

Versio 16.9.2024

Hyväksytty 16.9.2024 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.xx.202x

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Pembrolitsumabia sisältävä yhdistelmähoito sappitiesyövän ensilinjan hoidossa

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

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

Sisälllys

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

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden 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](#).

Suosituksia perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon 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 pembrolitsumabia sisältävä yhdistelmähoito sappitiesyövän ensilinjan hoidossa.

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

2 Terveysongelma

Sappitiesyöpä (kolangiokarsinooma) on sappitiehystä 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 pembrolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1-reseptoriin lisäten 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.

Pembrolitsumabi sai myyntiluvan Euroopassa heinäkuussa 2015. (Keytruda, EPAR). Pembrolitsumabi on lisäksi tarkoitettu edenneen melanooman, paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän, uusiutuneen tai hoidolle vastaamattoman

klassisen Hodgkinin lymfooman ja paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon.

Palko on hyväksynyt ei-pienisoluisen keuhkosyöpä käyttöaihetta koskevan suosituksen vuonna 2019 sekä uroteelikarsinooma käyttöaihetta koskevan suosituksen vuonna 2018.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

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 pembrolitsumabin vaikutuksesta sappitiesyövässä perustuu pääasiassa faasin III satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (KEYNOTE-966). Tutkimuksen kohderyhmänä olivat aiemmin hoitamaton ja leikkaukseen soveltumatonta tai edennyttä sappitiesyöpää sairastavat aikuispotilaat (Keytruda EPAR).

KEYNOTE-966 -tutkimuksen potilaat (n = 1069) satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai pembrolitsumabia (n = 533) ja toinen plaseboa (n = 536) yhdistettynä gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon. Pembrolitsumabin ja plasebon annostelu oli tutkimuksessa rajattu 35 sykliin, sisplatiinin kahdeksaan sykliin ja gemsitabiinin annostelulle ei ollut rajoituksia.

KEYNOTE-966 –tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS), joka mitattiin aikana tutkimuspotilaiden satunnaistamisesta kuolemaan. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaisvasteisuus (ORR), joka jaettiin täydelliseen (CR) ja osittaiseen (PR) vasteeseen, vasteen kesto (DOR) sekä haittavaikutukset.

OS mediaani oli tiedonkeruun katkaisussa (15.12.2022) pembrolitsumabia sisältäneellä yhdistelmähoidolla 12,7 kuukautta (95 %:n LV 11,5–13,6) ja plasebo + yhdistelmähoidolla 10,9 kuukautta (95 %:n LV 9,9–11,6). PFS mediaani oli pembrolitsumabia sisältäneellä yhdistelmähoidolla 6,5 kk (95 %:n LV 5,7–6,9) ja vertailuryhmässä 5,6 kk (95 %:n LV 4,9–6,5). Pembrolitsumabia sisältäneellä yhdistelmähoidolla 14 potilasta saavutti täydellisen vasteen (2,6%) ja vertailuhoidolla täydellisen vasteen saavutti 9 potilasta (1,7%), ORR oli vastaavasti 29,3% ja 28,4%. DOR mediaani oli 8,3 kk pembrolitsumabia sisältäneellä yhdistelmähoidolla (95 %:n LV 1,2–33,0) ja 6,8 kk vertailuhoidolla (95 %:n LV 1,1–33,0).

KEYNOTE-966-tutkimuksen ennalta määritellyissä alaryhmissä maksanportista ja sapenjohtimesta lähtöisin olevaa syöpää sairastavilla OS-tulos oli huonompi kuin maksansisäistä syöpää sairastavilla potilailla. Muissa alaryhmissä OS mediaanit olivat samankaltaisia. (EPAR)

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 (EPAR).

Lähes kaikilla pembrolitsumabia sisältänyttä yhdistelmähoitoa saaneilla havaittiin vähintään yksi jonkin asteinen haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat 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 %).

Keskeisimmät hoitoon liittyvät huolenaiheet olivat immuunivälitteiset haittatapahtumat sekä infuusioon liittyvät reaktiot, joita havaittiin pembrolitsumabi-hoidolla vertailuhoitoa enemmän (22,1 % vs. 12,9 %). Näiltä osin tutkimuksessa todetut haittatapahtumat eivät poikkeaa pembrolitsumabin jo aiemmin tunnetusta turvallisuusprofiilista (EPAR).

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Pembrolitsumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin olivat noin 87 000 €, kun pembrolitsumabia sisältäneen yhdistelmähoidon kestoksi oletettiin 8,0 kuukautta KEYNOTE-966tutkimuksen keskimääräisten hoitojen kestojen mukaisesti.

Valmisteen myyntiluvan haltijan arvio pembrolitsumabia sisältävään yhdistelmähoitoon soveltuvista potilaista on noin 40–50 potilasta vuosittain. Potilasmäärään liittyvän epävarmuuden takia Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset 30–120 potilaalle. Pembrolitsumabin listahinnoilla lasketut vuosittaiset kustannukset vaihtelevat 2,6–10,4 miljoonan euron välillä. Kokonaiskustannus on samalla pembrolitsumabin budjettivaikutus pelkkään gemsitabiini-sisplatiini-hoitoon verrattuna.

Arvioitavan pembrolitsumabia sisältävän yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuutta on tutkittu muiden maiden HTA-arvioinneissa, joiden tulokset eivät ole julkisia. Käyttöönottopäätös on tehty Ruotsissa ja Kanadassa.

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. Pembrolitsumabin lisäämisellä solunsalpaajahoitoon ei juurikaan voida vaikuttaa potilaiden elinajan odotteeseen. Hoitoon liittyy immunologisille hoidoille tyypillisiä haittoja ja riskejä. Käytettäessä vaikuttamattomia kalliita hoitoja, estetään saman resurssin käyttö paremmin vaikuttaviin hoitoihin muualla terveydenhuollossa.

Hoidon järjestämiseen ei liity erityisiä kysymyksiä.

8 Johtopäätökset

Pembrolitsumabin tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoitamattomassa ja leikkaukseen soveltumattomassa tai etäpesäkkeisessä sappitiesyövässä on tutkittu faasin III KEYNOTE-

966-tutkimuksessa, jossa potilaat saivat pembrolitsumabia yhdistettynä gemsitabiiniin ja sisplatiiniin. Tutkimuksen vertailuryhmä sai plaseboa yhdistettynä gemsitabiiniin ja sisplatiiniin.

Pembrolitsumabia sisältävä yhdistelmähoito näyttäytyi vain hieman vertailuhoitoa parempana kokonaiselossaoloajalla (OS) mitattuna. Elinajanodotteen mediaanin kasvu oli pembrolitsumabia sisältäneellä yhdistelmähoidoilla hyvin maltillinen (1,8 kk). Myös toissijaisten lopputulosmuuttujien tulokset olivat hyvin samankaltaisia tutkimusryhmien välillä. OS-mediaani säilyi samanlaisena kolmen vuoden seuranta-ajan analyysissa. Palkon näkemyksen mukaan pembrolitsumabin lisääminen tavanomaisesti käytettyyn solunsalpaajien yhdistelmään ei tuo kliinisesti merkittävää lisähyötyä leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä sappitietäyöpää sairastaville.

Alaryhmäanalyysissä tulokset ennalta määritellyissä alaryhmissä olivat suurimmaksi osaksi samankaltaisia kokonaiselossaoloajan suhteen. Elämänlaadun tulokset eivät poikenneet tilastollisesti merkitsevästi hoitoryhmien välillä.

Lähes kaikilla pembrolitsumabia saaneilla havaittiin vähintään yksi jonkin asteinen haattatapahtuma. Lisäksi hoitoon liittyi vertailuhoitoa enemmän immuunivälitteisiä haattatapahtumia ja infuusioon liittyviä reaktioita. Palkon näkemyksen mukaan pembrolitsumabin lisääminen gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon ei tuo uusia merkittäviä turvallisuushuolia. Pembrolitsumabin lisääminen hoitoon aiheutti hieman enemmän matala-asteisia immuunivälitteisiä haattatapahtumia kuin vertailuhoito.

Pembrolitsumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin 7 kuukauden hoidossa oli noin 87 000 €. Potilasmäärään liittyvän epävarmuuden takia Fimea päätyi esittämään hoitojen vuotuiset kustannukset 30–120 potilaalle.

Pembrolitsumabin listahinnoilla lasketut vuosittaiset kustannukset 30-120 potilaalle ovat 2,6–10,4 miljoonan euroa.

9 Yhteenveto suosituksesta

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

Palkon näkemyksen mukaan pembrolitsumabin lisääminen gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon ei tuo kliinisesti merkittävää lisähyötyä leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä sappitiesyöpää sairastaville. Pembrolitsumabin lisääminen ei aiheuttanut uusia merkittäviä turvallisuushuolia, mutta hoitoon liittyi vertailuhoitoa enemmän matala-asteisia immuunivälitteisiä haittatapahtumia. Pembrolitsumabi 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 Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

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

- Arviointiylilääkäri 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

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Kesäkuu 2024 Fimean arviointilausunnon julkaisu
- 16.9.2024. suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 16.9.2024 Palkon lääkejasto hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- pv.kk.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- pv.kk.2024 Palko hyväksyi suosituksen

15 Lähteet

Finn RS ym. 2023. 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).

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

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