

Raportti CML Horizon 2017 -konferenssista

AIMO STRÖMBERG, HEIKKI LUMMAA

Contents

Yhteenveto ja materiaalit	1
Taustaa	2
KML, tämän lääkitys ja lääkityksen sivuvaikutukset	2
Geneeriset lääkkeet	2
Raskaus ja hedelmällisyys	3
Lääkekehitykseen vaikuttaminen	3
Lääkehoidon lopettaminen	4
Tilanne eri maissa	5
Potilastoiminta	5

Yhteenveto ja materiaalit

KML-potilaiden kansainvälinen CML Horizons -konferenssi pidettiin 26-28.5.2017 Frankfurtissa. Tilaisuuteen osallistui 100 potilasedustajaa (joista 24 ensimmäistä kertaa) eri puolilta maailmaa. Paikalla oli edustajia Euroopasta, Pohjois-Amerikasta, Lähi-Idästä, Aasiasta, Afrikasta ja Latinalaisesta Amerikasta). Suomesta mukana olimme potilasedustajat Aimo Strömberg ja Heikki Lummaa. Esiintyjät olivat lääkäreitä, potilasedustajia ja muiden järjestöjen edustajista. Esitysten lisäksi verkostoitumiselle ja keskusteluille oli varattu hyvin aikaa. Konferenssi oli mainiosti järjestetty, aiheet tärkeitä ja mielenkiintoisia ja potilastoiminta hyvin aktiivista useissa maissa – varsinkin ottaen huomioon kuinka harvinainen sairaus KML on.

Suomalaisen KML-potilaan kannalta mielenkiintoisimpia teemoja olivat KML-lääkitys ja näiden sivuvaikutukset, geneeristen lääkkeiden käyttö, raskaus ja hedelmällisyys, potilasyhteistyö lääkekehityksessä, joillekuille jo pitkään syvässä remissiossa oleille potilaille mahdollinen läkehoidon lopettaminen sekä potilasyhteistyön kehittäminen.

Kehittyvien maiden tilanteista keskusteltiin myös paljon. Lääkkeiden korkeat hinnat ja geneeristen lääkkeiden tuomat mahdollisuudet olivat pääteemoja näissä esityksissä. Konferenssiin kerättiin geneerisiä lääkkeitä eri maista, jotta näiden laatu voidaan tutkia keskitetysti samoin menetelmin. Monissa kehittyvissä maissa on omia geneerisiä lääkkeitä, joiden laadusta ei potilailla ole täyttä varmuutta.

CML Advocates network on perustanut CML Community Advisory Board- nimisen työryhmän, jonka tehtävänä on mm. päästä vaikuttamaan lääkekehitykseen mahdollisimman varhaisessa vaiheessa – eikä vasta potilastestaaajina. Se kokoontuu yhdessä eri lääkefirmojen edustajien kanssa. Varsinaisen konferenssin jälkeen työryhmä tapasi erikseen kolmen eri lääkeyrityksen edustajia.

Tilaisuuden kaikki esitykset (kalvot PDF-tiedostona sekä videotallioinnit useista esityksistä) löytyvät koostesivulta

<http://www.cmladvocates.net/132-cmlhorizons/768-cml-horizons-2017-learn-share-grow-presentations-photo-gallery-and-web-streams-now-available>

Lisätietoja saa mielellään kysyä Aimolta (aimo.stromberg@pp.inet.fi, puh. 0400 421 652) ja Heikiltä (heikki.lummaa@iki.fi, puh. 0400 626 893). Keskustele toki hoitavan lääkärisi kanssa, mikäli jokin konferenssin teemoista mietityttää juuri sinun tilanteessasi.

Taustaa

CML Horizons on täysin potilasyhteisöjen järjestämä konferenssi, jonka rahoittajana on useita eri sponsoreita (ks. lista yo. linkin takaa). Vuosittaisen konferenssin järjestää CML Advocates Network, joka toimii sveitsiläisen voittoa tavoittelemattoman Leukemia Patient Advocates Foundation -potilasjärjestön alla. CML Horizons -konferensseja edelsi 2002-2011 pidetty vuosittainen New Horizons -konferenssi.

KML, tämän lääkitys ja lääkityksen sivuvaikutukset

Tohtori Garcia-Gonzales piti mainion yleisesityksen KML:stä ja tämän hoidoista sekä katsauksen CML Horizonsin historiaan. Hän kävi läpi lyhyesti monia muitakin konferenssin teemoja kuten TKI-lääkityksen lopettamista ja KML:n testausta. Tarkempaa tietoa aiheesta löytyy tilaisuuden koostesivulta (linkki dokumentin alkupuolella) tohtori Garcia-Gonzalesin esityksestä: **”CML 101. Overview of CML Horizons 2017”**. Esityksen videotallenne löytyy sivulta <https://vimeo.com/220439664>.

Professori Andreas Hochhaus piti kattavan esityksen KML-lääkkeiden sivuvaikutuksista. Tärkeimpinä KML-hoidon tavoitteina hän näkee eloonjäämisen, eloonjäämisen niin että sairaus ei etene, elämänlaadun, lääkkeen hyvän siedettävyyden, pitkäaikaisen toksisuuden välttäminen, mahdollisuus päästä lääkityksestä eroon pitkällä aikavälillä sekä kustannukset. Hochhaus kävi esityksessään läpi useita eri KML-lääkityksestä tehtyjä tutkimuksia lääkeshoidon jatkumisen, sivuvaikutusten ja kuolleisuuden (sekä KML:ään että muihin liitännäissairauksiin) osalta. Hänen esityksestään löytyy myös vertailu 1. ja 2. hoitolinjan lääkkeiden Imatinibin, Dasatinibin ja Nilotinibin sivuvaikutuksista.

Tarkempaa tietoa aiheesta löytyy tilaisuuden koostesivulta (linkki tämän dokumentin alussa) professori Hochhausin esityksestä **”Long-term side effects, comorbidities & their impact on choice of treatment CML management and quality of life”**. Esityksen videotallenne: <https://vimeo.com/220448602>.

Geneeriset lääkkeet

Geneeriset eli rinnakkaislääkkeet ovat kasvava osa hoitoa kehittyneissä maissa ja usein ainoa vaihtoehto hoidolle kehittyvissä maissa. Geneerisillä lääkkeillä tarkoitetaan lääkkeitä, joissa vaikuttava ainesosa on sama kuin alkuperäisessä lääkkeessä, jonka patentti on jo rauennut. ”A drug product that is comparable to a brand/reference listed drug product in dosage, form, strength, route of administration, quality and performance characteristics, and intended use.” -FDA, US Food and Drug Administration.

Alkuperäislääkkeistä toistaiseksi tärkein on Novartiksen Glivec (=Imatinib), jonka patentti Suomessa umpeutui joulukuussa 2016. Esimerkiksi Saksassa oli toukokuussa 2017 käytössä Glivecin lisäksi Imatinibista käytössä 27 geneeristä versiota.

Kansainvälisesti myynnissä olevista geneerisistä lääkkeistä alkaa vähitellen olla vertailukelpoista tietoa. Yleisesti ottaen tilanne EU:ssa on geneeristen lääkkeiden osalta hyvä ja lääkkeiden erot ovat lähinnä sivuvaikutuksissa, jotka johtuvat lääkkeissä olevista lisäaineista.

Kehittyvissä maissa on myös omia maakohtaisia geneerisiä lääkkeitä ja näiden laadusta ei potilailla ole täyttä varmuutta. Tätä varten konferenssiin kerättiin geneerisiä lääkkeitä eri maista, jotta nämä voidaan tutkia keskitetysti ja vertailukelpoisesti yhdessä paikassa. Suomestakin saimme mukaan runsaasti näytteitä (kiitos näistä!). Toki itse uskomme, että Suomen tilanne geneeristen lääkkeiden osalta on erittäin hyvä johtuen tiukasta lääkevalvonnasta ja EU:n sekä Suomen lainsäädännöstä. Kela on meillä hyväksynyt korvattavuuden piiriin seitsemän rinnakkaisvalmistetta. Halvin on IMATINIB MYLAN, jonka hinta on 548,49 €. Tämän perusteella lain mukainen Kelan määrittämä Imatinibin viitehintaa on 548,99 €.

Lisätietoa geneerisistä lääkkeistä löytyy CML Advocates -sivustolta www.cmladvocates.net/generics. Sivustolta löytyy mm. epävirallinen geneeristen lääkkeiden rekisteri, tieteellisiä tutkimuksia aiheesta sekä CML Horizons -tapahtuman esityksiä aiheesta.

Raskaus ja hedelmällisyys

Jane Aperley (Imperial College, London) piti esityksen KML-potilaiden raskauksista ja hedelmällisyydestä. Näiden suhteen tilanteita on hyvin monenlaisia: TKI-lääkehoidossa (Tyroase Kinase Inhibitor) olevat miehet, nuoret miehet ennen murrosikää, raskauden aikana KML-diagnoosin saavat naiset, TKI-lääkehoidossa olevat KML-naispotilaat sekä nuoret naiset ennen murrosikää. Tutkimustietoa yllä olevista tilanteista on suhteellisen vähän, mutta muutamista tehdyistä tutkimuksista on kuitenkin saatu joitakin löydöksiä. Yksityiskohtia ja suosituksia näiden ryhmien osalta löytyy Janen esityksestä (linkki alla).

Miesten osalta ei ole todettu vaikutuksia sikiöön, jos isä on ollut TKI-lääkityksellä raskauden alkaessa. Sperman laadun on kuitenkin todettu jonkin verran heikentyneen. Naisten hedelmällisyyteen TKI-lääkityksen ei ole todettu vaikuttavan. Raskauden osalta tilanne tuntuu olevan toinen. Yleisesti ottaen Jane Aperleyn suosituksena on tauottaa TKI-lääkitys raskauden ajaksi, mikäli raskaaksi tuleva on ollut MMR-remissiossa (Major Molecular Remission) tarpeeksi kauan. Jos tämä ei ole mahdollista, voidaan käyttää vaihtoehtoisia lääkityksiä. Asiasta kuitenkin aina keskusteltava lääkärin kanssa.

Tarkempaa tietoa aiheesta löytyy tilaisuuden koostesivulta (linkki tämän dokumentin alkupuolella) **Jane Aperleyn esityksestä Pregnancy and Fertility**. Tästä videotallenne: <https://vimeo.com/220448602>.

Lääkekehitykseen vaikuttaminen

Lääkekehitykseen vaikuttamisesta keskusteltiin monissa puheenvuoroissa. Lisäksi seminaarin jälkeen CML Community Advisory Board jatkoi puolen päivän tapaamisilla kolmen eri lääkeyrityksen kanssa tarkoituksena keskustella yritysten lääkekehityksestä mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Tarkoituksena on päästä vaikuttamaan lääkekehitykseen jo idea / perustutkimusvaiheessa eikä vasta lääketestauksessa potilaina.

David Haery piti esityksen potilaiden organisoitumisesta ja yhteistyöstä lääketeollisuuden kanssa AIDS-potilaiden näkökulmasta. He joutuivat AIDS-epidemian laajentuessa vaikeaan asemaan, kun sairaus levisi vakavin seurauksin ja lääketeollisuuden tuotekehitys on tunnetusti hidasta ja pitkäjänteistä työtä. Potilaat saivat aikaan, että lääkkeitä saatiin koekäyttöön jo varhaisemmassa vaiheessa – koska ilman lääkitystä seuraukset olivat joka tapauksessa vakavat. David kertoi myös esimerkistä 50-luvulla

kehitetystä nukahduslääke Thalidomidista, jonka huomattiin vasta liian myöhään aiheuttavan vakavia epämuodostumia lapsille raskauden aikana. Käytännössä hänen mukaansa vuoteen 1962 asti kaikkia uusia lääkkeitä pidettiin lähtökohtaisesti ”turvallisina käyttää”. Kokemukset Thalidomidista käytännössä johtivat parempaan lääkesääntelyyn ja -testaukseen. Sääntelyssä tärkeässä roolissa on ollut Euroopan Komissio 1980-luvulta lähtien sekä ICH – International Committee for Harmonization, jonka toiminta alkoi 1990. Euroopassa toimii nykyään maakohtaisten sääntelyelimien verkosto, European Medicines Agency, EMA. EMA:n kautta voidaan lääkkeelle hakea Euroopan laajuinen markkinointilupa. Vaihtoehtoisesti lääkkeet voidaan hyväksyä maakohtaisesti. Osa lääkkeistä vaatii aina EMA:n arvioinnin. EMA:n tapahtumissa käy myös Suomen Syöpäpotilaiden edustajia.

Tarkempia tietoja löytyy seuraavista esityksistä tilaisuuden koostesivulta (linkki tämän dokumentin alkupuolella):

“Keynote: Why the voice of patients matters in research and regulatory affairs” (Bettina Ryll), video esityksestä <https://vimeo.com/220443163>

The basics of medicines development and how to educate yourself about medicines R&D (Jan Geissler), video esityksestä <https://vimeo.com/220443207>

Lääkehoidon lopettaminen

TKI-lääkityksen lopettamisesta syvässä remissiossa olevilla potilailla keskusteltiin useammassa esityksissä. Kattavan esityksen aiheesta piti professori Andreas Hochhaus. Syitä asian tutkimiseen on monia: TKI-lääkkeillä on useita eri sivuvaikutuksia, iän kasvaessa tulee usein muitakin sairauksia jotka monimutkaistavat hoitoa, lääkkeet vaikuttavat lisääntymiseen, TKI-lääkkeet voivat vaikuttaa lasten ja nuorten kasvuun ja kehitykseen – ja näiden lisäksi pitkäaikainen hoito on kallista.

Hochhaus kertoi useista eri tutkimuksista asian suhteen, joista erittäin merkittävä oli EURO-SKI tutkimus vuosina 2012-2014. Siihen osallistui Suomestakin 31 potilasta. Tutkimukseen otettujen potilaiden tuli olla käyttänyt TKI-lääkkeitä 3 vuotta tai enemmän ja olla MR⁴-syvyisessä remissiossa vuoden tai enemmän. Yleisesti ottaen yli 50% potilaista pysyi ilman relapsia (=taudin uusiutumista). Todennäköisyyttä pysyä ilman relapsia oli selvästi suurempi viiteryhmällä, jolla oli ollut TKI-lääkitys yli 5,8 vuotta tai enemmän. Varsinaista syytä ei vielä tiedetä miksi joillakuilla tuli relapsi ja toisilla ei.

Avainasemassa lääkehoidon lopettamisen kannalta ovat laadukas ja säännöllinen molekylaarinen seuranta (molecular monitoring) ja PCR-tulosten standardointi. Hochhaus esittää, että MR^{4,5} on vaatimuksena mahdolliselle TKI-lääkityksen lopetukselle. Lisäksi potilaan PCR-tasoa tulee seurata jatkuvasti, jotta mahdollinen relapsi huomataan ajoissa ja TKI-lääkitys voidaan aloittaa uudelleen. Hochhaus esitti myös, että 2. linjan lääkkeellä Nilotinibilla päästään Imatinibia nopeammin MR^{4,5}-tason remissioon, mistä voi olla hyötyä joissain tilanteissa.

Yleisenä suosituksena tuntuu olevan, että lääkityksen lopettamista suositellaan toistaiseksi vain osana laajempia tutkimuksia. Tällöin varmistetaan riittävä seuranta ja tulosten hyödyntäminen muualla. Konferenssissa käytiin myös keskustelua oltaisiinko jo valmiita esittämään suosituksia hoidon lopettamisesta tutkimusten ulkopuolella.

Hochhausin esityksen kalvot löytyvät tilaisuuden koostesivulta **“Stopping treatment – how much we understand about mechanisms to stop successfully today, and where are the limits?”**. Esitys videona: <https://vimeo.com/220445436>

Lisäksi potilaan näkökulma CML Horizonin yhden perustajista Giora Sharfin esittämänä löytyy tilaisuuden materiaalien koostesivulta esityksestä: **”Patient perspective on living with TFR in all four phases – and the XX Advocates TFR Workgroup”**. Esityksen video: <https://vimeo.com/220445487>

Näiden lisäksi paneelikeskustelu **“Debate: Are we ready for recommendations to stop outside of trials?”** (Andreas Hochhaus, Jane Apperley and Carolina Pavlovsky), josta videotallenne: <https://vimeo.com/220445547>

Tilanne eri maissa

Konferenssissa oli useita puheenvuoroja eri maiden KML-hoidon tilanteesta. Yhteenvetona voisi sanoa, että EU:ssa tilanne on hyvä ja EU:n vauraissa maissa erinomainen. Kehittyvissä maissa haasteena on lääkkeiden hinnat. Geneeriset lääkkeet auttavat asiassa, mutta näiden haasteina ovat laatukontrollin puute monissa maissa sekä se, ettei 2. linjan lääkkeistä ole vielä edullisempia geneerisiä versioita.

Maakohtaisia esityksiä löytyy CML Horizon 2017 -tilaisuuden materiaalien koostesivulta useasta eri kohtaa <http://www.cmladvocates.net/132-cmlhorizons/768-cml-horizons-2017-learn-share-grow-presentations-photo-gallery-and-web-streams-now-available>

Potilastoiminta

CML Horizon on kieltämättä vakuuttava konferenssi ottaen huomioon KML:n harvinaisuuden. Monissa, erityisesti suuremmissa maissa, on myös omia KML:ään tai leukemioihin erikoistuneita potilasjärjestöjä. Ylle linkatulla koostesivulla on otsikon ”Advocacy-Session #4: Best practices in patient advocacy” alla runsaasti esimerkkejä aktiivisesta potilastyöstä eri maissa.

Suomessa toiminta on yleisen Suomen Syöpäpotilaat ry:n alla. SSP:n toiminnassa on mukana monia KML:ää sairastavia. Tiedonvälitystä ja potilastukea ei koskaan ole liikaa – ja KML-kohtaista toimintaa voisi Suomessakin hyvin lisätä. Jos sinulla on aiheeseen kiinnostusta, olethan yhteydessä Suomen Syöpäpotilaisiin – ja mietitään miten voisimme yhdessä edistää asioita. CML Horizon tapahtuma järjestetään myös ensi vuonna (2018), ja toivon mukaan saisimme taas kaksi potilasedustajaa Suomesta mukaan.

Mikäli olet kiinnostunut kansainvälisestä toiminnasta ja tiedon jakamisesta suomalaisille KML-potilaille, ota ihmeessä yhteyttä Suomen Syöpäpotilaat ry:n kansainvälisten asioiden koordinaattoriin Mirjami Tran Minhiin (mirjami.tranminh@syopapotilaat.fi / 044 240 5649). Tervetuloa mukaan toimintaan!