

Otakantaa – vaiheen kommentointi

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon lääkejaosto hyväksyi kokouksessaan 16.9.2024 suositusluonnoksen, jonka mukaan **pembrolitsumabi 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 1 taho, jotka ilmoittivat edustavansa seuraavia taustatahoa

Terveyspalvelujen tuottaja 1/1

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

1 0/1

2 0/1

3 1/1

4 0/1

5 0/1

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

### **Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja**

On huomioitavaa sekä durvalumabia että pembrolitsumabia koskevat lausunnot koska potilasmääräarviot koskevat koko potilasryhmää.

### **Terveysongelma**

Sappitiesyövän potilasmäärän arviointi on hyvin haastavaa, kun syöpärekisterissä ei rekisteröidä maksasolusyöpää ja sappitiesyöpää erikseen. Maksasyöivistä noin 1/3 arvioidaan olevan sappitiesyöpiä. Yllä olevassa ei ole otettu kantaa lääkehoidolla hoidettavien osuuteen eikä siihen mikä osuus hoidetaan pelkällä oireenmukaisella hoidolla.

Vuosina 2016-2022 Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella todettiin 382 uutta sappitiesyöpäpotilasta. lähetteellä syöpälääkehoitoarvioon tuli 155 potilasta, joista 105 tuli paikallisesti edenneen tai metastasoituneen syövän hoitoon. Taysin väestöpohja on noin kymmenesosa Suomen väestöstä (540.000).

## 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

Faasi III tutkimus jossa pembrolitsumabin elossaolohyöty on todettu on tehty huolella. Tutkimuksessa on osoitettu 1,8 kk elossaolohyöty mediaanipotilaalla. Täydellisiä vasteita todettiin ja haittavaikutuskirjo oli solunsalpaajalääkepainotteinen. Tyypihaitat immuunivasteen muuntajaan liittyen oli linjassa aiemmin julkaistun kanssa. Täydellisiä vasteita todettiin ja haittavaikutuskirjo oli solunsalpaajalääkepainotteinen. Tyypihaitat immuunivasteen muuntajaan liittyen oli linjassa aiemmin julkaistun kanssa.

## Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Yliopistosairaaloiden GI-vastaavat arvioivat potilasmäärän olevan noin 20, korkeintaan 30 potilasta koko maassa vuositasolla, jos lääkettä käytetään tutkimuksen sisäänottokriteereiden mukaisesti.

Lääkehoitotiedot kattavat luotettavasti kaikki TAYSsa annettavat lääkehoidot, joita on aloitettu 109 potilaalle 7 vuoden aikana, eli 16 potilaalle 55 sairastuneesta (29 %) vuositasolla Pirkanmaalla.

Levinnyttä syöpää hoidettiin 105 potilaalla. Levinneen syövän lääkehoitoja on Pirkanmaalla annettu 79 potilaalle eli 11 potilaalle vuositasolla.

Liitännäishoitoarvioon tuli 50 potilasta, eli 6 potilasta vuodessa. Kapesitabiinia annettiin 14, gemsitabiinia + sisplatiinia 6, gemsitabiinia yksinään 4 ja gemsitabiini + muuta solunsalpaajaa 6 potilaalle seitsemän vuoden aikana.

Gemsitabiini + sisplatiini yhdistelmähoitoa levinneeseen syöpään on annettu 56 potilaalle eli 8 potilasta vuositasolla on aloittanut tämän yhdistelmähoidon, joka on ainut tehokkaaksi todettu ensilinjan hoito (Valle et al. NEJM 2010) ja immuunivasteen muuntajahoidon perusta. Vastaava arvio Turusta on 5-6 potilasta vuositasolla ja noin 20 potilasta HUSissa.

Gemsitabiini + sisplatiinihoidon Pirkanmaalla saaneista 50 % (28/56) olivat "fit for intense therapy" eli voisivat olla durvalumabi tai pembrolitsumabikandidaatteja jos heillä ei ole muita esteitä kuten autoimmuunitauteja tai vastaavaa.

## Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Valtaosalla paikallisesti edennyt sappitiesyöpä on parantumaton sairaus. Yksittäisillä potilailla nähdään täydellinen hoitovaste myös solunsalpaajahoidoilla ja se on ollut pitkäkestoinen myös osalla potilaistamme jo gemsitabiini+sisplatiinin aikakaudella. Osalla yhdistelmähoito pembrolitsumabilisillä on parantava tai antaa pitkäaikaishyödyn, mitä emme ole nähneet gemsitabiini ja sisplatiinin yhdistelmällä ABC-02 tutkimuksessa (Valle et al, NEJM 2010), eli väite että ”Durvalumabin lisäämisellä solunsalpaajahoitoon ei juurikaan voida vaikuttaa potilaiden elinajan odotteeseen” pitää paikkansa mediaania huonommilla potilailla mutta hyvän vasteen potilailla hyötyvien osuus on mielestämme kliinisesti merkittävä, mutta lopullista kannanottoa varten tarvitaan pidempi seuranta-aika jotta nähdään osuus pitkäaikaishyötyjiä varmemmin.

Ehdotamme, että PALKO rajaa lääkkeen käytön yliopistosairaalan yhteismeetinkäsittelyn 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.

## Johtopäätökset

Odotamme mielenkiinnolla pidempää seuranta-aikaa pembrolitsumabin osalta jotta pitkäaikaishyötyjien osuus varmistuu ja HR on kypsä riittävien tapahtumien ja seuranta-ajan saavuttamiseksi. Elinajanodote osoitti keskivertopotilaalla noin 1.8kk eron tutkimushaarojen välillä (HR 0.83).

Haittavaikutukset pembrolitsumabilisillä ovat samankaltaiset kuten mahasyövässä ja ruokatorvisyövässä jossa solunsalpaajat myös yhdistetään solunsalpaajiin, eli GI-syöpiin erikoistuneet onkologit ovat tottuneet tähän haittavaikutuskirjoon. Pidämme 7 % gr 3-4 luokan haittojen riskiä hyväksyttävänä ja toisaalta pidämme mielessä että osa potilaista voivat käydä hoidoissa haittavaikutuksetta puolen vuoden induktiohoidon jälkeen ja tällöin myös elämänlaatu paranee. Valtaosa haitoista ja elämänlaatua heikentävistä tekijöistä ovat liittyneenä gemsitabiiniin ja sisplatiiniin yhdistelmänä.

## Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Olemme valmiita moniammatilliseen meetingtoimintaan sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitamiseksi ja keräämään hoitotietoja hoidetuista potilaista GI-syöpää hoitavina onkologeina. Meillä on myös mahdollisuus tehdä kustannuslaskelma Taysissa toteutetusta hoidosta 2016-2022 hoidetuilla potilailla niin saisimme realistisen arvion sappitiesyövän hoidossa tarvittavista resursseista.

## **Kommenttien perusteella tehdyt muutokset**

Palkon lääkejaosto keskusteli saaduista kommenteista, mutta ei ehdottanut muutoksia suosituksen sisältöön eikä suosituslauseeseen.