

Hyväksytty Palkon neuvoston kokouksessa 19.12.2024

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

### Durvalumabia sisältävä yhdistelmähoito sappitiesyövän ensilinjan hoidossa

Durvalumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan sappitiesyövän ensilinjan hoidossa aikuisilla, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä.

Palkon näkemyksen mukaan durvalumabin lisääminen gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon ei tuo kliinisesti merkittävää lisähyötyä leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä sappitiesyöpää sairastaville. Durvalumabin lisääminen ei aiheuttanut uusia merkittäviä turvallisuushuolia, mutta hoitoon liittyi vertailuhoitoa enemmän matala-asteisia immuunivälitteisiä haittatapahtumia. Durvalumabi lisää merkittävästi yhdistelmähoiton kustannuksia.



## 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 ..... | 3 |
| 7  | Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....                       | 4 |
| 8  | Johtopäätökset.....   | 4 |
| 9  | Yhteenveto suosituksesta .....  | 6 |
| 10 | Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta .....             | 6 |

## 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, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [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 suosituksen kohteena on durvalumabia sisältävä yhdistelmähoito sappitiesyövän ensilinjan hoidossa.

Suositus perustuu pääosin Fimean 12.6.2024 julkaisemaan durvalumabin käyttöaiheen laajennusta koskevaan arviointilausuntoon (Dnro FIMEA/2024/003068).

## 2 Terveysongelma

Sappitiesyöpä (kolangiokarsinooma) on sappitiehyistä alkunsa saanut maksasyöpä, joka luokitellaan sijaintinsa perusteella maksansisäiseen, maksanportin tai sapenjohtimen syöpään (Sallinen ym. 2019). Suomen syöpärekisterin mukaan uusia sappirakko- ja sappitiesyöpiä todettiin vuositasolla 320–380 vuosina 2018–2022. Tapauksista noin 150 on sappitiesyöpiä, joita esiintyy pääosin iäkkäämmillä miehillä (Mäkisalo 2024).

Sappitiesyövän hoito riippuu kasvaimen sijainnista ja edenneisyydestä. Ensisijainen hoito on leikkaus, joka soveltuu noin 20–40 %:lle potilaista. Leikkauksen jälkeen noin 20–50 % potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua. Leikkaukseen soveltumattomilla potilailla vastaava elossaolo-osuus on noin 14–16 % (Mäkisalo 2024).

## 3 Arvioitava menetelmä

Vaikutusmekanismiltaan 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 lisäten T-soluaktivaatiota. Se on tarkoitettu yhdistelmänä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä.

Durvalumabi sai myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2018 (Imfinzi, EPAR). Durvalumabi on lisäksi tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän, metastasoituneen pienisoluisen

keuhkosityövän ja leikkaushoitoon soveltumattoman tai metastasoituneen maksasolusyövän hoitoon.

Palko on hyväksynyt ei-pienisoluisen keuhkosityöpä käyttöaiheita koskevat suositukset vuonna 2019 ja 2021 sekä maksasolusyöpä käyttöaihetta koskevan suosituksen vuonna 2024.

#### **4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan**

Aiemmin hoitamattoman leikkaukseen soveltumattoman edenneen sappitiesyövän hoitoon ei ole suomalaista hoitosuositusta. Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO) vuonna 2022 päivitetyn hoitosuosituksen (Vogel ym. 2023) mukaan ensilinjan hoitoon suositellaan gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoitoa, johon on mahdollisesti yhdistetty durvalumabi.

#### **5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi**

Tutkimusnäyttö durvalumabin vaikutuksesta sappitiesyövässä perustuu pääasiassa faasin III satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (TOPAZ-1). Tutkimuksen kohderyhmänä olivat aiemmin hoitamattomia ja leikkaukseen soveltumattomia tai edennyttä sappitiesyöpää sairastavat aikuispotilaat (Imfinzi EPAR).

TOPAZ-1-tutkimuksen potilaat (n = 685) satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai durvalumabia (n = 341) ja toinen plaseboa (n = 344) yhdistettynä gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon. Kahdeksan hoitosyklin jälkeen potilaat saivat monoterapiana joko durvalumabia tai plaseboa 28 päivän sykleissä niin kauan, kunnes tauti eteni, ilmeni ei-hyväksytyjä haittoja tai jokin muu hoidon lopettamiskriteeri täyttyi. TOPAZ-1-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) potilaiden satunnaistamisesta kuolemaan. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisvasteosuus (ORR), ja vasteen kesto (DOR).

OS mediaani oli tiedonkeruun katkaisussa (25.2.2022) durvalumabin yhdistelmähoidolla 12,9 kuukautta (95 %:n LV 11,6–14,1) ja plasebo + yhdistelmähoidolla 11,3 kuukautta (95

VN/14979/2024

%:n LV 10,1–12,5). Vastaavasti PFS mediaani oli 7,2 kk (95 %:n LV 6,7–7,4) ja 5,7 kk (95 %:n LV 5,6–6,7). Durvalumabin yhdistelmähoidolla 7 potilasta saavutti täydellisen vasteen (2,1 %) ja vertailuhoidolla täydellisen vasteen saavutti 2 potilasta (0,6%), ORR oli vastaavasti 26,7% ja 18,7%. DOR mediaani oli 6,4 kk durvalumabin yhdistelmähoidolla (95 %:n LV 5,9–8,1) ja 6,2 kk vertailuhoidolla (95 %:n LV 4,4–7,3). Durvalumabin yhdistelmähoito näyttäytyi vertailuhoitoa vain hieman parempana kokonaiselossaoloajalla mitattuna. OS-mediaani säilyi samanlaisena kolmen vuoden seuranta-ajan analyysissä (Oh ym. 2024).

TOPAZ-1-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä havaittiin viitteitä durvalumabia sisältävän yhdistelmähoidon heikommasta tehosta potilailla, joiden kasvain sijaitsi sappirakossa. Potilaiden PD-L1-statusella ei näyttänyt olevan vaikutusta hoidon tehoon. (EPAR)

TOPAZ-1-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30- ja EORTC QLQ-BIL21-mittareilla. Elämänlaadun tulokset eivät poikenneet merkittävästi hoitoharojen välillä (EPAR).

Lähes kaikilla durvalumabia saaneilla havaittiin vähintään yksi jonkin asteinen haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat durvalumabi-yhdistelmähoitoa 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 verihiiutaleiden määrä (20,7 %) ja kuume (20,1 %).

Keskeinen hoitoon liittyvä huolenaihe on immuunivälitteiset haittatapahtumat. Niitä esiintyi durvalumabia sisältävällä yhdistelmähoidolla hieman enemmän kuin vertailuhoidolla (13 % vs. 5 %), mutta suurin osa (81 %) haittatapahtumista oli matala-asteisia. Vakavia haittatapahtumia esiintyi yhtä paljon (1,8 %) molemmissa hoitoryhmissä. (EPAR)

## **6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

Durvalumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin olivat noin 93 000 €, kun durvalumabin yhdistelmähoidon kestoksi oletettiin 7,3 kuukautta TOPAZ-1-tutkimuksen keskimääräisten hoitojen kestojen mukaisesti.

Durvalumabin myyntiluvan haltijan arvio hoitoihin soveltuvista potilaista on noin 40–50 potilasta vuosittain. Potilasmäärään liittyvän epävarmuuden takia Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset 30–120 potilaalle. Durvalumabin listahinnoilla lasketut vuosittaiset kustannukset vaihtelevat 2,8–11,2 miljoonan euron välillä. Kokonaiskustannus on samalla durvalumabin budjettivaikutus pelkkään gemsitabiini-sisplatiini-hoitoon verrattuna.

Durvalumabi-gemsitabiini-sisplatiini-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuutta on tutkittu muiden maiden HTA-arvioinneissa, joiden tulokset eivät ole julkisia. Durvalumabin käyttöönottoa suositellaan useimmissa maissa ehdollisesti hinnanalennuksella (Norja, Iso-Britannia, Kanada, Skotlanti). Lisäksi Ruotsi ja Tanska ovat tehneet myönteisen päätöksen käyttöönotosta sappitiesyövässä.

## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä on vakava ja huonoennusteinen sairaus. Aiemmin hoitamattomilla potilailla solunsalpaajahoito hidastaa taudin etenemistä, mutta ei ole hoitomuotona parantava. Durvalumabin lisäämisellä solunsalpaajahoitoon ei juurikaan voida vaikuttaa potilaiden elinajan odotteeseen. Hoitoon liittyy immunologisille hoidoille tyypillisiä haittoja ja riskejä.

Hoidon järjestämiseen ei liity erityisiä kysymyksiä.

## 8 Johtopäätökset

Durvalumabin tehoa ja turvallisuutta sappitiesyövässä on tutkittu faasin III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (TOPAZ-1), jossa aiemmin hoitamattomia ja leikkaukseen soveltumattomia tai edennyttä sappitiesyöpää sairastavat aikuispotilaat saivat durvalumabia yhdistettynä gemsitabiiniin ja sisplatiiniin. Tutkimuksessa oli myös verrokkiryhmä, joka sai pelkästään gemsitabiinia ja sisplatiinia.

VN/14979/2024

Durvalumabia sisältävä yhdistelmähoito näyttäytyi vain hieman vertailuhoitoa parempana kokonaisuolosuhteilla (OS) mitattuna. Elinajanodotteen mediaanin kasvu oli durvalumabia sisältäneellä yhdistelmähoidoilla hyvin maltillinen (1,5 kk). Myös toissijaisten lopputulosmuuttujien tulokset olivat hyvin samankaltaisia tutkimusryhmien välillä. OS-mediaani säilyi samanlaisena kolmen vuoden seuranta-ajan analyysissä. Palkon näkemyksen mukaan durvalumabin lisääminen tavanomaisesti käytettyyn solunsalpaajien yhdistelmään ei tuo kliinisesti merkittävää lisähyötyä leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä sappitietyöpää sairastaville.

Alaryhmäanalyysissä havaittiin viitteitä durvalumabin yhdistelmähoidon heikommasta tehosta potilailla, joiden kasvain sijaitsi sappirakossa. Potilaiden PD-L1-statuksella ei näyttänyt olevan vaikutusta hoidon tehoon. Elämänlaadun tulokset eivät poikenneet merkittävästi hoitoryhmien välillä.

Lähes kaikilla durvalumabia saaneilla havaittiin vähintään yksi jonkin asteinen haittatapahtuma. Keskeinen hoitoon liittyvä huolenaihe on immuunivälitteiset haittatapahtumat. Niitä esiintyi durvalumabin yhdistelmähoidolla hieman enemmän kuin vertailuhoidolla, mutta suurin osa oli kuitenkin matala-asteisia. Vakavia haittatapahtumia esiintyi yhtä paljon molemmissa hoitoryhmissä.

Palkon näkemyksen mukaan durvalumabin lisääminen gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon ei tuo uusia merkittäviä turvallisuushuolia. Durvalumabin lisääminen hoitoon aiheutti hieman enemmän matala-asteisia immuunivälitteisiä haittatapahtumia kuin vertailuhoito.

Durvalumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin 7 kuukauden hoidossa olivat noin 93 000 €. Potilasmäärään liittyvän epävarmuuden takia Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset 30–120 potilaalle. Durvalumabin listahinnoilla lasketut vuosittaiset kustannukset ovat 2,8–11,2 miljoonaa euroa.



## 9 Yhteenveto suosituksesta

Durvalumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan sappitiesyövän ensi linjan hoidossa aikuisilla, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä.

Palkon näkemyksen mukaan durvalumabin lisääminen gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon ei tuo kliinisesti merkittävää lisähyötyä leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä sappitiesyöpää sairastaville. Durvalumabin lisääminen ei aiheuttanut uusia merkittäviä turvallisuushuolia, mutta hoitoon liittyi vertailuhoitoa enemmän matala-asteisia immuunivälitteisiä haittatapahtumia. Durvalumabi lisää merkittävästi yhdistelmähoidon kustannuksia.

## 10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, STM
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arviointiyllilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arviointiyllilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue

- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

#### Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Nina Erno-Ustinov, vastaava hammaslääkäri, Helsingin sosiaali- ja terveystoimiala; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Sirkku Jyrkkiö, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arviointiyliääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Tuula Kock, asiantuntijalääkäri, Hyvil; Jarmo Koski, hallintoyliääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kela; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Minna-Liisa Luoma, johtava asiantuntija, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos; Terhi Nevala, hallintoyliääkäri, OYS; Piia Rannanheimo, johtava asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto.

## 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Kesäkuu 2024 Fimean arviointilausunnon julkaisu
- 16.9.2024. suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 16.9.2024 Palkon lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 18.11.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 19.12.2024 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

## 14 Lähteet

Imfinzi. Durvalumabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency (EMA). EMEA/H/C/004771/II/0046. Julkaistu 2.5.2023.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Mäkisalo H. Maksan ja sappiteiden syövät. Lääkärin käsikirja. Huhtikuu 11, 2024;

[www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)

Oh, D-Y ym. 2022 Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer NEJM Evid 1(8) DOI: 10.1056/EVIDoa2200015

Oh, D-Y ym. 2024 Three-year survival and safety update from the Phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus chemotherapy in biliary tract cancer. Poster, esitetty

Cholangiocarcinoma Foundation 2024 Annual Conference, Salt Lake City, UT, April 17-19.

<https://ammf.org.uk/wp-content/uploads/2024/05/9.-Juan-Valle.pdf>

Sallinen V, Peltola K, Mäkisalo H. Maksaportin sappitiesyöpä eli Klatskinin tuumori.

Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2019;135(6):599–607.

<https://www.duodecimlehti.fi/duo14836>

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

Vogel A ym. 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