PALVELUVALIKOIMA
Tjänsteutbudet | Choices in health care

1.9.2025

Yhteenveto tsolbetuksimabi suositusluonnoksen kommenteista

Palkon neuvosto hyväksyi kokouksessaan 6/2025 tsolbetuksimabia koskevan suositusluonnoksen. Tämän jälkeen luonnos oli julkisesti kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla 16.6.- 1.8.2025.

Kommentteja antoi 1 taho, joka ilmoitti edustavansa seuraavaa taustatahoa

Sosiaali- ja terveysalan työntekijä

Vastaus kysymykseen, kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta, oli 3/5 (5 korkein arvosana), perusteluina: Perustyö selvityksessä on ollut hyvää sekä FIMEAn että PALKOn osalta mutta johtopäätökset ja etsimällä etsityt perustelut epäämiselle ovat hyvinkin erikoiset eivätkä perustellut randomisoidun näytön ja aiempien johtopäätösten osalta.

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

Terveysongelma

Esiintyvyys Suomessa on 7-8/100.000 eli vähän vähemmän kuin Länsi-Euroopassa ja huomattavasti vähemmän kuin Aasiassa 22/100.000). Täten kustannusvaikutus on aika pieni Suomen mittakaavassa.

Arvioitava menetelmä

Tsolbetuksimabi tuo kliinisesti merkittävän elinaikaedun suomalaisille potilaille joiden odotettavissa oleva elinaika on alle vuosi. Biologisen lääkkeen lisällä saadaan biomarkkerilla määriteltyihin alaryhmiin elinaikaetu joka auttaa potilasta ja perhettä sopeutumaan kuolemaan. Biologisen lääkkeen lisä tuo myös elämänlaatuhyötyä kun se pidentää aikaa taudin etenemiseen. Maha- ja GE-junktiosyöpä syöpä ovat se GI-syöpäryhmä haimasyövän lisäksi jotka ovat todella oireisia. Täten hoitovasteen suurentuminen ja progressiovapaan elinajan pidentyminen ovat kliinisesti hyvin merkittäviä etuja.

Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Tays hoitaa noin 10 % Suomen väestöstä (540000 on väestöpohja syöpähoitojen lääkehoitojen osalta). Levinneitä todennäköisesti adenokarsinoomia on hoidettu 136 kpl syöpäpoliklinikalla. Heistä 77 ovat saaneet yhdistelmälääkehoitoa, 22 fluoropyrimidiiniä yksittäiaineena, (joista 15 trastutsumabin kera, eli 14% kuten olettaa sopii) ja 36 pelkkää oirehoitoa. Mediaani elinaika oli 10 kuukautta yhdistelmäsolunsalpaajaa saaneilla ja 8 kuukuatta yksittäissolunsalpaajahoitoa +/- biologista saaneilla. Eli yhdistelmähoidon tulokset ovat suoraan verrannollisia satunnaistettujen tutkimusten yhdistelmäsolunsalpaajatehoon.

Sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden mediaani elossaoloaika oli 11.5 kuukautta ja vastaavasti 8kk niillä jotka eivät täyttäneet kriteereitä. Biologista lääkelisää saaneiden elinaika oli 20 kuukautta. Kukaan yksittäissolunsalpaajaa saanut ei täyttänyt sisäänottokriteereitä, eli arjessa hoidamme näitä potilaita hyvin huolellisesti hoitokuntoisuuden mukaan räätälöiden. Uusien käyttöönotettujen lääkkeiden tulokset ovat tämän takia tutkimuksen kaltaiset GI-syöpäpotilailla.

Trialkriteerit täyttäville potilaille harkitaan CPS/HER2/MSI-H statuksen mukaan trastutsumabia ja nivolumabia/pembrolitsumabia tänä päivänä. Tämä tarkoittaa että yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa + biologista lääkettä aloitetaan maksimissaan 6 potilaalle Taysissa vuositasolla (40 potilasta 7 vuoden aikana).

CAPOX hoito eli capecitabine+oksaliplatiini oli ylivoimaisesti suosituin, FOLFOX toiseksi suosituin, eli ne hoidot mitkä on käytetty tutkimuksissa, on relevantteja myös Suomen hoitokäytännössä. Iso satunnaistettu Real2 tutkimus osoitti, että oksaliplatiini on ainakin yhtä hyvä kuin sisplatiini ja samaten kapesitabiini on yhtä hyvä tai parempi kuin infusionaalinen hoito, mutta sisplatiinia on käytetty vain kahdella potilaalla. CAPOX on kustannustehokkaampi hoitomuoto ja siksi Suomessa käytetyin. Pembrolitsumabi ja nivolumabi sekä tsolbetuksimabi kaikki yhdistetään joko CAPOX tai FOLFOX hoitoon eli niihin mitkä käytettiin kustannustehokkuus vertailussa ja näillä lääkkeillä on todettu sama teho. Kommentin jättäjän mukaan huoli siitä, että solunsalpaajavertailun koostumukset ja toimintamekanismit poikkeaisivat toisistaan niin että vaikuttavat tuloksiin on huoli jolla ei ole puoltoa satunnaistettujen tutkimusten valossa, eikä myöskään Suomalaisen datan perusteella.

Tsolbetuksimabia voi siis käyttää 2-3 potilaalle vuositasolla olettaen että 30-50% ovat Claudin 18.2 positiivisia, mutta sitten alla olevan hoitokäytännön mukaan potilaat hoidetaan myös muulla

biologisella lääkkeellä. Tämä tarkoittaa käytännössä että arvio 35 potilaan vuosimäärästä Suomen tasolla on todennäköisesti yläkanttiin.

Hoitokäytännöt olemme alustavasti sopineet seuraavanlaiseksi ESMOssa, Suomen GI-syöpäryhmässä ja vastaavasti Karolinskassa jossa edelleen odotamme kansallista päätöstä ennen käyttöönottoa.
- Jos potilas on Her2 + (12-15%)/- CPS positiivinen (esiintyy harvoin yhdessä) hoidetaan trastutsumabilla +/- pembrolitsumabilla.
- Jos potilas on selvästi CPS >10 eli selvästi positiivinen (noin 20%) niin hoidamme nykykäytännön mukaisesti pembrolitsumabilla tai nivolumabilla
- Jos potilas on Claudin 18.2 positiivinen (30-50%) ja CPS 1-10 (40%) esiintyy yhdessä kohtalaisen harvoin, ehkä 15-20%) hoidamme potilaan tsolbetuksimabilla jos käytettävissä tai sitten nivolumabilla koska trialien välisessä vertailussa hyöty biologisesta lääkkeestä vaikuttaa paremmalta tsolbetuksimabilla kuin PD-1 estäjällä.
- Jos potilas on MSI-H (2-4%) niin hänet hoidetaan pembrolitsumabilla tai nivolumabilla koska tällöin on iso todennäköisyys parantua pysyvästi.
- Jos potilas on negatiivinen kaikille biomarkkereille (15%) niin hänellä on ainoanan vaihtoehtona saada CAPOX tai FOLFOX hoitoa. Nämä biomarkkerit siis esiintyvät aika harvoin yhdessä ja täten valtaosalle potilaista on biomarkkeri jonka perusteella voimme kohdentaa hoidon hyötyville potilaille. Vertailuhoito on siis yhdistelmähoito hyväkuntoisella potilaalla. FOLFOX tai CAPOX on ollut solunsalpaaja kaikissa mahasyöpätutkimuksissa paitsi KEYNOTE-062 ja osittain ToGAssa, mainittakoon että sisplatiini on isossa randomisoidussa tutkimuksessa todettu melkein samanveroiseksi kuin oksalilatiini vaikka niiden toimintamekanismi on hitusen verran eri. Toimintamekanismi on identtinen eri fluoropyrimidiineillä solutasolla joten vertailuhoidot ovat erinomaiset.

Kaikki nämä biologiset lääkkeet tuovat kuukausissa rajallisen elinaikaedun (14-18 kuukautta, >20kk MSI-H potilailla) mutta prosentuaalisesti (Her2 24%, PD-1 estäjä 12%, 12%, 30%, tsolbetuksimabi 17%,18%) merkittävän edun. Ilman biologista lääkettä elinaika on selvästi alle vuoden satunnaistetuissa tutkimuksissa, väestötutkimuksissa myös Suomessa (9-11 kuukautta).

Kun kustannukset ovat samanveroiset PD-1 estäjillä ja Claudin 18.2 estäjillä ja elinajan delta ja prosentuaalinen pidentyminen ovat hyvin samankaltaisia niin loppupäätelmä että tsolbetuksimabi tuo samanveroisen hyödyn kuin PD-1 estäjät.

Kaikissa mahasyöpätutkimuksissa Aasialaisten potilaiden osuus on ollut hyvin samankaltainen ja heillä on geneettisesti vähän erilainen syöpä, heillä on useammin leikattavissa oleva syöpä seulonnan takia, syöpä todetaan aikaisemmin ja heillä käytetään enemmän myöhemmän linjan hoitoja niin tulokset levinneen syövän lääkehoidossa ovat vähän paremmat Aasialaisilla, mutta suhteessa hyöty biologisista on samankaltainen. Vertailuhoidoissa eli mahasyövän hyväksytyillä PD-1 estäjillä ero on ollut hyvin samankaltainen (nivolla non-Asia 11.1 vs 13.1 ja Asia15.5 vs 17.2 ja pembo non-Asia 10.9 vs 12.3 ja Asia 15.0 vs 16.5 kuukautta).

Tsolbetuksimabilla pahoinvointia tulee liikaa jos ei käytä deksametasonia esilääkkeenä jo ensimmäisestä hoidosta lähtien ja rinnalla myös olantsapiini rutiinilääkkeenä ja vanhat antihistamiinit lisäksi hoidon tauotuksen lisäksi. Non-Asia potilaat lopettivat siis hoidon paljon useammin ensimmäiseen hoitoon, kun pahoinvointia ei osattu hoitaa eikä ymmärretty että kyseessä on "on-target" haitta joka on suotava. Trialin analysoinnissa huomattiin myös oppimiskäyrä tsolbetuksimabin käytössä ja ne keskukset jossa enemmän randomoituja tsolbetuksimabihaaraan saivat paremmat tulokset ja pidemmän hoitoajan - etenkin ensimmäisen hoidon lopetukset olivat huomattavasti vähäisempiä. Pahoinvointi vaatii valtaosalla ensimmäisessä hoidossa, että hoito tauotetaan vähäksi aikaa ja annetaan lisää pahoinvointilääkettä ja tällöin valtaosalla potilaista on huomattavan hyvä elämänlaatu. Pahoinvointi väistyy hoidon jatkuessa ja huomioitavaa on, että kunnon gr 3-4 pahoinvointi jonkun tunnin ajan on paljon parempi kuin jatkuva kapesitabiiniin liittyvä pahoinvointi gr 2.

Perustelu että Aasialaiset potilaat eroavat suomalaisista on näkynyt jokaisessa tähän asti tehdyssä tutkimuksessa ja sitä ei ole aiemmin käytetty perusteena hylätä uusi hoito, eikä se kommentin jättäjän mielestä ole perusteltu nytkään. Kommentin jättäjän tehdessä ESMO hoitosuosituksia niin asiantuntijaryhmässä sitä ei pidetä merkittävänä tekijänä GI-syövissä paitsi maksasolusyövän osalta, jossa etiologia B-hepatiitti vs alkoholimaksavaurio on merkittävä. Näitä ei myöskään huomioida ESMO-Asia hoitosuosituksissa paitsi, jos lääkkeellä on erilainen metabolia kuten esimerkiksi S-1 lääkkeellä jota myös käytetään mahasyövässä Suomessa. Aasialaisilla vain hoitosuositukset keskittyvät enemmän taloudellisiin seikkoihin ja lääkkeiden saatavuuteen. Suolistosyövässä käytetään samoja lääkkeitä kuin mahasyövässä ja siellä ei ylipäänsä anneta painoarvoa geneettiselle erilaisuudelle

Vaikuttavuus ja turvallisuus

Tsolbetuksimabilisä on kliinisesti merkittävä etu kaikilla onkologisilla mittareilla mitattuna, PFS, OS, numeerisesti responssit ja vaikuttaa siltä, että osa potilaista ovat myös pitkäaikaisselviytyjiä (suunnilleen sama määrä kuin PD-1 estäjillä mikä on huomiota aiheuttava tekijä kun klaudiini 18.2 positiivinen alaryhmä lasketaan immune-desert syöpiin (vs PD-L1 CPS positiiviset ja EBV syövät jotka ovat immune hot ryhmässä). 21% 3-vuoden elossaolo-osuus on myös hyvin merkittävä (9% kontrollihaarassa) ja selvä plateau, eli nämä potilaat voivat olla parantuneita pitkäaikaishyödyn lisäksi. Tämä osuus on verrattavissa PD-1 estäjillä saavutettuun hyötyyn 20-25% (5 vuoden elossaolo-osuus 12-16%).
Hyöty on näytetty kahdessa erillisessä tutkimuksessa kummallakin tärkeällä yhdistelmäsolunsalpaajalla ja HR PFS ja OS osalta ovat linjassa sen hyödyn kanssa mikä ESMO magnitude of clinical benefit scalen mukaan on riittävä jotta se on perusteltu Euroopassa (OS >2,5 kuukautta +, HR <0.80 +, acceptable toxicity though more nausea/vomiting no downgrading, +/-, No QoL bonus +/-).

Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Budjettivaikutus on rajallinen, kun potilasmäärä 35 potilasta Suomen mittakaavassa on todennäköisesti selvästi yläkanttiin. Tsolbetuksimabin kustannus on hyväksyttävä, kun se on linjassa käytössä olevan pembrolitsumabi/nivolumabin kanssa ja todennäköisesti halvempi kuin trastutsumabi + trastutsumabi-derukstekaani.

Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

On eettisesti väärin hyväksyä PD-1 estäjät samanveroisella teholla ja kustannushyödyllä kuin evätä tsolbetuksimabi. Kriteerit epäämiselle eivät ole myöskään pätevät kun pembrolitsumabi /nivolumabi on hyväksytty samoilla "heikkouksilla". Solunsalpaajavalinnat ovat pätevät ja relevantit suomalaisessa hoitoympäristössä, tulokset ryhmässä Claudin 18.2 positiivinen ilman biologista ovat samankaltaiset ja lääkkeen hyväksyminen kolmelle muulle biologiselle lääkkeelle biomarkkereiden pohjalta mutta yhden epääminen samansuuruisella hyödyllä on epäeettistä. Kommentin jättäj ehdottaa lääkkeen hyväksymistä hintaneuvottelun jälkeen. Suomen taloudellinen tilanne ei saa olla syy evätä lääke samanveroisella teholla ja kustannushyödyllä kuin aikaisemmat lääkkeet on hyväksytty PALKOssa.

Johtopäätökset

Kommentin jättäjän mielestä epävarmuus aasialaisen populaation liittyen eli ole validi peruste evätä tsolbetuksimabi kun sitä ei ole epäilty aiempien lääkkeiden käyttöönoton yhteydessä vaikka ongelma on samankaltainen kaikissa hyväksytyissä hoidoissa.
Tsolbetuksimabihoidon keskeytys pahoinvoinnin takia johtui protokollavirheestä jonka mukaan evättiin deksametasonin käyttö ensimmäisessä hoidossa ja tämä on huomioitu SPC:ssä ja lääkkeen käyttöönotossa eikä enää ole ongelma eikä täten peruste sille että tsolbetuksimabi ei kuuluisi kansalliseen palveluvalikoimaan.

Yhteenveto suosituksesta

Budjettivaikutuksen epävarmuus liittyykin erityisesti vertailuvalmisteiden tuleviin markkinaosuuksiin tässä käyttöindikaatiossa ja siihen, mitä hoitoja tsolbetuksimabi tulisi todellisuudessa korvaamaan. Pembrolitsumabi ja nivolumabi ovat realistisia vertailulääkityksiä koska tsolbetuksimabi tulee korvaamaan CPS 1-5 luokassa osan potilaista. Bemaritutsumabi esittää tulokset ESMOssa lokakuussa ja se voi sitten olla viides täsmälääke levinneen mahasyövän hoitoon.

Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Kommentin jättäjä ehdottaa, että tsolbetuksimabia käytetään pelkästään yliopistosairaalan päätöksen perusteella 30 potilaalle vuodessa ja että hyötyä seurataan ja tehdään arvio kustannusvaikutuksista parin vuoden käytön jälkeen. Sellaisen lääkkeen epääminen jolla potilaita potentiaalisesti paranee on paljon vaikeampaa kuin jos käyrät ovat banaani jossa kaikki kuolee parin-kolmen vuoden sisällä, 21% 3-vuoden elossaolo-osuus on hyvin merkittävä. Velvoittakaa kliinikot käyttämään lääkettä trialkuntoisille potilaille raportointivelvoitteella. Hyväkuntoiset yhdistelmäsolunsalpaajaa + biologista lääkettä sietävät potilaat ovat harvassa mahasyövässä, joka on vanhojen tauti eli puolet ovat yli 70v ja täten suuri osa tämän lääkehoidon ulottumattomissa.

Kommenttien perusteella tehdyt muutokset

Palkon lääkejaosto käsitteli kommentit elokuun kokouksessaan ja muokkasi poissulkevan suosituksen perusteluita läpinäkyvämmiksi.