin muutoksin.
- otakantaa.fi –palvelu 14.11.2018- 2.12.2018

Liite 2. Lähteet

Dreyling M, Ghilmini M, Rule S. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guide-lines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.

Härkönen U, Heiskanen J, Hyvärinen A, Oravilahti T. Obinutuzumabi follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2018. 37 s. ISBN 978-952-5624-978-952-5624-91-5.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/1156020/KAI+11-2018+Obinutuzumabi+follikulaarisen+lymfooman+ensilinjan+hoidossa/e8921de6-e4bc-c790-3b0d-9a6c2bdf4f86> [siteerattu 11.7.2018]

Suomen Lymfoomaryhmä: Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus, versio IV, 2017. Päivitys IV, 19.1.2018, Ideariihen kokous, Helsinki.
https://www.onkologiayhdistys.fi/document/1/288/809206b/lymfoo_2f538b4_Follikulaarisen_lymfooman_hoitosuositus_2018.pdf [siteerattu 7.5.2018]

Int J Hematol. 2018 Jul 19. doi: 10.1007/s12185-018-2497-0. [Epub ahead of print]
Efficacy and safety of obinutuzumab in patients with previously untreated follicular lymphoma: a subgroup analysis of patients enrolled in Japan in the randomized phase III GALLIUM trial.
Ohmachi K¹, Tobinai K², Kinoshita T³, Ishikawa T⁴, Hatake K⁵, Ichikawa S⁶, Ohmine K⁷, Kamitsuji Y⁸, Choi I⁹, Chou T¹⁰, Tsukasaki K¹¹, Kumagai K¹², Taniwaki M¹³, Uchida T¹⁴, Kikukawa Y¹⁵, Kubo K¹⁶, Mihara K¹⁷, Tsukamoto N¹⁸, Izutsu K¹⁹, Yoshida I²⁰, Ishida F²¹, Usui N²², Iida S²³, Murayama T²⁴, Ueda E²⁵, Kuriki H²⁵, Ando K²⁶.