

Yhteenveto tremelimumabi ja durvalumabisuositusluonnoksen kommenteista

Palko hyväksyi kokouksessaan 19.3.2024 koskevan suositusluonnoksen. Tämän jälkeen luonnos oli julkisesti kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla 20.3 – 23.4.2024.

Kommentteja antoi 5 tahoa, jotka ilmoittivat edustavansa seuraavia taustatahoja

- Potilaita tai asiakkaita edustava järjestö 1/5
- Sosiaali- ja terveysalan hallinto 1/5
- Sosiaali- ja terveysalan työntekijä 3/5

Vastaukset kysymykseen, kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta, jakautuvat seuraavasti (1=huonoin, 5=paras)

- 1 0/5
- 2 0/5
- 3 1/5
- 4 2/5
- 5 2/5

Vastausten keskiarvo/mediaani oli 4,2.

13.5.2024

Tiivistelmä itse suositukseen tulleista kommenteista otsikoittain (vain siltä osin kuin kommentoitu):

Suosituksen kohden, rajaukset ja tietopohja

Kiitos mahdollisuudesta antaa lausunto tremelimumabi ja durvalumabi -hoitoon liittyen. Hienoa, että durvalumabia suositellaan monoterapiana kansalliseen palveluvalikoimaan ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä. Samalla on harmillista, että yhdistelmähoitoa ei suositella kansalliseen palveluvalikoimaan.

Terveysongelma

Syöpärekisterin maksasyövistä noin puolet on maksasolusyöpää (julkaisematon tutkimustulos, asiantuntija arvio). Mihin perustuu 24kk elinaika arvio? Ks Noren 2022 scand j gastroent

Arvioitava menetelmä

Neljän vuoden seuranta-aika on pisin tähän asti raportoiduista faasin 3 tutkimuksista edenneessä maksasolusyövässä (Sangro ym., 2024).

Uusi viite: Sangro ym. Ann Oncol 2024, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005>

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Esmo ei suosita nivo/pembroa vaan tämä on ascon 2. Linjan suositus. Esmo suosittaa atezo+beva ja durva+treme ks online recommendation. Lenvatinibi on syrjäyttänyt sorafenibin pääasiassa Turku, Tampere ja pääosin HUS (asiantuntija arvio). LEAP002 oli pääosin länsimaisella väestöllä tehty ja elinaika lenva oli 19kk. Durva+treme on pääosin aasialainen väestö. Tutkimusasetelma ei siis heijasta nykyistä eurooppalaista hoitokäytäntöä. A+b minihta on myös Turku. Lenvatinibi on erityiskorvattava, ei perus.

ESMO:n vuonna 2022 (julkaistu 2023) päivitetyn hoitosuosituksen mukaan, edenneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitoon suositellaan joko atetsolitsumabia+bevasitsumabia tai durvalumabia+tremelimumabia, mikäli vasta-aihetta immuunihoidon käytölle ei ole (Ducreux ym. 2023). Tämän kanssa linjassa on BCLC:n vuonna 2022 päivitetty hoitosuositus, jonka mukaan edenneen maksasolusyövän ensilinjan hoitovaihtoehdot ovat atetsolitsumabi+bevasitsumabi tai durvalumabi+tremelimumabi. Mikäli IO yhdistelmähoitoja ei voida käyttää, hoitovaihtoehdot ovat sorafenibi, lenvatinibi tai durvalumabi monoterapia (Reig ym. 2022). Suomalainen hoitokäytäntö on noudattaa ESMO:n hoitosuositusta.

Uusi viite: Ducreux ym. ESMO Open 2023, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101567>

Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

HIMALAYA-tutkimuksen tilastollinen OS-analyysi oli suunniteltu siten, että ensin testattiin STRIDE-hoidon OS:n superioriteetti vs. sorafenibi. Tämän jälkeen testattiin durvalumabi-hoidon OS:n non-inferioriteetti vs. sorafenibi, ja sen jälkeen durvalumabin OS:n superioriteetti vs. sorafenibi. Tutkimusta ei suunniteltu eikä voimalaskelmia tehty siten, että STRIDE-hoitoa olisi voitu verrata durvalumabi-hoitoon (Abou-Alfa ym., 2022). Viittaus siihen, ettei STRIDE-hoidon ja durvalumabi-hoidon välillä ole tilastollisesti merkitsevää OS-eroa, perustuu täten pelkästään eksploratiiviseen analyysiin.

T300+D hoidossa oli potilaita, joille ei ilmennyt haittoja, mikä on syöpähoidoissa harvinaista. STRIDE-hoidolla ei ilmennyt uusia, vakavia, hoitoon liittyviä haittatapahtumia primäärianalyysin jälkeen (jolloin 17 kuukauden seuranta-aika) (Sangro ym., 2024).

Epäsuoran vertailun, MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison) perusteella STRIDE-hoidon turvallisuustulokset olivat numeerisesti parempia kuin A+B hoidon. Vaikeusasteen 3-4 haittatapahtumien (TEAE, treatment-emergent adverse event) OR oli 0,73 T300+D hoidon hyväksi. Kun tarkasteltiin hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia, OR oli 0,49, viitaten selkeämpään trendiin T300+D hoidon puolesta. Erityisesti T300+D-hoidolla todettiin vähemmän hoitoon liittyviä vuototapahtumia, asemoiden T300+D hoidon tähän alaryhmään. (Qin ym. Poster CO70, ISPOR 2023 – uusi viite).

Tieto ja kokemus haittojen hoidosta ovat lisääntyneet immuunihoitojen ja etenkin IO-yhdistelmähoidon käytön myötä ja yhä useampi immuunivälitteinen haittatapahtuma voidaan hoitaa polikliinisesti. Keskeistä on haittatapahtuman nopea tunnistaminen ja korkea-annoksisen kortikosteroidin aloittaminen sekä oireiden jatkuessa toisen immunosuppressiivisen lääkityksen aloittaminen. T300+D-hoito ja D-hoito eroavat turvallisuusprofiililtaan TKI-lääkkeistä ja VEGF-estäjistä, sillä siihen ei liity kardiovaskulaaritoksisuutta tai vuotoriskejä, eli ne ovat ainut hoitovaihtoehto potilaille, joille VEGF estäjät ovat kontraindisoituja.

Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Yliopistosairaaloiden gastro-onkologien arvio on, että noin 3-5 potilasta vuodessa olisi D300+T hoidon piirissä ja mahdollisesti näistäkin osa hoidettaisiin single durvalumabilla. Listahintaan verrattuna durvalumabilla on voimakas hinnanlaskupaine johtuen sappitiesyövän halvemmasta pembrolitsumabivaihtoehdosta ja ymmärtääksemme myös tremelimumabilla on neuvotteluvara (vastaten kokemuksiimme ipilimumabin ja nivolumabin hinnoittelusta). Koemme tärkeäksi, että meillä olisi tehokas toiseksi paras hoitovaihtoehto niille yksittäisille potilaille, jotka eivät voi saada tehokkainta hoitoa eli A+B hoitoa.

Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Pidämme äärimmäisen tärkeänä syöpään sairastuneiden mahdollisuutta saada omaan sairauteensa mahdollisimman hyvää, elämänlaatua edistävää hoitoa. Kohdennetut hoitomuodot tuovat toivoa

13.5.2024

myös sellaisille potilaille, joille on vain rajallisesti hoitovaihtoehtoja ja joiden elinajan ennuste on huono.

Yhdistelmähoitoja tulee entistä enemmän tarjolle tulevaisuudessa ja ne ovat osa yhä yksilöllistyvää syövän hoitoa Suomessa. Olisi tärkeää kerätä myös yhdistelmähoidoista käyttökokemuksia ja tämä onnistuu parhaiten toimivilla korvattavuuskäytännöillä. Kustannustehokas tapa voisi olla tietyn ajan voimassa oleva ehdollinen korvattavuus, jonka aikana ehtisi kertyä tietoa hoidon tehosta ja hyödyistä laajemmassa mittakaavassa.

Mikäli hoitoyksiköillä ei ole Suomessa mahdollisuus käyttää myös aikuisten hoidossa uusimpia ja tehokkaimpia hoitoja, on vaarana, että erikoissairaanhoidon taso laskee pysyvästi. On tärkeä saada kotimaista kokemusta uusien menetelmien käytöstä, niiden vaikutuksista potilaiden elämänlaatuun ja niiden soveltuvuudesta suomalaisilla aikuispotilailla. Tämä tieto auttaa myös terveydenhuollon priorisointia suuntaamaan resursseja oikein.

Kiinnitimme huomion HIMALAYA-tutkimuksen elämänlaatuosioon ja raportoituihin haittatapahtumiin. kyseiset haittatapahtumat osataan tunnistaa erikoissairaanhoidossa ja niitä voidaan hoitaa sairaaloissa.

IO-kombinaatio on monessa muussakin syövässä osoittanut paikkansa muiden lääkkeiden rinnalla kuten melanoomassa, munuaissyövässä, mesoteliomassa tai keuhkosyövässä. Myös ruokatorvisyövässä mikäli IO-lääkkeen ja solunsalpaajan yhdistelmää ei voi käyttää, sekä MSI-H suolistosyövässä. Kun miettii T300+D hoidon asemaa potilaille, joilla on kontraindikaatio VEGF estäjälle (eli A+B, sorafenibi, lenvatinibi, regorafenibi, ramusirumabi, kabotsantinibi jne.), voi todeta, että se on välttämätön lisä HCC:n hoitoarsenaaliin ja tuo pienen mutta kliinisesti merkittävän pitkäaikaishyödyn pelkkään durvalumabiin verrattuna. Tämä olisi myös käyttämämme hoitolinjauksen mukaista.

Johtopäätökset

Tekstissä on tehty looginen ja kannatettava johtopäätös tutkimusnäytön perusteella. Saatava hyöty uudesta yhdistelmähoidosta ei näytä olevan kohtuullisessa suhteessa siitä aiheutuviin kustannuksiin. Koska raha ei riitä kaikkeen, tulisi hoitojen todennäköinen terveyshyöty olla riittävän kustannusvaikuttavaa. Olisi hyvä, jos erilaisille hoidoille voitaisiin sopia jonkinlainen yläraja aivan kuten vakuutusyhtiölläkin on tapana rajata vastuutaan korvausasioissa.

Samaa mieltä yo kommentit huomioiden

Suomalainen hoitokäytäntö on noudattaa ESMO:n hoitosuosituksia. Atetsolitsumabi+bevasitsumabi yhdistelmähoito (A+B) on ensisijainen vaihtoehto, lenvatinibi toissijainen ja sorafenibia käytetään vain niille, joilla on kontraindikaatio yllämainituille. Durvalumabi single on siis arvokas lisä hoitoarsenaaliin mutta pitkäaikaishyötyjen suurempi osuus on merkittävä T300+D:llä niille yksittäisille hyväkuntoisille, joille se olisi ensisijainen vaihtoehto. Lääketieteellinen tarve uusille hoitovaihtoehdoille edenneen maksasolusyövän hoidossa on selkeä.

Potilasryhmä, joka soveltuisi T300+D-yhdistelmähoitoon, on samankaltainen kuin A+B-hoitoon soveltuvat potilaat eli potilaat, joiden hoitokuntoisuus ja maksan toiminta sallii yhdistelmähoidon. T300+D hoidolle valikoituisivat ne potilaat, joita ei voida kardiovaskulaarisairauksien ja vuotoriskien

13.5.2024

vuoksi hoitaa TKI-lääkkeillä tai bevasitsumabilla. Potilasryhmät, jotka erityisesti hyötyisivät tästä yhdistelmähoidosta, olisivat ne potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia sekä vuotoriskejä, joilla on ei-virusperäinen maksasolusyöpä, ja jotka ovat hyväkuntoisia myös elintoiminnoiltaan.

HIMALAYA-tutkimuksen seuranta-aika on pitkä ja seurannassa ei ole ilmaantunut uusia haittatapahtumia, vaan haittavaikutusprofiili on immuunihoidoille tyypillinen. Kokemus immuunivälitteisistä haittatapahtumista ja niiden hoidosta on kehittynyt nopeaa tahtia käytön myötä. Tutkimukset ja käyttökokemus ovat osoittaneet, että immuunivälitteisten haittojen hoidossa keskeistä on haittojen nopea tunnistaminen ja korkea-annoksen kortikosteroidin aloittaminen, jolloin haittavaikutus ei pääse kehittymään vaikeaksi. Korkea-annoksen kortikosteroidi ja muu immunosuppressiivinen lääkitys ei vaikuta negatiivisesti hoidon vasteeseen, kun lääkitys on aloitettu immuunivälitteisen haittatapahtuman hoitamiseen.

Yhteenveto suosituksesta

Kannatan tehtyä suositusta em. perusteella.

Euroopan lääkevirasto EMA tunnistaa sen, että ko. monoterapian ja yhdistelmähoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Toivomme, että Palkon toimesta suomalainen erikoissairaanhoito ei jää syrjään modernista lääkehoidon kehityksestä. Pidämme järkevänä, että valmisteiden käytössä harkitaan hallitun käyttöönoton sopimusta, jolloin hintaa olisi mahdollista neuvotella alaspäin ja samalla pitää suomalaisen erikoissairaanhoidon taso korkeana.

Potilaiden tasa-arvo ja pienten potilasryhmien tarve saada sopivaa lääkehoitoa ja viettää merkityksellistä elämää sairaudesta huolimatta tulisi huomioida suosituksessa. Tätä tukee myös lääkevalmisteen hyvä kustannushyöty, kun potilaita ei ole paljon. Hoitovaihtoehtojen merkitys on erittäin suuri, vaikka potilasmäärä on suhteellisen pieni (ns. unmet medical need). Potilasnäkökulmasta katsottuna elossa pysyminen hyväkuntoisena ja toimintakykyisenä on arvokasta, myös elämänlaadun näkökulmasta. Pienikin parannus elämänlaatuun pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla tai leikkaushoitoon soveltumattomilla sairastuneilla on merkityksellinen ja toivoa antava. Potilasnäkökulma tulisi huomioida Palkon suositusprosesseissa jo varhaisemmassa vaiheessa.

Tremelimumabi-durvalumabin lisähyötyä durvalumabiin verrattuna emme arvioi kliinisesti merkittäväksi ainakaan tämänhetkisen tutkimuksen julkaistun seurantadatan perusteella. Täten Palkon kannanotto lääkekombinaation käyttöön on mielestämme perusteltu. Immunologisilla lääkkeillä on kuitenkin tunnusomaista, että ne lisäävät pitkäaikaisselviytyvien potilaiden osuutta ja täten pitkäaikaisempi tutkimuksen seuranta-aika saattaa korostaa kombinaatiohoidon etua pelkkään durvalumabiin verrattuna. Tässä kohtaa kliinisesti merkittävää hyötyä ei kuitenkaan ole osoitettu.

Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Ei kommentteja.



13.5.2024

Kommenttien perusteella tehdyt muutokset

Palkon lääkejaosto teki kommenttien perusteella suositukseen seuraavat muutokset:

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan-kohtaan
päivitettiin uusimmat hoitosuositukset, sekä tiedot eri yliopistosairaaloiden
hoitokäytännöistä

Arvioitava menetelmä – kohtaan päivitettiin viitteeksi uusin julkaisu Sangro ym. 2024