

Arviointilausunto durvalumabin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidoista sappitiesyövän ensilinjan hoidossa

Tässä lyhyessä arviointilausunnossa tarkastellaan durvalumabin ja pembrolitsumabin hoidollista ja taloudellista arvoa sappitiesyövän ensilinjan hoidossa aikuispotilailla. Arviointi on osa pilottia Indikaation laajennukset osaksi arviointi-suositus-toimintaa. Arviointilausunnossa esitetään keskeiset kliinisten tutkimusten tulokset, kustannukset ja budjettivaikutukset sekä katsaus muiden maiden arviointeihin.

1 Sappitiesyöpä

Sappitiesyöpä (kolangiokarsinooma) on sappitiehyistä alkunsa saanut maksasyöpä, joka luokitellaan sijaintinsa perusteella maksansisäiseen, maksanportin tai sapenjohtimen syöpään (1). Suomen syöpärekisterin mukaan uusia sappirakko- ja sappitiesyöpiä (ICD-10-koodi C23-24) todettiin vuositasolla 320–380 vuosina 2018–2022 (2). Tapauksista noin 150 on sappitiesyöpiä, joita esiintyy pääosin iäkkäämmillä miehillä (3). Sappitiesyövän keskeisin riskitekijä on sappiteiden tulehdukset ja muita riskitekijöitä tupakointi, alkoholinkäyttö, korkea ikä, tulehdukselliset suolistosairaudet sekä NKG2D-geenin muutokset (1,3).

Sappitiesyövän hoito riippuu kasvaimen sijainnista ja edenneisyydestä. Ensisijainen hoito on leikkaus, joka soveltuu noin 20–40 %:lle potilaista (3). Leikkauksen jälkeen noin 20–50 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. Leikkaukseen soveltumattomilla potilailla vastaava elossaolo-osuus on noin 14–16 % (3,4).

Aiemmin hoitamattoman leikkaukseen soveltumattoman edenneen sappitiesyövän hoitoon ei ole suomalaista hoitosuositusta. Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO) vuonna 2022 päivitetyn hoitosuosituksen (5) mukaan ensilinjan hoitoon suositellaan gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoitoa, johon on mahdollisesti yhdistetty durvalumabi. Korkean mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI) -statuksen potilaille suositellaan gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoitoa yhdistettynä pembrolitsumabiin.

2 Durvalumabin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidot

Durvalumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka estää PD-L1:n vuorovaikutusta PD-1:n ja CD80:n kanssa tehostaen siten kasvaimen kasvua ehkäiseviä immuunivasteita ja lisäksi T-soluaktivaatiota. Se on tarkoitettu yhdistelmänä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä. Sappitiesyövän ja maksasolusyövän lisäksi durvalumabin käyttöaiheet keskittyvät pääosin keuhkosyövän hoitoon. Durvalumabi sai myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2018. (6,7)

Pembrolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1-reseptoriin lisäksi T-solujen aktiivisuutta ja tehostaen elimistön oman puolustusmekanismin toimintaa kasvainsoluja vastaan. Se on tarkoitettu paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen sappitiesyövän ensilinjan hoitoon aikuisille yhdistelmänä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa. Pembrolitsumabilla on useita muita käyttöaiheita liittyen pääosin aikuispotilaiden edenneisiin, levinneisiin tai uusiutuneisiin

syöpiin, jotka eivät reagoi muihin lääkehoitoihin tai joita ei voida poistaa kirurgisesti. Pembrolitsumabi sai myyntiluvan Euroopassa heinäkuussa 2015. (4,8)

Sappitiesyövän hoidossa durvalumabia ja pembrolitsumabia annostellaan laskimoon yhdessä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa (**taulukko 1**), kunnes tauti etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttäviä haittoja.

Taulukko 1. Durvalumabin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitojen hoito-ohjelmat sappitiesyövän hoidossa (7,8).

Hoito	Hoitosykli (syklin pituus)	Päivä	Annos
Durvalumabi-gemsitabiini-sisplatiini			
Yhdistelmähoito	1–8 (21 päivää)	Päivä 1	Durvalumabi: 1 500 mg^a Gemsitabiini: 1000 mg/m ² Sisplatiini: 25 mg/m ²
		Päivä 8	Gemsitabiini: 1000 mg/m ² Sisplatiini: 25 mg/m ²
Monoterapia	9– (28 päivää)	Päivä 1	Durvalumabi: 1 500 mg^a
Pembrolitsumabi-gemsitabiini-sisplatiini			
Yhdistelmähoito	1– (21 päivää)	Päivä 1	Pembrolitsumabi: 200 mg Gemsitabiini: 1000 mg/m ² Sisplatiini: 25 mg/m ²
		Päivä 8	Gemsitabiini: 1000 mg/m ² Sisplatiini: 25 mg/m ²

^a Mikäli potilaan paino enintään 30 kg, durvalumabia annostellaan 20 mg/kg kunnes paino suurenee yli 30 kg:n

3 Keskeinen tutkimusnäyttö

Tutkimusnäyttö durvalumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu pääasiassa kahteen faasin III satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (TOPAZ-1 ja KEYNOTE-966), joissa tarkasteltiin durvalumabin ja pembrolitsumabin tehoa ja turvallisuutta. Molemmissa tutkimuksissa kohderyhmänä olivat aiemmin hoitamattomia ja leikkaukseen soveltumattomia tai edennyttä sappitiesyöpää sairastavat aikuispotilaat. (4,6)

3.1 TOPAZ-1-tutkimuksen kuvaus

TOPAZ-1-tutkimuksen potilaat (n = 685) satunnaistettiin potilaiden ominaispiirteet huomioiden 1:1 kahteen ryhmään, joista toinen sai durvalumabia (n = 341) ja toinen plaseboa (n = 344) yhdistettynä gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon. Yhdistelmähoitoja annettiin hoito-ohjelman mukaisella annostuksella (**taulukko 1**). Kahdeksan syklin jälkeen potilaat saivat monoterapiana joko durvalumabia tai plaseboa 28 päivän sykleissä niin kauan, kunnes tauti eteni, ilmeni ei-hyväksyttäviä haittoja tai jokin muu hoidon lopettamiskriteeri täyttyi. (6)

TOPAZ-1-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) potilaiden satunnaistamisesta kuolemaan. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisvasteisuus (ORR), vasteen kesto (DOR), farmakokinetiikka ja lääkeaineelle muodostuvat vasta-aineet (ADA). (6)

Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli primäärianalyysiajankohdassa 9,8 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 11.8.2021) ja päivitetystä analyysiajankohdassa 12,0 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 25.2.2022). (6)

3.2 KEYNOTE-966-tutkimuksen kuvaus

KEYNOTE-966-tutkimukseen soveltuvat potilaat (n = 1 069) satunnaistettiin potilaiden ominaispiirteet huomioiden 1:1 kahteen ryhmään, joista toinen sai pembrolitsumabia (n = 533) ja toinen plaseboa (n = 536) yhdistettynä gemsitabiiniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon. Yhdistelmähoitoja annettiin hoito-ohjelman mukaisella annostuksella (**taulukko 1**). Pembrolitsumabin ja plasebon annostelu oli tutkimuksessa rajattu 35 sykliin, sisplatiinin kahdeksaan sykliin ja gemsitabiinin annostelulle ei ollut rajoituksia. (4, taulukko 44)

Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli kokonaiselossaoloaika (OS), joka mitattiin aikana tutkimuspotilaiden satunnaistamisesta kuolemaan. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisvasteosuus (ORR), joka jaettiin täydelliseen (CR) ja osittaiseen (PR) vasteeseen, vasteen kesto (DOR) sekä haittavaikutukset. (4)

Tutkimuksen seuranta-ajan mediaani koko tutkimuspopulaatiossa oli 12,7 kuukautta (vaihteluväli 0,2–37,5 kk). Sekä pembrolitsumabi- että plasebo-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden mediaaniseuranta-aika oli 10,9 kuukautta (vaihteluväli 0,2–36,2 kk). Mediaaniaika satunnaistamisesta tiedonkeruun katkaisukohtaan (15.12.2022) oli koko tutkimuspopulaatiossa 25,6 kuukautta (vaihteluväli 18,3–38,4 kk). (4)

3.3 Potilaiden ominaispiirteet

Yhteenveto keskeisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista ja heidän sairautensa tärkeimmistä ominaispiirteistä tutkimusten lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 2**. Tutkimusten potilaiden ominaispiirteet olivat suhteellisen samankaltaisia.

Taulukko 2. TOPAZ-1- ja KEYNOTE-966-tutkimusten potilaiden ominaispiirteet (4,6).

	TOPAZ-1		KEYNOTE-966	
	D + Gem/Cis (n = 341)	Plasebo + Gem/Cis (n = 344)	P + Gem/Cis (n = 533)	Plasebo + Gem/Cis (n = 536)
Ikä vuosina				
• Keskiarvo (SD)	62,2 (10,5)	62,6 (10,7)	63,3 (10,3)	61,8 (11,0)
• Mediaani (vaihteluväli)	64 (20–84)	64 (31–85)	64,0 (23–85)	63,0 (28–84)
Sukupuoli, n (%)				
• Nainen	172 (50,4)	168 (48,8)	253 (47,5)	264 (49,3)
• Mies	169 (49,6)	176 (51,2)	280 (50,5)	272 (50,7)
Aiempi leikkaus, n (%)				
• Kyllä	91 (26,7)	95 (27,6)	157 (29,5)	162 (30,2)
• Ei	250 (73,3)	249 (72,4)	376 (70,5)	374 (69,8)
ECOG-toimintakykyluokka				
• 0	173 (50,7)	163 (47,4)	258 (48,4)	228 (42,5)
• 1	168 (49,3)	181 (52,6)	274 (51,4)	308 (57,5)
• 2	0	0	1 (0,2)	0 (0,0)

	TOPAZ-1		KEYNOTE-966	
	D + Gem/Cis (n = 341)	Plasebo + Gem/Cis (n = 344)	P + Gem/Cis (n = 533)	Plasebo + Gem/Cis (n = 536)
PD-L1-status (TAP tai CPS)				
• Korkea (≥ 1 %), n (%)	197 (57,8) ^a	205 (59,6) ^a	363 (68,1) ^b	365 (68,1) ^b
• Matala / negatiivinen (< 1), n (%)	103 (30,2) ^a	103 (29,9) ^a	113 (21,2) ^b	110 (20,5) ^b
• Tieto puuttuu / määrittelemätön	41 (12,0) ^a	36 (10,5) ^a	57 (10,7) ^b	61 (11,4) ^b
MSI-status				
• Korkea	3 (0,9)	2 (0,6)	6 (1,1)	4 (0,7)
• Stabiili	160 (46,9)	168 (48,8)	433 (81,2)	422 (78,7)
• Puuttuu	178 (52,2)	174 (50,6)	94 (17,6)	110 (20,5)

D: durvalumabi; **Gem:** gemsitabiini; **Cis:** sisplatiini; **P:** pembrolitsumabi

^a TOPAZ-1-tutkimuksessa PD-L1-status määritetty TAP (tumor area positivity) asteikolla

^b KEYNOTE-966-tutkimuksessa PD-L1-status määritetty CPS (combined positive score) asteikolla

3.4 Jatkohoidot

TOPAZ-1-tutkimuksessa 315 (46,0 %) potilasta sai jotain jatkohoitoa. Suurin osa jatkohoitoa saaneista (293 potilasta) sai jatkohoitona kemoterapiaa. Jatkohoitoja saaneiden osuus oli suuruudeltaan samankaltainen durvalumabi- ja plasebo-ryhmissä (42,5 % vs. 49,4 %). (6)

KEYNOTE-966-tutkimuksessa pembrolitsumabi-ryhmän potilaista 253 (47,5 %) sai jatkohoitoa. Heistä suurin osa (n = 230) sai jatkohoitona kemoterapiaa. Loput potilaat saivat vaihtelevasti immunoterapiaa tai muuta hoitoa. Jatkohoitoa saaneiden osuus oli samankaltainen plasebo-ryhmässä (48,7 %). (4, taulukko 42)

3.5 Kliininen vaikuttavuus

Tässä raportoidaan TOPAZ-1-tutkimuksen tuloksia päivitetystä ajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 25.2.2022) sekä KEYNOTE-966-tutkimuksen tuloksia lopullisesta analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 15.12.2022) (**taulukko 3**). Durvalumabin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitojen tulokset ovat samankaltaisia OS- ja PFS-mediaanien sekä kokonaisvasteosuuden suhteen.

Taulukko 3. TOPAZ-1- (tiedonkeruun katkaisu 25.2.2022) ja KEYNOTE-966-tutkimusten (tiedonkeruun katkaisu 15.12.2022) kliiniset tulokset (4,6)

	TOPAZ-1		KEYNOTE-966	
	D + Gem/Cis (n = 341)	Plasebo + Gem/Cis (n = 344)	P + Gem/Cis (n = 533)	Plasebo + Gem/Cis (n = 536)
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Kuolleiden määrä, n (%)	248 (72,7)	279 (81,1)	409 (76,7)	443 (82,6)
OS-mediaani, kuukautta (95 %-n LV)	12,9 (11,6–14,1)	11,3 (10,1–12,5)	12,7 (11,5–13,6)	10,9 (9,9–11,6)
• HR (95 %-n LV)	0,76 (0,64–0,91)		0,83 (0,75–0,95)	

	TOPAZ-1		KEYNOTE-966	
	D + Gem/Cis (n = 341)	Plasebo + Gem/Cis (n = 344)	P + Gem/Cis (n = 533)	Plasebo + Gem/Cis (n = 536)
12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	54,3 (48,8–59,4)	47,1 (41,7–52,3)	51,6 (47,3–55,7)	44,1 (39,9–48,3)
18 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	34,8 (29,6–40,0)	24,1 (19,6–28,9)	33,0 (29,1–37,0)	28,0 (24,3–31,9)
24 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	23,6 (18,7–28,9)	11,5 (7,6–16,2)	24,9 (21,2–28,8)	18,1 (14,8–21,7)
36 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV) ^a	14,6 (11,0–18,6)	6,9 (4,5–10,0)	13 (-)	11 (-)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	276 (80,9)	297 (86,3)	428 (80,3)	448 (83,6)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	7,2 (6,7–7,4)	5,7 (5,6–6,7)	6,5 (5,7–6,9)	5,6 (4,9–6,5)
• HR (95 %:n LV)	0,75 (0,63–0,89)		0,87 (0,76–0,99)	
6 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	58,3 (52,8–63,4)	47,2 (41,6–52,5)	-	-
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	16,0 (12,0–20,6)	6,6 (4,1–9,9)	-	-
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto				
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) [95 %:n LV]	91 (26,7) [22,1–31,7]	64 (18,7) [14,7–23,2]	156 (29,3) [25,4–33,3]	152 (28,4) [24,6–32,4]
• täydellinen vaste, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)	14 (2,6)	9 (1,7)
• osittainen vaste, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)	142 (26,6)	143 (26,7)
• vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	6,4 (5,9–8,1)	6,2 (4,4–7,3)	8,3 (1,2–33,0) ^b	6,8 (1,1–30,0) ^b

D: durvalumabi; **Gem:** gemsitabiini; **Cis:** sisplatiini; **P:** pembrolitsumabi

^a 36 kk elossaolo-osuus otettu kolmen vuoden seuranta-ajan kohdalla päivitetystä analyysistä (9,10)

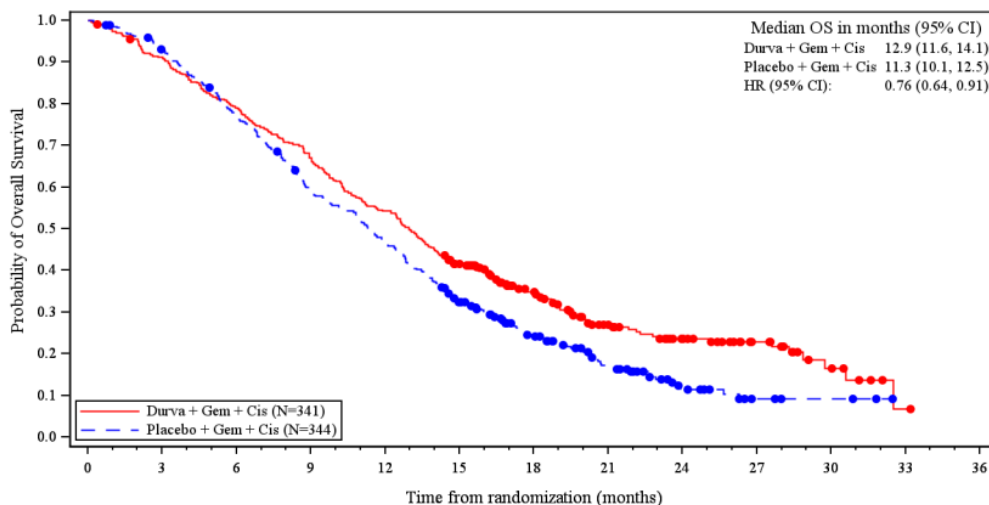
^b KEYNOTE-966-tutkimuksen vasteen keston mediaanin yhteydessä ilmoitettu vaihteluväli (kk)

Kokonaiselossaoloaika

Sekä durvalumabin (**kuvio 1**) että pembrolitsumabin (**kuvio 2**) yhdistelmähoidot näyttäytyivät vertailuhoitoa hieman parempina kokonaiselossaoloajalla mitattuna. Toisiinsa verrattuna hoidot näyttäytyivät samankaltaisina eikä niissä ole havaittavissa oleellisia eroja naiivin vertailun näkökulmasta. Molemmissa hoidoissa OS-mediaani säilyi samanlaisena kolmen vuoden seuranta-ajan analyysissä (9,10).

TOPAZ-1-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä havaittiin viitteitä durvalumabin yhdistelmähoidon heikommasta tehosta potilailla, joiden kasvain sijaitti sapenjohtimessa, ja paremmasta tehosta potilailla, joiden sappitiesyöpä liittyi mahdollisesti imumatoihin (potilaat peräisin Thaimaasta, Japanista, Taiwanista tai Etelä-Koreasta). Potilaiden PD-L1-statuksella ei näyttänyt olevan vaikutusta hoidon tehoon. OS-tulokset ennalta määrättyissä alaryhmissä mukailivat tuloksia OS:n suhteen. (6)

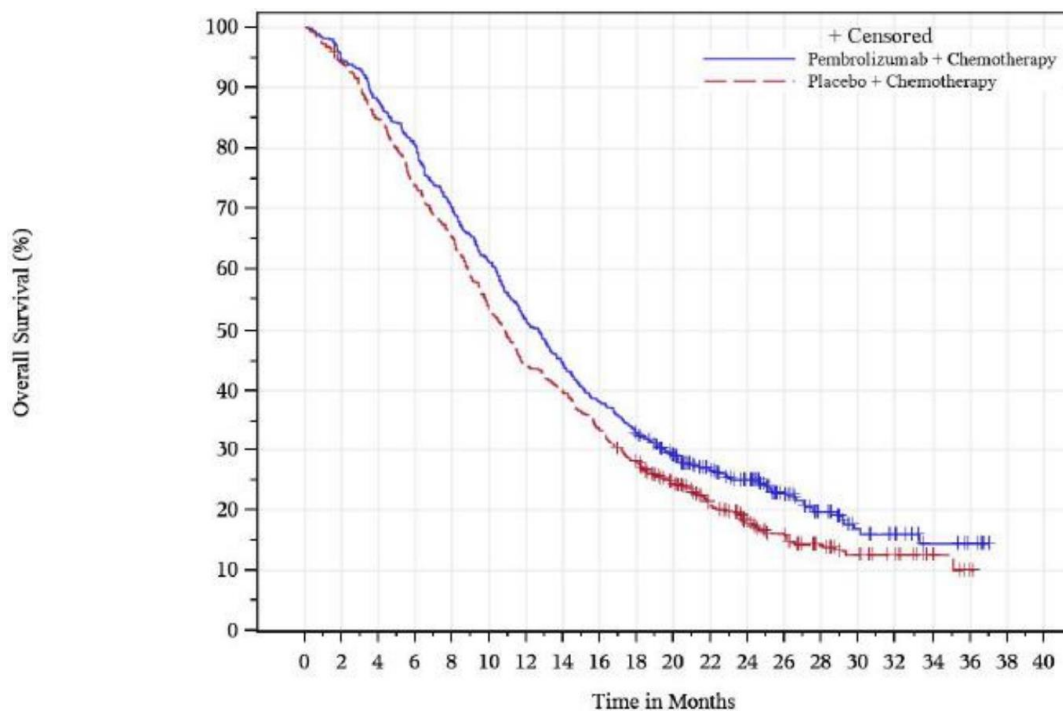
KEYNOTE-966-tutkimuksessa tulokset ennalta määritellyissä alaryhmissä olivat suurimmaksi osaksi samankaltaisia kokonaiselossaoloajan suhteen. Maksanportista ja sapenjohtimesta lähtöisin olevaa syöpää sairastavilla potilailla oli huonompi OS-tulos kuin maksansisäistä syöpää sairastavilla potilailla. (4)



Number of subjects at risk

Durva + Gem + Cis	341	331	324	309	294	278	268	252	240	227	208	194	184	169	152	134	117	96	88	74	61	52	47	44	36	33	27	21	17	10	8	5	3	1	0
Placebo + Gem + Cis	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	3	2	1	0	0

Kuvio 1. TOPAZ-1-tutkimuksen kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaajat durvalumabi- (punainen) ja plasebo-yhdistelmähoitoja (sininen) saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 25.2.2022) (6).



Number of participants at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Chemotherapy	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Kuvio 2. KEYNOTE-966-tutkimuksen kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaajat pembrolitsumabi- (sininen) ja plasebo-yhdistelmähoitojen (punainen) saaneilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 15.12.2022) (4).

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

TOPAZ-1-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30- ja EORTC QLQ-BIL21-mittareilla. Elämänlaadun tulokset eivät poikenneet tilastollisesti merkitsevästi hoitohaarojen välillä. (6)

KEYNOTE-966-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EORTC-QLQ-C30-, EORTC-QLQ-BIL21- ja EQ-5D-5L-mittareilla. Kaikilla mittareilla elämänlaadun tulokset olivat samansuuntaisia. Elämänlaatu oli samanlainen molemmissa hoitohaaroissa tutkimuksen alusta viikkoon 18 saakka. (4)

Hoidon kesto

Yhteenveto TOPAZ-1- ja KEYNOTE-966-tutkimuksissa havaituista hoidon kestoista tarkasteltavien yhdistelmähoitojen osalta on esitetty **taulukossa 4**.

Taulukko 4. Yhdistelmähoitojen kestot TOPAZ-1- (6) ja KEYNOTE-966-tutkimuksissa (4, taulukko 47).

	TOPAZ-1 D + Gem/Cis ^a (n = 338)	KEYNOTE-966 P + Gem/Cis ^b (n = 529)
Hoidon keston keskiarvo, kk (SD) [hoitosykliä]	7,25 (4,70) [9,5 sykliä]	8,04 (6,87) [11,65 sykliä]
Hoidon keston mediaani, kk (Vaihteluväli) [hoitosykliä]	7,33 (0,1–24,5) [10,0 sykliä]	6,37 (0,03–36,4) [9,2 sykliä]
Potilaat, joilla hoito jatkuu, n (%)	63 (18,6)	27 (5,1)

D: durvalumabi; **Gem:** gemsitabiini; **Cis:** sisplatiini; **P:** pembrolitsumabi

^a Tiedonkeruun katkaisu 11.8.2021

^b Tiedonkeruun katkaisukohta 15.12.2022

3.6 Turvallisuus

Yhteenveto TOPAZ-1- ja KEYNOTE-966-tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista tarkasteltavien yhdistelmähoitojen osalta on esitetty **taulukossa 5**. Tutkimusten perusteella pembrolitsumabin yhdistelmähoidolla havaittiin jonkin verran durvalumabin yhdistelmähoitoa enemmän hoitoon liittyviä vakavia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia. Tarkemmin eriteltyä vertailua pelkästään durvalumabin ja pembrolitsumabin välillä ei voida tehdä puutteellisen tiedon takia.

Taulukko 5. Yhteenveto TOPAZ-1 (tiedonkeruun katkaisu 11.8.2021) ja KEYNOTE-966 (tiedonkeruun katkaisu 15.12.2022) -tutkimusten haittatapahtumista (4,6).

	TOPAZ-1 D + Gem/Cis (n = 338) n (% potilaista)	KEYNOTE-966 P + Gem/Cis (n = 529) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	336 (99,4)	524 (99,1)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	256 (75,7)	451 (85,3) ^a
Vakava haittatapahtuma (SAE)	160 (47,3)	276 (52,2)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	44 (13,0)	138 (26,1)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	12 (3,6)	31 (5,9)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma		
• Johonkin yhdistelmän hoitoon liittyvä	314 (92,9)	493 (93,2)
• Durvalumabiin tai pembrolitsumabiin liittyvä	154 (45,6)	-
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)		
• Johonkin yhdistelmän hoitoon liittyvä	212 (62,7)	377 (71,3) ^a
• Durvalumabiin tai pembrolitsumabiin liittyvä	37 (10,9)	-
Vakava haittatapahtuma (SAE)		
• Johonkin yhdistelmän hoitoon liittyvä	53 (15,7)	121 (22,9)
• Durvalumabiin tai pembrolitsumabiin liittyvä	20 (5,9)	-
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma		
• Johonkin yhdistelmän hoitoon liittyvä	30 (8,9)	102 (19,3)
• Durvalumabiin tai pembrolitsumabiin liittyvä	8 (2,4)	47 (8,9)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma		
• Johonkin yhdistelmän hoitoon liittyvä	2 (0,6)	8 (1,5)
• Durvalumabiin tai pembrolitsumabiin liittyvä	2 (0,6)	2 (0,4)

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

TEAE: Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

3.6.1 TOPAZ-1-tutkimuksen turvallisuus

Durvalumabi-yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili perustuu TOPAZ-1-tutkimuksen potilasjoukkoon, jossa potilaat saivat durvalumabi-gemsitabiini-sisplatiini- (n = 338) tai plasebo-gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoidoa (n = 342) hoito-ohjelman mukaisesti (tiedonkeruun katkaisu 11.8.2021). Hoidon keston mediaani oli pidempi durvalumabi-ryhmässä (7,33 kk vs. 5,77 kk) johtuen pidemmästä monoterapia-vaiheesta. Tutkimuksen aikana potilaita kuoli 198 (58 %) durvalumabi-haarassa ja 226 (66 %) plasebo-haarassa. Suurin osa kuolemista (181 ja 211 tapausta) johtui edenneestä taustasairaudesta. (6)

Lähes kaikilla durvalumabia saaneilla havaittiin yksi jonkin asteinen haittatapahtuma (**taulukko 5**). Yleisimmät haittatapahtumat durvalumabi-yhdistelmähoidoa saaneilla potilailla olivat anemia (48,2 %), pahoinvointi (40,2 %), ummetus (32,0 %), neutropenia (31,7 %), väsymys (26,9 %), alentunut neutrofiilien määrä (26,9 %), vähentynyt ruokahalu (25,7 %), vähentynyt verihiutaleiden määrä (20,7 %) ja kuume (20,1 %). (6)

EMAn arviointiraportissa keskeinen hoitoon liittyvä huolenaihe oli immuunivälitteiset haittatapahtumat. Niitä esiintyi durvalumabi-hoidolla hieman enemmän kuin plasebo-hoidolla (13 % vs. 5 %), mutta suurin osa (81 %) oli kuitenkin matala-asteisia. Vakavia haittatapahtumia esiintyi yhtä paljon (1,8 %) molemmissa hoitohaaroissa. (6)

3.6.2 KEYNOTE-966-tutkimuksen turvallisuus

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili perustuu KEYNOTE-966-tutkimuksen potilasjoukkoon, jossa potilaat saivat pembrolitsumabi-gemsitabiini-sisplatiini- (n = 529) tai plasebo-gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoidoa (n = 534) hoito-ohjelman mukaisesti vähintään yhden annoksen (tiedonkeruun katkaisu 15.12.2022). Hoidon keston mediaani oli hieman pidempi pembrolitsumabi-ryhmässä (6,37 kk vs. 5,54 kk) johtuen todennäköisesti pidemmästä PFS-ajasta. Hoito keskeytyi molemmissa hoitohaaroissa lähes kaikilla potilailla (92,4 % vs. 94,4 %) johtuen pääosin taudin etenemisestä (61,2 % vs. 66,3 %). Tutkimuksen aikana potilaita kuoli 409 (76,7 %) pembrolitsumabi-haarassa ja 443 (82,6 %) plasebo-haarassa. (4, taulukko 13)

Lähes kaikilla pembrolitsumabin yhdistelmähoidoa saaneilla potilailla havaittiin yksi jonkin asteinen haittatapahtuma (**taulukko 5**). Yleisimmät haittatapahtumat pembrolitsumabi-yhdistelmähoidoa saaneilla potilailla olivat neutrofiilien määrän lasku (62,4 %), anemia (61,1 %), pahoinvointi (44,0 %), verihiutaleiden määrän lasku (39,9 %), väsymys (35,3 %), ummetus (35,2 %), ruokahakun vähentyminen (27,2 %), valkosolujen määrän vähentyminen (26,7 %), kuume (26,3 %) ja oksentaminen (23,1 %). (4)

EMAn arviointiraportissa keskeisimmät hoitoon liittyvät huolenaiheet olivat immuunivälitteiset haittatapahtumat sekä infuusioon liittyvät reaktiot, joita havaittiin pembrolitsumabi-hoidolla vertailuhoitoa enemmän (22,1 % vs. 12,9 %). Nämä haittatapahtumat eivät poikkea pembrolitsumabin jo aiemmin tunnetusta turvallisuusprofiilista. (4)

4 Kustannukset

4.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Sekä durvalumabin että pembrolitsumabin yhdistelmähoidoissa on samanlainen annostelu gemsitabiinin ja sispitatiinin osalta, joten kustannuslaskelmissa (**taulukko 6**) on huomioitu pelkästään durvalumabin ja pembrolitsumabin lääke- ja annostelukustannukset. Annostelukustannuksena käytettiin vuoden 2023 hintatasoon indeksikorjattua keskimääräistä sairaaloiden annostelukustannusta (307,10 €). (11)

Durvalumabia on saatavilla kahdessa eri pakkauskoossa: 120 mg/2,4 ml ja 500 mg/10 ml, joiden verottomat tukkuhinnat ovat 760,75 € ja 3 169,78 €. TOPAZ-1-tutkimukseen (6) perustuvalla suositusannostelulla durvalumabia annostellaan 1 500 mg (i.v.) kerran 21 päivän hoitosykliä yhdistelmähoidon kanssa ja sen jälkeen kerran 28 päivän sykliä monoterapiana. Näin ollen yhden annoksen hinnaksi saadaan 9 509,34 € kolmella isommalla pakkauksella.

Pembrolitsumabia on saatavilla yhdessä pakkauskoossa: 100 mg/4 ml, jonka veroton tukkuhinta on 3566,00 €. KEYNOTE-966-tutkimukseen (4) perustuvalla suositusannostelulla pembrolitsumabia annostellaan 200 mg (i.v.) kerran 21 päivän hoitosykliä. Näin ollen yhden annoksen hinnaksi saadaan 7 132,00 € kahdella kokonaisella pakkauksella.

Taulukko 6. Pembrolitsumabin ja durvalumabin yhden hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset.

Lääke	Annos / sykli	Pakkauksen hinta (€)	Lääke-kustannus / sykli (€)	Annostelukustannus / sykli (€)	Yhteensä / sykli (€)
Durvalumabi	1 500 mg	3 169,78 (50 mg/ml, 10 ml)	9 509,34	307,10	9 816,44
Pembrolitsumabi	200 mg	3 566,00 (25 mg/ml, 4 ml)	7 132,00	307,10	7 439,10

Hoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin olivat durvalumabi-hoidolla noin 93 000 € ja pembrolitsumabi-hoidolla noin 87 000 € (**taulukko 7**). Durvalumabi-hoidon kestoksi oletettiin 7,3 kuukautta ja pembrolitsumabi-hoidon 8,0 kuukautta kliinisten tutkimusten keskimääräisten hoitojen kestoja mukaisesti. Lääkehoidon potilaskohtaiset kokonaiskustannukset on lisäksi esitetty mahdolliset alennukset huomioiden (**taulukko 7**).

Taulukko 7. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset alennusprosenttein.

Lääkehoito	Potilaskohtaiset kokonaiskustannukset (€), kun hinnanalennus					
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
Durvalumabi ^a	93 256,18	83 930,56	74 604,94	65 279,33	55 953,71	46 628,09
Pembrolitsumabi ^b	86 665,5	77 999,0	69 332,4	60 665,9	51 999,3	43 332,8

^a Durvalumabi-hoidon kesto 7,25 kk perustuu TOPAZ-1-tutkimukseen (6)

^b Pembrolitsumabi-hoidon kesto 8,04 kk perustuu KEYNOTE-966-tutkimukseen (4)

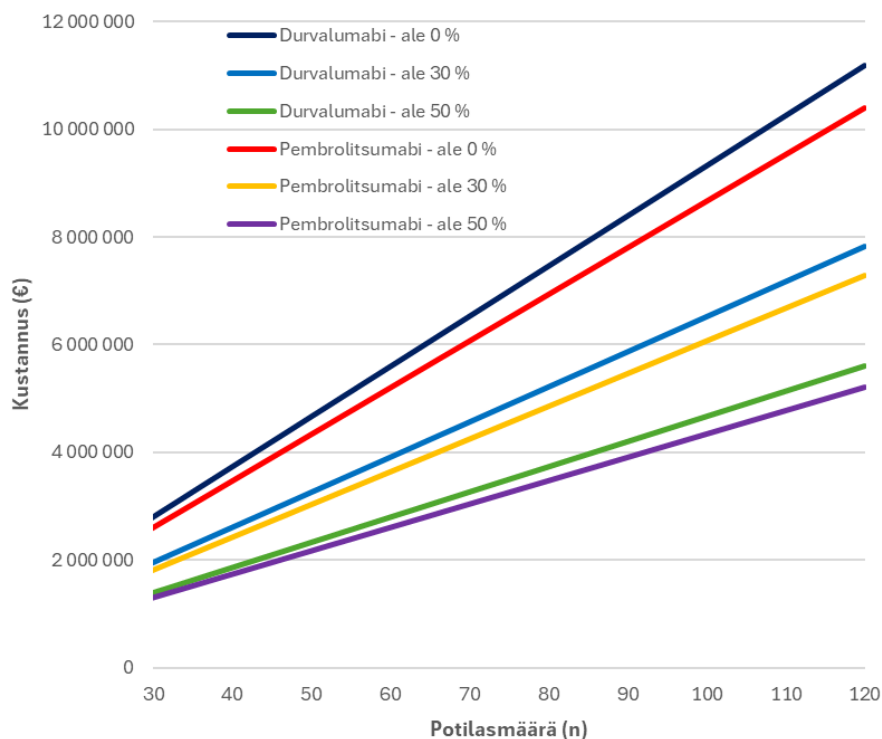
4.2 Potilasmääräarvio ja budjettivaikutus

Fimea arvioi potilasmäärää rekisteritietoon ja kirjallisuuteen perustuen. Vuosittain sappitiesyöpään sairastuu noin 150 potilasta, joista leikkaukseen soveltuu noin 20–40 % potilaista (2,3). Näin ollen arvioitavia hoitoja voisi saada noin 90–120 potilasta vuosittain. Sekä durvalumabin että pembrolitsumabin myyntilupien haltijoiden arvio hoitoihin soveltuvista potilaista on noin 40–50 potilasta vuosittain.

Potilasmäärään liittyvän epävarmuuden takia Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset 30–120 potilaalle. Listahinnoilla lasketut vuosittaiset kustannukset vaihtelevat durvalumabilla 2,8–11,2 miljoonan euron ja pembrolitsumabilla 2,6–10,4 miljoonan euron välillä (**taulukko 8**). Esimerkiksi 45 potilaalla vuosittaiset kustannukset olisivat durvalumabilla noin 4,2 miljoonaa euroa ja pembrolitsumabilla 3,9 miljoonaa euroa. 50 % alennuksella vuosittaiset kustannukset 30–120 potilaalle vaihtelevat durvalumabilla 1,4–5,6 miljoonan euron ja pembrolitsumabilla 1,3–5,2 miljoonan euron välillä (**kuvio 3**). Tässä esitetyt kokonaiskustannukset ovat samalla durvalumabin ja pembrolitsumabin budjettivaikutus pelkkään gemsitabiini-sisplatiini-hoitoon verrattuna, sillä gemsitabiini-sisplatiini-hoidon kustannukset oletettiin samansuuruisiksi molemmissa arvioitavissa hoidoissa.

Taulukko 8. Durvalumabin ja pembrolitsumabin listahintaiset kokonaiskustannukset eri potilasmäärillä.

Lääkehoito	Kokonaiskustannukset (€), kun potilasmäärä				
	30	45	60	90	120
Durvalumabi	2 797 685	4 196 528	5 595 370	8 393 056	11 190 741
Pembrolitsumabi	2 599 965	3 899 948	5 199 931	7 799 896	10 399 862



Kuvio 3. Durvalumabin ja pembrolitsumabin kokonaiskustannukset eri potilasmäärillä ja eri alennusprosentteilla.

5 Kustannusvaikuttavuus

Durvalumabi-gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoiton kustannusvaikuttavuutta on tutkittu muiden maiden HTA-arvioinneissa (**taulukko 9**), joiden tulokset eivät ole julkisia, sekä yhdessä artikkelissa kiinalaisen terveydenhuoltojärjestelmän näkökulmasta (12). Artikkelin analyysissä käytettiin TOPAZ-1-tutkimuksen tietoja, ja vertailuhoitona oli yhdistelmähoito ilman durvalumabia. Durvalumabin yhdistelmähoito tuotti 0,12 laatuainotettua elinvuotta ja maksoi 18 555 \$ enemmän kuin vertailuhoito, jolloin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 159 644 \$/QALY. Saatuja tuloksia ei voida suoraan verrata suomalaiseen terveydenhuoltoon esimerkiksi kustannusten osalta (**taulukko 7**) mutta niitä voidaan pitää suuntaa antavina.

6 Muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönotosta

Yhteenvedo muiden maiden arvioinneista on esitetty **taulukossa 9**. Kaikissa muissa tarkastelluissa maissa on tehty HTA-arviointi durvalumabin osalta. Durvalumabin käyttöönottoa suositellaan useimmissa maissa ehdollisesti hinnanalennuksella. Pembrolitsumabia käyttöönottoa suositellaan ehdollisella hinnanalennuksella Kanadassa. Myös Ruotsissa pembrolitsumabin käyttöä suositellaan.

Taulukko 9. Yhteenvedo muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tila 12.6.2024
Norja (Nye metoder)	Durvalumabin arviointi valmistui huhtikuussa 2024. Se päätettiin suositella käyttöönotettavaksi kesäkuusta 2024 alkaen, kunhan hinta on sama tai alhaisempi kuin arvioinnissa käytetty hinta. Pembrolitsumabin arviointi on kesken.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Durvalumabin arviointi valmistui maaliskuussa 2024, ei vielä käyttösuositusta. Pembrolitsumabia suositellaan käytettäväksi.
Tanska (Medicinerådet)	Durvalumabin arviointi valmistui huhtikuussa 2024, ei vielä käyttösuositusta. Pembrolitsumabista ei arviointia.
Iso-Britannia (NICE)	Durvalumabin arviointi valmistui tammikuussa 2024 ja sitä suositellaan käytettäväksi alennetulla hinnalla. Pembrolitsumabin arviointi lopetettu huhtikuussa 2024, sillä myyntiluvan haltija ei ole toimittanut materiaaleja.
Skotlanti (SMC)	Durvalumabin arviointi valmistui marraskuussa 2023 ja sitä suositellaan käytettäväksi alennetulla hinnalla. Pembrolitsumabia ei suositella käytettäväksi. Myyntiluvan haltija ei toimittanut hakemusta.
Kanada (CADTH)	Durvalumabin arviointi valmistui helmikuussa 2023 ja sitä suositellaan indikaation mukaiseen käyttöön alennetulla hinnalla. Pembrolitsumabin suositus valmistui toukokuussa 2024. Se päätettiin suositella ehdollisesti käyttöönotettavaksi. Yksi ehdoista oli alennettu hinta.

7 Yhteenveto ja pohdinta

Kliinisissä tutkimuksissa kokonaiselossaoloajan mediaani oli durvalumabin yhdistelmähoidolla 12,9 kuukautta (TOPAZ-1) ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidolla 12,7 kuukautta (KEYNOTE-966) tarkastellussa käyttöaiheessa. Molemmat tutkimukset olivat faasin III tutkimuksia, joissa tarkasteltavien hoitojen yhdistelmähoitojen OS-mediaani oli vertailuhoitoa pidempi (12,9 kk vs. 11,3 kk ja 12,7 kk vs. 10,9 kk). Kokonaiselinajanodotteen kasvu oli durvalumabin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidoilla kuitenkin hyvin maltillinen kemoterapiaan verrattuna (1,6 kk ja 1,8 kk). Myös toissijaisten lopputulosmuuttujien tulokset olivat hyvin samankaltaisia tutkittujen hoitojen ja kemoterapian välillä.

Tulosten tulkintaa ja sovellettavuutta suomalaiseseen hoitokäytäntöön vaikeuttaa hoitosuosituksen puuttuminen. ESMO:n 2022 päivitetystä hoitosuosituksesta indikaation mukaiseen käyttöaiheeseen suositellaan ensisijaisesti gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoitoa, johon on mahdollisesti yhdistetty durvalumabi. Korkean MSI-statuksen potilaille suositellaan pembrolitsumabia. Tällä hetkellä vakiintuneena hoitokäytäntönä on gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito.

Lähes kaikilla (>99 %) TOPAZ-1- ja KEYNOTE-966-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja suurella osalla (>75 % potilaista) asteen 3–5 haittatapahtuma. Yhdistelmähoitojen haittatapahtumiin vaikuttavat myös gemsitabiini ja sisplatiini. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla havaittiin jonkin verran durvalumabi-yhdistelmähoitoa enemmän hoitoon liittyviä vakavia (22,9 % vs. 15,7 %) ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia (19,3 % vs. 8,9 %).

Hoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin olivat durvalumabi-hoidolla noin 93 000 € ja pembrolitsumabi-hoidolla noin 87 000 €. Hoitojen kestoksi oletettiin durvalumabilla 7,3 kuukautta (9,5 sykliä) ja pembrolitsumabilla 8,0 kuukautta (11,65 sykliä) kliinisten tutkimusten keskimääräisten hoitojen kestojen mukaisesti. Syklikohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat durvalumabilla noin 9 800 € ja pembrolitsumabilla noin 7 400 €.

Mikäli vuosittain hoidetaan 30–120 potilasta, listahinnoin laskettu budjettivaikutus olisi durvalumabilla noin 2,8–11,2 miljoonaa euroa ja pembrolitsumabilla noin 2,6–10,4 miljoonaa euro pelkkään gemsitabiini-sisplatiini-hoitoon verrattuna. 45 vuosittaisella potilaalla budjettivaikutus durvalumabilla on noin 4,2 miljoonaa euroa ja pembrolitsumabilla 3,9 miljoonaa euroa listahinnoin laskettuna. Kustannuslaskelmissa ei ole huomioitu pelkän gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoidon kustannuksia, jolloin hoitojen todelliset kokonaiskustannukset ovat jonkin verran tässä esitettyjä budjettivaikutuksia suuremmat. Mahdolliset alennukset kuitenkin muuttavat tilannetta ja niiden vaikutusta on mahdollista arvioida melko suoraviivaisesti edellä mainituista luvuista, mikäli ne ovat tiedossa.

Sappitiesyöpä on hyvin huonoennusteinen tauti ja durvalumabin tai pembrolitsumabin lisääminen kemoterapiaan sai aikaan melko vaatimattoman OS-ajan kasvun TOPAZ-1- ja KEYNOTE-966-tutkimusten mukaan. Kuitenkin useissa tarkastelluista maista suositellaan durvalumabin yhdistelmähoitoa tässä indikaatiossa. Pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa suositellaan Kanadassa ja Ruotsissa.

Lähteet

1. Sallinen V, Peltola K, Mäkisalo H. Maksaportin sappitiesyöpä eli Klatskinin tuumori. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2019 [Cited 05/22/2024];135(6):599–607. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14836>
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. [Cited 05/22/2024]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Mäkisalo H. Maksan ja sappiteiden syövät. Lääkärin käsikirja. April 11, 2024 [Cited 05/22/2024]; www.terveysportti.fi
4. Keytruda. Pembrolitsumabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency (EMA). EMEA/H/C/003820/II/0138. Julkaistu 11.1.2024. [Cited 05/23/2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0138-epar-assessment-report-variation_en.pdf
5. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. February 2023;34(2):127–40. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.506
6. Imfinzi. Durvalumabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency (EMA). EMEA/H/C/004771/II/0046. Julkaistu 2.5.2023. [Cited 05/23/2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Imfinzi (durvalumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004771. European Medicines Agency (EMA). Julkaistu 30.10.2018, päivitetty 5.4.2024.
8. Keytruda (pembrolitsumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/003820. European Medicines Agency (EMA). Julkaistu 30.7.2015, päivitetty 15.5.2024. [Cited 05/23/2024]; https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fi.pdf
9. Finn RS, Ueno M, Yoo C, et al. Three-year follow-up data from KEYNOTE-966: Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) compared with gem/cis alone for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC).
10. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. Cholangiocarcinoma Foundation 2024 Annual Conference. July 26, 2024; DOI:10.1056/evidoa2200015
11. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, et al. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. 2019;22(4). DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
12. Zhao Q, Xie R, Zhong W, et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. December 1, 2023;21(1). DOI:10.1186/s12962-023-00429-9