

Otakantaa – vaiheen kommentointi

Terveystieteiden tutkimuskeskus ja Palkon lääkejaosto hyväksyi kokouksessaan 16.9.2024 suositusluonnoksen, jonka mukaan **durvalumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan sappitiesyövän ensi linjan hoidossa aikuisilla, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä.**

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi – palvelussa 16.10.- 12.11.2024.

Kommentteja antoi 3 tahoa, jotka ilmoittivat edustavansa seuraavia taustatahoja

Terveyspalvelujen tuottaja 2/3

Sosiaali- ja terveysalan työntekijä 1/3

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

1 1/3

2 0/3

3 1/3

4 1/3

5 0/3

Kooste itse suositukseen tulleista kommentteista otsikoittain (vain siltä osin kuin kommentoitu):

Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

- Tietopohjassa ei ole huomioitu Topiaz-1-tutkimuksen tuoreinta päivitystä <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.285>, jossa seuranta-aika päättyy 23.10.2023.

Terveysongelma

- Terveysportin viitteen (Mäkisalo 2024) suhteen on huomioitava, että viitteessä mainitut leikattavissa olevien sappitiesyöpien määrät (20-40 %) sisältävät sekä suoraan leikattavat että neoadjuvanttihoitojen jälkeen leikattaviksi muuttuvat syövät.
- HUS Syöpäkeskuksessa olisi kommentoitavan lääkehoidon kriteerit täyttäviä potilaita vuosittain 8-10, mikä koko maan mittakaavassa tarkoittaisi noin 24-30 hoidettavaa potilasta vuodessa

Arvioitava menetelmä

- Huomioitava, että sekä durvalumabin ja pembrolitsumabin myyntilupien taustalla olevissa Topiaz-1 että Keynote-966-tutkimuksissa sappirakkosyövät on laskettu mukaan sappitiesyöpiin.

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

- Tarkka sanamuoto ESMOn hoitosuosituksessa on “The combination of cisplatin–gemcitabine with durvalumab should be considered in first-line BTC [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (MCBS) v1.1 score: 4.” Eli durvalumabi-lisää pitäisi harkita jokaiselle hoitokuntoiselle potilaalle. ESMO hoitosuositus luokittelee evidenssin korkeimpaan luokkaan I ja A. ESMO magnitude of benefit scale luokittelee durvalumabilisän luokkaan 4 (luokat 4 ja 5 = substantial benefit), eli lääke joka kuuluu ottaa käyttöön. Pembrolitsumabilisän vastaava hyöty on myös selvä evidenssi tämän lääkeryhmän hyödystä joka on täysin linjassa durvalumabin osoittaman hyödyn kanssa ensimmäisessä raportissa lyhyemmän seuranta-ajan puitteissa. Pembrolitsumabi tullaan lisäämään hoitosuositukseen lähiaikoina.

Vaikuttavuus ja turvallisuus

- Palkon lausuntoluonnoksessa on ohitettu se löydös, että erityisesti durvalumabihoitoa saaneista potilaista oli tuoreimpien päivitettyjen tulosten perusteella kolmen vuoden kohdalla hengissä yli kaksinkertainen määrä kuin ilman durvalumabia hoidetuista (17,0 % versus 7,6 %). Pembrolitsumabin osalta löydös oli samansuuntainen kahden vuoden seurannassa, vaikka lyhyemmällä seuranta-ajalla ero on pienempi (24,6 % versus 19,2 %).
- Jotta sappitiesyövän parantava leikkaushoito olisi mahdollinen useammalle potilaalle, tarvitaan siis tehokkaita neoadjuvanttihoitoja, joilla kasvain saadaan pienennettyä ja leikkaus tulee mahdolliseksi. Topiaz-1-tutkimuksessa durvalumabia saaneista potilaista selvästi useamman kasvain kutistui merkittävästi kuin tavanomaista hoitoa saaneiden (27 % versus 19 %). Lisäksi täydellisen hoitovasteen (kasvain häviää näkyvistä) saaneiden potilaiden määrä moninkertaistui (7 versus 2 potilasta).
- Palko toteaa, että Topiaz-1-tutkimuksessa nähtiin viitteitä siitä, että durvalumabin teho olisi huonompi sappirakkosyövässä. Tilastollisesti merkittäviä eroja ei kuitenkaan havaittu. Sappirakkosyöpäpotilaita oli vain 25 % tutkimuksen potilaista, eikä alaryhmäanalyysin voima riitä osoittamaan eroa, vaikka todellinen ero olisikin, joten mielestämme kyseistä johtopäätöstä ei tulisi esittää.
- Kokonaiselossaolon HR, ensisijainen päätemuuttuja, on parantunut jokaisessa vuosittaisessa updatessa ja erkanee koko ajan enemmän: ensimmäisessä vuonna 2022 julkaistussa se oli 0.80 (luottamusväli 0,66-0,97), vuonna 2024 julkaistussa 0,76 (0,64-0,91) ja suullisen esityksenä 2024 esitettyssä se oli 0,74 (0,63-0,87). ESMO magnitude of benefit scale pistää täten hyödyn luokkaan 4 (substantial benefit). Mediaanin delta kasvoi 1,3 kuukaudesta 1,6 kuukauteen joka on merkityksellinen syövässä joka on “high unmet need”, eli jossa vertailuhaaran elossaolomediaani on alle vuoden. Kautta linjan olemme Suomessa ottaneet käyttöön uudet lääkkeet 1,6 kuukauden elossaoloeron deltalla GI-syövässä.

Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

- Toistaiseksi durvalumabihoitoa kolangiokarsinoomassa on edes harkittu Suomessa vain hyväkuntoisille potilaille, joilla on ajateltu olevan mahdollisuus päästä maksikirurgian tai

maksansiirron piiriin, mikäli kasvain kutistuu. Tällaisessa neoadjuvanttihoiossa lääkkeen käyttöaika olisi myös rajattu, ennen maksan osapoistoa tyypillisesti alle vuosi ja ennen maksansiirtoa alle kaksi vuotta

- Mikäli durvalumabia käytetään vain rekisteröintitutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävillä potilailla gemsitabiini-sisplatiini -hoidon rinnalla, hoidettavia potilaita olisi koko maan mittakaavassa Suomessa 24-30 kpl ja durvalumabin kustannus siten listahinnalla hoidon keston mediaanin pohjalta laskettuna olisi 2.8 miljoonaa tai vähemmän. Muodostuvaa kustannusta on mahdollista pienentää järkevällä lääkeannostelulla kuten annostelemalla durvalumabi varhaisen tutkimusnäytön mukaisesti 20 mg/kg eikä flat dose 1500 mg annoksella, jolloin lääkekulutus alle 75 kg potilailla jää pienemmäksi. Esitetty korkein potilasmäärä 120 potilasta vuodessa on potilaita hoitavassa yksikössä kerättyjen hoidettujen potilaiden lukumäärien perusteella aivan suhteeton ja virheellinen.

Johtopäätökset

- Täten ehdotamme, että PALKO rajaa lääkkeen käytön yliopistosairaalan yhteismeetinkikäsittelyn pohjalta sovittavaksi ja vain sellaisille potilaille, jotka täyttävät tutkimuksen sisäänottokriteerit. Tarkka ja aikainen vastearvio, GI-onkologeilla normaalisti 2 kuukauden välein, myös vähentää kokonaiskustannuksia huomattavasti. Ehdotamme myös, että aina käytämme halvinta lääkettä tehoavista ja myös kilogrammamääräistä annostelua pembrolitsumabista (ja durvalumabista mikäli se on tiedossa) ja että pistämme painetta lääkeyritysten suuntaan lääkekustannuksen hillitsemiseksi, esim. shared risk model voisi olla yksi vaihtoehto. Karolinskassa GI-onkologit ovat siirtyneet täysin kilogrammamääräiseen annosteluun ja sillä saavutetaan merkittäviä säästöjä pienempikokoisilla potilailla ja siellä myös seurataan tarkasti rinnakkaisten tuotteiden hintoja kustannustehokkaan immuunivasteen muuntajäläkityksen osalta.
- Durvalumabin tulee kuulua paikallisesti edenneen ja etäpesäkkeisen sappitiesyövän hoitoon valikoiduille potilaille. Potilaan tulee täyttää rekisteröintitutkimuksen sisäänottokriteerit: tärkeimpinä hyvä suorituskyky (ECOG-suorituskykyluokka 0-1), eikä potilaalla saa olla aktiivista immunosuppressiivista hoitoa vaativaa sairautta tai muita hoidon toteuttamista estäviä vakavia perussairauksia. Edellytyksenä hoidolle on, että potilas käsitellään yliopistollisen keskussairaalan moniammatillisessa asiantuntijakokouksessa, jotta kirurgian, sädehoidon, muun paikallishoidon ja lääkehoidon mahdollisuudet tulevat tapauskohtaisesti arvioitua.

Kommenttien perusteella tehdyt muutokset

Palkon lääkejaosto keskusteli saaduista kommentteista, mutta ei ehdottanut muutoksia suosituksen sisältöön eikä suosituslauseeseen. Tobiaz-1 tutkimuksen tuorein päivitys oli jo otettu huomioon ota.kantaa-vaiheen suositusluonnoksessa.