



Versio 11.6.2025

Hyväksytty 11.6.2025 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.xx.202x

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Tsolbetuksimabi mahalaukun ja ruokatorvi- mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa

Tsolbetuksimabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän solusalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen HER2-negatiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja joiden kasvaimet ovat klaudiini (CLDN) 18.2 –positiivisia.

Palkon näkemyksen mukaan näyttöön tsolbetuksimabin yhdistelmähoidon tehosta hyväkuntoisilla adenokarsinoomapotilailla liittyy epävarmuutta verrattuna lumeyhdistelmähoitoa saaneisiin. Myyntilupatutkimuksissa oli mukana aasialaisia potilaita, joiden syöpästatus poikkeaa suomalaisesta potilaspopulaatiosta. Tehon kliininen merkittävyys suomalaisilla potilailla jää epävarmaksi. Palkon näkemyksen mukaan tsolbetuksimabi-hoitoon liittyviä haittoja esiintyi pääsääntöisesti enemmän kuin vertailuryhmässä. Haitoista erityisesti voimakas pahoinvointi ja oksentelu johtivat usein tsolbetuksimabihoidon keskeytymiseen.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	3
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	4
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	10
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	12
8	Johtopäätökset.....	12
9	Yhteenveto suosituksesta	16
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	17

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CAPOX	Oksaliplatiinista ja kapesitabiinista koostuva kemoterapia
CF	Fluorourasiilista ja sisplatiinista koostuva kemoterapia
CPS	PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus (Combined positive score)
CLDN	Klaudiinit ovat joukko tiiviitä liitoksia muodostavia proteiineja, jonka versio CLDN18.2 ilmenee mahalaukun pintasolukossa.
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)



ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EOX	Epirubisiiniasta, oksaliplatiinista ja kapesitabiinista koostuva kemoterapia
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EORTC QLQ-C30	Elämänlaatumittari (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - 30 Item)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä visuaalisen elämänlaatuksymyksen, jana asteikolla 0–100
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
FOLFOX	Oksaliplatiinista, foliinihaposta ja fluorourasiilista koostuva kemoterapia
HER2	Epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Riskitiheysuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
mFOLFOX6	Oksaliplatiinista, foliinihaposta ja fluorourasiilista koostuva kemoterapia
MMR	DNA:n kahdentumisvirheen korjaus (mismatch repair)
dMMR/MSI-H	kasvaimissa on tällöin paljon mutaatioita, minkä vuoksi ne ovat erittäin immunogeenisiä



ORR	(overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-L1	Kasvainsolun pinnalla oleva ligandi (Programmed death ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)
TTCD	Aika vahvistettuun tilan huononemiseen (time to confirmed deterioration)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)

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 tsolbetuksimabi (kauppanimeltä Vyloy) yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyttä, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen HER2-negatiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja joiden kasvaimet ovat klaudiini (CLDN) 18.2 –positiivisia. Suositus perustuu Fimean joulukuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Lamminsalo ja Kotajärvi 2024). MSD Finland Oy on jättänyt kommentin arviointiraporttiin 21.1.2025.

2 Terveysongelma

Mahasyöpä on maailman viidenneksi yleisin syöpä ja neljänneksi yleisin syöpäkuolemien syy (Morgan ym. 2022; Sung ym. 2021). Suomessa todettiin vuonna 2022 uusia mahasyöpiä (ICD-10: maha C16) 665 tapausta (miehillä 416, naisilla 249). Ruokatorvisyöpiä (ICD-10: ruokatorvi C15) 358 tapausta (miehillä 256, naisilla 102). Näistä vain osa on adenokarsinomia (Suomen syöpärekisteri). Samana vuonna mahasyöpään liittyviä kuolemia raportoitiin 418 ja ruokatorvisyöpään liittyviä kuolemia raportoitiin 306. Ruokatorvi-mahalaukkurajan syövät yhdistetään useimmin mahasyöpiin, joissain tapauksessa ne voidaan luokitella myös osaksi ruokatorvisyöpiä. Vuosina 2020–2022 yhden vuoden elossaolo-osuus mahasyövässä oli 57 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 31 %, ruokatorvisyövän tapauksessa vastaavat luvut olivat 38 % ja 14 %. Mahasyövän ilmaantuvuus (per 100 000) on 10,64 ja se suurenee iän myötä.

Yli 90 % mahasyövistä on adenokarsinomia (Ristamäki ja Kokkola 2024). Mahan adenokarsinomat jaotellaan alaryhmiin, joiden käyttäytyminen, kasvutapa ja esiintyminen eroavat toisistaan jonkin verran. Noin puolet mahasyövistä diagnosoidaan vasta levinneessä vaiheessa, jonka vuoksi mahasyövän ennuste on edelleen huono. Levinnyttä mahasyöpää sairastavan kokonaiselinaika on arvioitu olevan keskimäärin vain 3–6 kuukautta ilman onkologista hoitoa. Mahasyövän ensisijainen hoitomuoto on leikkaus. Levinneen mahasyövän hoidossa käytetään solunsalpaajia ja biologisia lääkkeitä. Huonon ennusteen takia hoitoon on pyritty kehittämään erilaisia täsmälääkkeitä. (Ristamäki ja Kokkola 2024; Ristamäki ym. 2010)

Klaudiinit (CLDN) ovat joukko tiiviitä liitoksia muodostavia proteiineja, joista CLDN18.2 ilmentyy enimmäkseen vain mahalaukun pintasolukossa. CLDN18.2 ilmentyminen lisääntyy diffuuseissa ja distaalisissa mahasyövissä sekä niiden metastaaseissa (Sahin ym. 2008). Tietoa CLDN18.2-ilmentymisestä paikallisesti edenneessä mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomassa on pääosin vain SPOTLIGHT ja GLOW-tutkimuksista. Niiden perusteella noin 40 %:lla mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman potilaista on kohtalainen tai voimakas CLDN18.2:n ilmentyminen yli 75 % soluista. Tutkimusten potilaista HER2-negatiivisia ja CLDN18.2-positiivisia oli noin 43,5 %. (Shitara ym. 2023a, 2023b; Shah ym. 2023).

3 Arvioitava menetelmä

Tsolbetuksimabi on kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu CLDN18.2-molekyylisiin. Se näivettää CLDN18.2-positiiviset solut vasta-aineesta riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden ja komplementista riippuvaisen sytotoksisuuden kautta. (Valmisteyhteenveto)

Tsolbetuksimabi on tarkoitettu yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän solunsalpaajan kanssa ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen HER2-negatiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja joiden kasvaimet ovat CLDN18.2 -positiivisia (Valmisteyhteenveto). Tsolbetuksimabille myönnettiin myyntilupa tähän käyttöaiheeseen Euroopassa syyskuussa 2024 eikä sillä ole muita käyttöaiheita.

Tsolbetuksimabilla hoidettavilla potilailla tulee olla CLDN18.2-positiivinen kasvainstatus siten, että yli 75 %:ssa kasvainsoluista näkyy kohtalainen tai voimakas CLDN18:n värjäys jollain validoidulla testillä.

Tsolbetuksimabi annostellaan laskimoinfuusiona kehon pinta-alaan perustuen. Hoitosyklien kesto määräytyy samanaikaisesti käytettävän solunsalpaajan mukaan. Hoitoa jatketaan sairauden etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

Keskeinen näyttö tsolbetuksimabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin kahteen faasin III tutkimukseen (SPOTLIGHT ja GLOW). Tutkimusten ensisijainen

lopputulospuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Toissijaisina lopputulospuuttujina olivat elossaoloaika (OS); aika varmistettuun tilan huononemiseen (TTCD); objektiivinen vasteosuus (ORR); vasteen kesto (DoR) ja terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL).

Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa. Espanjassa arviointi aiotaan tehdä, mutta aikataulusta ei ole vielä tietoa. Myyntiluvan haltija on toimittanut Palkolle 29.4.2025 seuraavia tietoja: Saksassa tsolbetuksimabi on otettu käyttöön HTA-arvioinnin osoitettua vähäistä suurempaa hyötyä. Ranskassa valmiste on menossa hintaneuvotteluun ja se on toistaiseksi saatavilla early access-ohjelman kautta. Itävallassa ja Luxemburgissa ei ole tehty HTA-arviointia, mutta se on saatavilla sairaaloissa korvattuna. NICE on todennut, että tsolbetuksimabi ei ole kustannusvaikuttava, vaikka vähäistä suurempaa tehoa on osoitettu, joten sitä ei suositella. Kanadassa on suositeltu korvattavuutta ja valmiste on hintaneuvotteluissa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Lääkärin käsikirjan artikkelin ja Euroopan onkologiajärjestö ESMO:n hoitosuosituksen mukaan mahasyövän ensisijainen hoito on parantumiseen tähtäävä leikkaus, jonka ennustetta pyritään parantamaan perioperatiivisella solunsalpaajahoidolla. Kuitenkin noin 50–60 % mahasyövistä todetaan vasta levinneessä vaiheessa, jolloin leikkaus ei yleensä enää ole vaihtoehto (Ristamäki ja Kokkola 2024; Lordick ym. 2022).

ESMO on päivittänyt mahasyövän hoitosuositustaan syyskuussa 2024. Levinneessä mahasyövässä ensilinjan hoito perustuu platina-fluoropyrimidiini-solunsalpaajayhdistelmään. Platinavaihtoehtoista oksaliplatiini-pohjainen hoito on suositeltua, erityisesti iäkkäämmille. Platina-fluoropyrimidiini-yhdistelmään pyritään lisäämään immuno-onkologinen hoito PD-L1-statuksen mukaan (Lordick ja Smyth 2024).

Ensilinjan lääkehoito määräytyy kasvaimen HER2-statuksen mukaan. HER2-positiivisessa mahasyövässä PD-L1 CPS arvon ollessa < 1, hoitona on solunsalpaajahoido ja trastutsumabi. HER2-negatiivisessa mahasyövässä tarkastellaan PD-L1-, MMR- ja

CLDN18.2- statuksia. PD-L1-positiivisessa mahasyövässä voidaan solunsalpaajaduplettiin yhdistää nivolumabi, kun PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus (CPS) ≥ 5 , tai pembrolitsumabi, kun CPS ≥ 1 . CLDN18.2-positiivisissa ($\geq 75\%$) tapauksissa hoitoon voidaan liittää tsolbetuksimabi. Myös dMMR/MSI-high tilanne (kasvaimessa paljon mutaatioita) antaa mahdollisuuden käyttää immuno-onkologista hoitoa. Mikäli edellä mainitut kriteerit eivät täyty, voidaan osalle potilaista harkita dosetakselin yhdistämistä hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa HER2-negatiivisista CLDN18.2-positiivisista potilaista 13–22 % oli myös PD-L1-positiivisia CPS raja-arvon ollessa vähintään viisi. Hoitokaaviossa on siis tämän osalta päällekkäisyyttä ja potilaat voivat olla yhtä aikaa soveltuvia niin PD-1-estäjä- kuin tsolbetuksimabi-hoidolle. Hoitokaavio on nähtävissä Fimean arviointiraportissa kuviossa 1.

Tässä suosituksessa vertailuhoitoina ovat kemoterapian lisäksi Suomessa käytössä olevat nivolumabi- ja pembrolitsumabi-yhdistelmähoidot.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö tsolbetuksimabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin kahteen faasin III tutkimukseen (SPOTLIGHT ja GLOW; EPAR, Shah ym. 2023, Shitara ym. 2023a; 2023b). Näissä tutkimuksissa tsolbetuksimabin yhdistelmähoitoa käytettiin ensi linjan hoitona.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa hoidettiin oksaliplatiinista, foliinihaposta ja fluorourasiilista koostuvan solusalpaajayhdistelmän (mFOLFOX6) ja tsolbetuksimabin kanssa 283 aikuispotilasta, joilla oli CLDN18.2-positiivinen, HER2-negatiivinen ruokatorvisyöpä tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Vertailuryhmän (n = 282) hoitona oli lumelääke yhdistelmänä mFOLFOX6 kemoterapian kanssa. Kaikkien potilaiden CLDN18.2-positiivisuus määritettiin immunohistokemiallisesti kasvainkudosnäytteestä. CLDN18.2-positiivisia potilaita olivat ne, joilla yli 75 % kasvainsoluista oli nähtävissä kohtalainen tai voimakas membranoottinen CLDN18.2:n värjäytyvyys. Potilaiden tuli lisäksi olla ECOG-toimintakykyluokassa 0 tai 1. SPOTLIGHT tutkimuksessa potilaista n. 30 % oli aasialaisia.

Hoidon keston keskiarvo SPOTLIGHT tutkimuksessa oli tsolbetuksimabilla noin 6,2 kuukautta ja lumelääkkeellä noin 6,4 kuukautta. Lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 8.9.2023) OS-seuranta-ajan mediaani oli 33,3 kuukautta tsolbetuksimabihaarassa ja 31,4 kuukautta lumehoitohaarassa. Jatkohoitoja sai noin puolet kummankin hoitohaaran potilaista (ks. Fimean arviointiraportin taulukko 3).

GLOW-tutkimuksessa hoidettiin oksaliplatiinista ja kapesitabiinista koostuvan solusalpaajayhdistelmän (CAPOX) ja tsolbetuksimabin yhdistelmällä 254 aikuispotilasta, joilla oli CLDN18.2-positiivinen, HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Vertailuryhmän (n = 253) hoitona oli lumelääke yhdistettynä CAPOX solunsalpaajahoitoon. Kaikkien potilaiden CLDN18.2-positiivisuus määritettiin immunohistokemiallisesti kasvainkudosnäytteestä. CLDN18.2-positiivisia potilaita olivat ne, joilla yli 75 % kasvainsoluista oli nähtävissä kohtalainen tai voimakas membranoottinen CLDN18.2:n värjäys. Potilaiden tuli lisäksi olla ECOG-toimintakykyluokassa 0 tai 1. GLOW tutkimuksessa potilaista n. 60 % oli aasialaisia.

Hoidon keston keskiarvo GLOW tutkimuksessa oli tsolbetuksimabilla noin 6,5 kuukautta ja lumelääkkeellä noin 5,9 kuukautta. Lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 25.3.2024) OS-seuranta-ajan mediaani oli 31,7 kuukautta tsolbetuksimabihoitohaarassa ja 33,0 kuukautta lumehoitohaarassa. Jatkohoitoja sai noin puolet kummankin hoitohaaran potilaista (ks. Fimean arviointiraportin taulukko 4).

SPOTLIGHT-tutkimuksessa ensisijainen tulosmuuttuja, PFS-mediaani, oli tsolbetuksimabihoitohaarassa 11,0 kuukautta ja lumehoitohaarassa 8,9 kuukautta. PFS-mediaanien ero 2,1 kk oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,0024; HR 0,73 (95 %:n LV 0,59–0,91)). GLOW-tutkimuksessa PFS-mediaani tsolbetuksimabihoitohaarassa oli 8,2 kuukautta ja lumehoitohaarassa 6,8 kuukautta. PFS-mediaanien ero 1,4 kk oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,0005; HR 0,69 (95 %:n LV 0,55–0,86)).

SPOTLIGHT-tutkimuksessa toissijainen lopputulosmuuttuja OS-mediaani tsolbetuksimabihoitohaarassa oli 18,2 kuukautta ja lumehoitohaarassa 15,6 kuukautta. OS-mediaanien ero 2,6 kk oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,0075; HR 0,78 (95 %:n LV 0,64–0,95)).

GLOW-tutkimuksessa OS-mediaani tsolbetuksimabi-hoitohaarassa oli 14,3 kuukautta ja lumehoitohaarassa 12,2 kuukautta. OS-mediaanien ero 2,1 kk oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,0047$; HR 0,76 (95 %:n LV 0,62–0,94)). Molemmassa tutkimushaaroissa yli 70 % potilaista oli kuollut analyysin ajankohtaan mennessä.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa kokonaisvasteosuus oli 48 % sekä tsolbetuksimabi- että lumehoitohaarassa, näistä täydellisen vasteen osuudet olivat vastaavasti 7,4 % ja 4,6 %. Vasteen keston mediaani oli raportoitu ainoastaan aiemmasta tiedonkeruun katkaisun ajankohdasta 9.9.2022 ja oli tsolbetuksimabi-haarassa 9,0 kuukautta ja lumehoitohaarassa 8,1 kuukautta. Kokonaisvasteosuuden ja vasteen kestojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. GLOW-tutkimuksessa kokonaisvasteosuus oli 43 % tsolbetuksimabi-hoitohaarassa ja 39 % lumehoitohaarassa, näistä täydellisen vasteen osuudet olivat vastaavasti 4,3 % ja 1,6 %. Vasteen keston mediaani oli raportoitu ainoastaan aiemmasta tiedonkeruun katkaisun ajankohdasta 7.10.2022 ja oli 6,1 kuukautta sekä tsolbetuksimabi- että lumehoitohaarassa. Kokonaisvasteosuuden ja vasteen kestojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja.

Sekä SPOTLIGHT- että GLOW-tutkimuksissa mitattiin aikaa ensimmäiseen kliinisesti merkitsevään tilan huononemiseen. Tilan huononemista mitattiin kolmella elämänlaadun osa-alueella: fyysisessä toimintakyvyssä, yleisessä elämänlaadussa (GHS/QoL) ja vatsan alueen kivussa (OG25- Pain) (EPAR). SPOTLIGHT-tutkimuksessa fyysisen toimintakyvyn heikkenemisen mediaani oli tsolbetuksimabi-hoitohaarassa hieman lumehoitoa lyhyempi (10,7 vs. 12,2 kuukautta), mutta yleisen toimintakyvyn heikkenemisen mediaani puolestaan hieman lumehoitoa pidempi (15,4 vs. 11,8 kuukautta). Vatsan alueen kivun lisääntymisen mediaaniaikaa ei ollut saavutettu kummassakaan hoitohaarassa. GLOW-tutkimuksessa mediaaniaika fyysisen toimintakyvyn heikkenemiselle (8,3 vs. 7,9 kuukautta) ja yleisen toimintakyvyn heikkenemiselle (9,7 vs. 7,5 kuukautta) oli tsolbetuksimabi-hoitohaarassa hieman lumehoitoa pidempi. Vatsan alueen kivun lisääntymisen mediaaniaika 25,8 kuukautta saavutettiin ainoastaan lumehoitoryhmässä.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-mittareilla. GLOW-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30-, QLQ-OG25 + STO22-, yleisellä kipu- sekä EQ-5D-5L-mittareilla.

(EPAR). Lähtöhetken mittaustulokset olivat sekä SPOTLIGHT- että GLOW-tutkimuksessa samankaltaisia hoitohaarojen kesken eikä tutkimuksien aikana havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Yhtäläisten elämänlaatumittareiden osalta on julkaistu myös yhdistetty analyysi, jonka mukaan elämänlaatu hoitohaaroissa oli samankaltainen (Lordick ym. 2024).

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin aasialaisten potilaiden hyötyvän tsolbetuksimabi-hoidosta muuta väestöä enemmän sekä SPOTLIGHT- että GLOW-tutkimuksessa (EPAR). Myyntiluvan haltija perusteli eroja tsolbetuksimabin lyhyemmällä altisteajalla kaukasialaispotilailla, joilla hoito oli aasialaispotilaita useammin keskeytynyt. Ruokatorvi-mahalaukku-ajan syöpää sairastavilla potilailla oli viitteitä tsolbetuksimabin heikommasta tehosta kuin mahalaukkusyöpää sairastavilla potilailla. Tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta, sillä suurempi osa ruokatorvi-mahalaukku-ajan syöpää sairastavista potilaista oli kaukasialaisia (28 % vs. 11 %). Lisäksi tuloksia vinoutti distaalinen syöpätyyppi (vain 7 %:lla koko tutkimuspopulaatiosta) sekä aiempi vatsaleikkaus (kaukasialaisilla 26 %:lla vs. 35 %:lla aasialaisista). Alaryhmäanalyyseissä oli lisäksi viitteitä tsolbetuksimabi-hoidon huonommasta tehosta potilailla, joiden kasvain oli sekoitus erilaisia tyyppisiä, jotka tupakoivat tai joilla ei ollut aiempaa vatsaleikkausta tai jotka olivat yli 65-vuotiaita. Tuloksissa on kuitenkin epävarmuutta alaryhmien pienen potilasmäärän tai potilaiden ominaispiirteiden epätasaisen hoitohaaroihin jakautumisen takia.

Tsolbetuksimabin turvallisuuspopulaatio perustuu kahden faasin III myyntilupatutkimuksen potilaisiin, jotka saivat vähintään yhden annoksen tsolbetuksimabin yhdistelmähoitoa valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella (SPOTLIGHT: n = 279; GLOW: n = 254). Lisäksi huomioitiin vertailuhoitoa saaneet potilaat (SPOTLIGHT: n = 278; GLOW: n = 249). Turvallisuustiedot perustuvat edellä käsiteltyjä tehotietoja aiempaan analyysiajankohtaan. (EPAR). SPOTLIGHT-tutkimuksessa seuranta-ajan mediaani oli 8,6 kuukautta tsolbetuksimabia saaneilla ja 8,8 kuukautta lumehoitoa saaneilla potilailla, jolloin hoitohaarojen potilaista 16,8 % ja 15,1 % sai vielä hoitoa. GLOW-tutkimuksessa seuranta-ajan mediaani oli 7,0 kuukautta tsolbetuksimabia saaneilla ja 7,2 kuukautta lumehoitoa saaneilla potilailla, jolloin hoitohaarojen potilaista 11,8 % ja 7,2 % sai vielä hoitoa. Altistumisajan mediaani oli yhdistetyissä potilasjoukoissa noin 5,7 kuukautta.

Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja noin puolella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat pahoinvointi (75,8 % tsolbetuksimabia saaneilla vs. 55,8 % lumehoitoa saaneilla), oksentelu (66,8 % vs. 33,4 %), vähentynyt ruokahalu (44,3 % vs. 33,6 %), anemia (35,6 % vs. 37,0 %) ja ripuli (35,6 % vs. 39,5 %). Yleisimmät vaikeat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumat (vähintään haitta-astetta 3 olevat haittatapahtumat) olivat neutropenia (18,2 % vs. 13,7 %), neutrofiilimäärän väheneminen (17,8 % vs. 17,6 %), oksentelu (14,3 % vs. 4,7 %), pahoinvointi (12,6 % vs. 4,6 %) ja anemia (9,6 % vs. 10,2 %).

Haittatapahtuma johti vähintään yhden yhdistelmähoidon lääkeaineen pysyvään keskeyttämiseen noin kolmanneksella potilaista (37,3 % tsolbetuksimabia saaneilla vs. 32,1 % lumehoitoa saaneilla) ja arvioitavan lääkeaineen pysyvään keskeyttämiseen noin viidenneksellä (19,9 % tsolbetuksimabi vs. 12,5 % lumelääke). Arvioitavan lääkeaineen pysyvään keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma liittyi hoitoon 10,5 %:lla tsolbetuksimabia saaneista ja 3,2 %:lla lumelääkettä saaneista. Tyypillisimmät arvioitavan lääkeaineen pysyvään keskeytykseen liittyvät haittatapahtumat olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Jonkin yhdistelmähoidon lääkeaineen tilapäiseen keskeyttämiseen haittatapahtuma johti yli puolella potilaista (76,7 % tsolbetuksimabia saaneilla vs. 53,9 % lumehoitoa saaneilla). Arvioitavan lääkeaineen tilapäiseen keskeytykseen haittatapahtuma johti tsolbetuksimabia saaneilla lumelääkettä useammin (65,3 % vs. 34,5 %) ja syy liittyi tsolbetuksimabiin suuressa osassa tapauksia (53,3 % vs. 18,0 % lumelääkettä saaneista). Tyypillinen tsolbetuksimabi-hoidon tilapäiseen keskeytykseen johtanut syy oli maha-suolikanavan oireisto (40,0 % vs. 2,7 % lumelääkettä saaneista).

Hoidon aikana ilmenneiden kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen tsolbetuksimabi- ja lumeryhmissä. Yleisin kuolemaan johtanut haittatapahtuma oli pahanlaatuisen kasvaimen eteneminen, jota ilmeni hieman enemmän lumeryhmän potilailla (3,0 % vs. 4,7 %). Muiden kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien esiintyvyys oli alle 1 % luokkaa.

Myyntiluvan haltija esitti analyysin keskeisimmistä mielenkiinnon kohteina olleista haittatapahtumista, joita havaittiin tsolbetuksimabin kliinisen kehityksen aikana. Näitä ennalta määriteltyjä haittatapahtumia olivat pahoinvointi (75,8 % kaikilla tsolbetuksimabia saaneilla vs. 55,8 % lumehoitoa saaneilla), oksentelu (67,0 % vs. 33,8 %), alavatsan kipu (34,0 % vs. 36,4 %), yliherkkyysoireet (35,8 % vs. 32,3 %), infuusion liittyvät reaktiot (40,3 % vs. 11,0 %), anemia (36,0 % vs. 37,2 %) ja neutropenia (57,2 % vs. 52,0 %). Pahoinvointi ja oksentelu oli tyypillistä erityisesti ensimmäisissä hoitosykleissä sekä heti infuusion jälkeen tai sen jälkeisenä päivänä. Infuusion liittyvät reaktiot määriteltiin infuusion aikana tai 24 tuntia infuusion jälkeen ilmenneitä reaktioina, jolloin tulokset olivat linjassa havaitun pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa. Muita haittatapahtumia ilmeni samankaltaisesti tsolbetuksimabi- ja lumeryhmässä. (EPAR)

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun kahteen PD-(L)1-estäjään, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin, joiden käyttö yhdessä solusalpaajien kanssa on nykyhoitokäytännön mukaisin vertailuhoito. Vertailussa nivolumabia koskevat tiedot perustuivat CheckMate-649 (Janjigian ym. 2023) ja pembrolitsumabia koskevat tiedot KEYNOTE-859- tutkimuksiin (Rha ym. 2023). Analyysi perustui oletukseen tutkimuksissa käytettyjen solusalpaajahoidojen samankaltaisuudesta, minkä perusteella epäsuora vertailu toteutettiin. Vertailu toteutettiin tärkeimmille lopputulosmuuttujille, PFS:lle ja OS:ille (OS mediaani nivolumabilla 15,0 [95% LV 13,7–16,7] kk vs lumeryhmällä 10,9 [95% LV 9,8–11,9] kk sekä OS mediaani pembrolitsumabilla 12,9 kk [95% LV 11,9–14,0] vs 11,5 kk [95% LV 10,6–12,1] lumeryhmällä). Myyntiluvan haltijan tulosten perusteella tsolbetuksimabin ja PD-(L)1-estäjien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Myöskään korkeamman CPS-arvon potilailla ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, vaikka suuremmilla CPS-arvoilla oli viitteitä vertailuhoidojen paremmasta tehosta. Esitettyjen epäsuorien vertailujen perusteella tsolbetuksimabi ja vertailussa tarkastellut PD-(L)1-estäjät olivat teholtaan samankaltaisia. Keskeinen vertailuihin liittyvä epävarmuus koskee oletusta käytettyjen solusalpaajahoidojen samankaltaisuudesta, johon koko epäsuora analyysi perustuu. Kaikki vertailut solusalpaajahoidot olivat platinapohjaisia yhdistelmähoitoja, joiden koostumukset vaihtelivat ja joiden toimintamekanismit poikkesivat toisistaan. Potilaiden kaltaistamiseen liittyy epävarmuutta tutkimusten riittävän kliinisen ja menetelmällisen samankaltaisuuden osalta.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysimalliin, jossa tsolbetuksimabi-hoitoa verrataan nivolumabi- ja pembrolitsumabi-hoitoon. Kustannusten minimointianalyysissään myyntiluvan haltija oletti, että arvioitava hoito ja vertailuhoito ovat yhtä vaikuttavia ja haittatapahtumiltaan samankaltaisia eikä kumpikaan hoito aiheuta toisesta merkittävästi poikkeavia vaikutuksia. Tällöin on perusteltua tarkastella vain syntyneitä kustannuksia.

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan hoitoon soveltuvilla potilailla ensisijainen hoito on tilanteessa $CPS \geq 5$ joko nivolumabi tai pembrolitsumabi yhdessä solusalpaajan kanssa ja tilanteessa $1 \leq CPS < 5$ pembrolitsumabi yhdessä solusalpaajan kanssa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan jopa 80 %:lla HER2-negatiivisista mahalaukku- tai ruokatorvi-mahalaukkurajasyöpöpotilaista on $CPS \geq 1$. Näin ollen myyntiluvan haltija olettaa, että suurin osa ensilinjan hoitoon soveltuvista HER2-negatiivisista mahalaukku- tai ruokatorvimahalaukkuraja-syövän potilaista soveltuu PD-(L)1-inhibiittorihoidolle (pembrolitsumabi-hoidolle $CPS \geq 1$ ja nivolumabi-hoidolle $CPS \geq 5$). Vertailu perustuu oletukseen, että suurin osa tsolbetuksimabi-hoidolle soveltuvista potilaista soveltuisi myös pembrolitsumabi- tai nivolumabi-hoidolle. Myyntiluvan haltija oletti vertailuhoidojen yhteydessä annettavat solusalpaajahoidot samankaltaisiksi eikä niitä huomioitu kustannusten vertailussa. Myyntiluvan haltija toteutti analyysin kustannusten laskelmana, jossa on huomioitu ainoastaan suorat lääkekustannukset sekä tsolbetuksimabi-hoidosta johtuvat lisäkustannukset. Muut, kuten annostelukustannukset, oletettiin hoidoille samanarvoisiksi.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä tsolbetuksimabi näyttäytyy tulosten perusteella kustannuksia säästävänä suhteessa pembrolitsumabiin ja puolestaan nivolumabiin verrattuna kustannuksia lisäävänä hoitovaihtoehtona. Tässä ei ole kuitenkaan huomioitu mahdollisten haittojen aiheuttamia kustannuksia.

Myyntiluvan haltijan mallissa oli tsolbetuksimabin osalta käytetty SPOTLIGHT- ja GLOW-tutkimukseen perustuvaa suhteellista annosintensiteettiä (RDI) ennen lääkehukan huomioimista. Vertailuvalmisteille RDI:tä ei huomioitu. Lääkehukan yhdenvertaiseksi

huomioimiseksi Fimean näkemyksen mukaan kaikkien vertailtavien valmisteiden RDI tulisi jättää yhtäläisesti huomioimatta. Tsolbetuksimabin hoitoannokseen vaikuttaa hoidettavan potilaan kehon pinta-ala (BSA). Herkkyysanalyysien perusteella tsolbetuksimabin kustannus on kuitenkin herkkä BSA:n muutoksille ja jää epäselväksi kuinka hyvin valittu BSA vastaa todellisuudessa suomalaista potilaspopulaatiota. Tämä aiheuttaa jonkin verran epävarmuutta tsolbetuksimabin kustannuksien laskentaan. Myyntiluvan haltijan valinta on kuitenkin kokonaisuudessaan perusteltu, koska kustannusten minimointianalyysi pohjautuu epäsuoraan vertailuun ja sen olettamaan hoitojen samanarvoisuudesta. Esitetystä mallinnuksessa hoidon kesto on määritelty kaikille vertailuhoidoille samaksi. Tämän jälkeen kuukausiin perustuva hoidon kesto on pyöristetty täysiksi annostelukerroiksi. Näin ollen myyntiluvan haltijan perusanalyysissä oletetaan, että yhtäläisellä kahdeksan kuukauden hoidon kestolla vertailuilla valmisteilla olisi samanarvoinen teho. Fimean näkemyksen mukaan tämä ei vastaa täysin kustannusten minimointianalyysin lähtökohtaa. Koska lääkehoitojen samanarvoisuutta on perusteltu epäsuoralla vertailulla, olisi perusteltua käyttää kunkin valmisteen osalta suoraan kyseisessä epäsuorassa vertailussa hyödynnetyissä tutkimuksissa havaittuja keskimääräisiä hoidon kestoja. Tämä lähestymistapa sitoisi hoidon keston sillä saavutettuun terveyshyötyyn ja edelleen hoidosta aiheutuviin kustannuksiin.

Fimean perusanalyysin mukaan listahinnoin laskettuna tsolbetuksimabin kustannukset olisivat noin 21 000 euroa kalliimmat kuin nivolumabin kustannukset ja noin 28 000 euroa edullisemmat kuin pembrolitsumabin kustannukset.

Kirjallisuudessa on julkaistu arvioita tsolbetuksimabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta suhteessa solusalpaajahoitoon kiinalaisessa väestössä. SPOTLIGHT-tutkimuksen pohjalta tehdyn mallinnuksen perusteella tsolbetuksimabi+ mFOLFOX6-solusalpaajahoidolla saavutettu ICER oli noin 185 000 \$/QALY lumehoito + solusalpaajahoitona verrattuna (Huang ym. 2023). GLOW-tutkimuksen pohjalta tehdyn mallinnuksen perusteella tsolbetuksimabi + CAPOX-solusalpaajahoidolla saavutettaisiin ICER 388 000 \$/QALY lumehoito + kemoterapiaan verrattuna (Lai ym. 2024).

Myyntiluvan haltijan esittämiä budjettivaikutuksen laskelmia ei ole pyöristetty potilaan tarkkuudelle, vaan ne tulevat suorana laskelmana arvioiduista hoitokustannuksista ja

markkinaosuudesta. Myyntiluvan haltija on arvioinut budjettivaikutuksessa, että osalle potilaista tsolbetuksimabin todellinen hoitovaihtoehto olisi pembrolitsumabin ja nivolumabin sijasta pelkkä solusalpaajahoido. Budjettivaikutuksen epävarmuus liittyykin erityisesti vertailuvalmisteiden tuleviin markkinaosuuksiin tässä käyttöindikaatiossa ja siihen, mitä hoitoja tsolbetuksimabi tulisi todellisuudessa korvaamaan.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Hoitoon on kuvattu liittyvän erityisesti ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittatapahtumia ja sen mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä. Hoito on mahdollista toteuttaa vain hyväkuntoisille potilaille. On tärkeää, että potilaille ja heidän omaisilleen on kerrottu hoidon monivaiheisuudesta ja hoitoon liittyvistä riskeistä

8 Johtopäätökset

Tsolbetuksimabi on tarkoitettu yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän solusalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitoon aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen HER2-negatiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma ja joiden kasvaimet ovat klaudiini (CLDN) 18.2 –positiivisia. Tsolbetuksimabi on kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu pääosin mahalaukun pintasolukossa ilmentyvään CLDN18.2-molekyylisiin.

Näyttö tsolbetuksimabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin kahteen faasin III tutkimukseen (SPOTLIGHT ja GLOW). Näissä tutkimuksissa tsolbetuksimabia käytettiin ensi linjan hoitona yhdistettynä platinapohjaisiin solusalpaajayhdistelmiin. SPOTLIGHT-tutkimuksessa ensisijainen tulospäättely PFS-mediaani oli tsolbetuksimabi-hoitohaarassa 11,0 kuukautta ja lumehoitohaarassa 8,9 kuukautta. PFS-mediaanien ero oli tilastollisesti merkitsevä. GLOW-tutkimuksessa PFS-mediaani tsolbetuksimabi-hoitohaarassa oli 8,2 kuukautta ja lumehoitohaarassa 6,8 kuukautta. PFS-mediaanien ero oli tilastollisesti merkitsevä.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa toissijainen lopputulosmuuttuja OS-mediaani tsolbetuksimabi-hoitohaarassa oli 18,2 kuukautta ja lumehoitohaarassa 15,6 kuukautta. OS-mediaanien ero oli tilastollisesti merkitsevä. GLOW-tutkimuksessa OS-mediaani tsolbetuksimabi-hoitohaarassa oli 14,3 kuukautta ja lumehoitohaarassa 12,2 kuukautta. OS-mediaanien ero oli tilastollisesti merkitsevä. Molemmissa tutkimushaaroissa yli 70 % potilaista oli kuollut analyysin ajankohtaan mennessä.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa kokonaisvasteisuus oli 48 % sekä tsolbetuksimabi- että lumehoitohaarassa, näistä täydellisen vasteen osuudet olivat vastaavasti 7,4 % ja 4,6 %. Vasteen keston mediaani oli tsolbetuksimabi-haarassa 9,0 kuukautta ja lumehoitohaarassa 8,1 kuukautta. Kokonaisvasteisuuden ja vasteen kestojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. GLOW-tutkimuksessa kokonaisvasteisuus oli 43 % tsolbetuksimabi-hoitohaarassa ja 39 % lumehoitohaarassa, näistä täydellisen vasteen osuudet olivat vastaavasti 4,3 % ja 1,6 %. Vasteen keston mediaani oli 6,1 kuukautta sekä tsolbetuksimabi- että lumehoitohaarassa. Kokonaisvasteisuuden ja vasteen kestojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa fyysisen toimintakyvyn heikkenemisen mediaani oli tsolbetuksimabi-hoitohaarassa hieman lumehoitoa lyhyempi (10,7 vs. 12,2 kuukautta), mutta yleisen toimintakyvyn heikkenemisen mediaani puolestaan hieman lumehoitoa pidempi (15,4 vs. 11,8 kuukautta). Vatsan alueen kivun lisääntymisen mediaaniaikaa ei ollut saavutettu kummassakaan hoitohaarassa. GLOW-tutkimuksessa mediaaniaika fyysisen toimintakyvyn heikkenemiselle (8,3 vs. 7,9 kuukautta) ja yleisen toimintakyvyn heikkenemiselle (9,7 vs. 7,5 kuukautta) oli tsolbetuksimabi-hoitohaarassa hieman lumehoitoa pidempi. Vatsan alueen kivun lisääntymisen mediaaniaika 25,8 kuukautta saavutettiin ainoastaan lumehoitoryhmässä.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattaessa lähtöhetken mittaustulokset olivat sekä SPOTLIGHT- että GLOW-tutkimuksessa samankaltaisia hoitoharjojen kesken eikä tutkimuksien aikana havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Yhtäläisten elämänlaatumittareiden osalta yhdistetyssä analyysissä elämänlaatu hoitoharjoissa oli samankaltainen.

Palkon näkemyksen mukaan tsolbetuksimabin yhdistelmähoidon teho hyväkuntoisilla mahalaukun adenokarsinoomapotilailla näyttäisi olevan jonkin verran parempi kuin lumeyhdistelmähoitoa saaneilla. Tuloksen kliininen merkittävyys suomalaisilla potilailla jää epävarmaksi. Kahdessa myyntilupatutkimuksessa oli mukana aasialaisia potilaita 30 % ja 60 %. On hyvin tunnettua, että aasialaisen väestön mahalaukun syövät poikkeavat länsimaalaisista etiologisilta tekijöiltään, esiintyvyydeltään iän suhteen, diagnoosivaiheen levinneisyydeltään, histopatologisilta ominaisuuksiltaan ja hoitoisuudeltaan.

Tsolbetuksimabin turvallisuuspopulaatio perustuu kahden faasin III myyntilupatutkimuksen potilaisiin, jotka saivat vähintään yhden annoksen tsolbetuksimabin yhdistelmähoitoa valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella. Turvallisuustiedot perustuvat edellä käsiteltyjä tehotietoja aiempaan analyysiajankohtaan.

Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja noin puolella vakava haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat pahoinvointi (75,8 % tsolbetuksimabia saaneilla vs. 55,8 % lumehoitoa saaneilla), oksentelu (66,8 % vs. 33,4 %), vähentynyt ruokahalu (44,3 % vs. 33,6 %), sekä anemia ja ripuli, joita esiintyi saman verran molemmissa hoitoryhmissä. Yleisimmät vaikeat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumat (vähintään haitta-astetta 3 olevat haittatapahtumat) olivat oksentelu (14,3 % vs. 4,7 %) ja pahoinvointi (12,6 % vs. 4,6 %), sekä neutropenia, neutrofiilimäärän väheneminen ja anemia, joita esiintyi saman verran molemmissa hoitoryhmissä.

Haittatapahtuma johti vähintään yhden yhdistelmähoidon lääkeaineen pysyvään keskeyttämiseen noin kolmanneksella potilaista ja arvioitavan lääkeaineen pysyvään keskeyttämiseen noin viidenneksellä molemmissa hoitoryhmissä. Arvioitavan lääkeaineen pysyvään keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma liittyi hoitoon 10,5 %:lla tsolbetuksimabia saaneista ja 3,2 %:lla lumelääkettä saaneista. Tyypillisimmät arvioitavan lääkeaineen pysyvään keskeytykseen liittyvät haittatapahtumat olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Jonkin yhdistelmähoidon lääkeaineen tilapäiseen keskeyttämiseen haittatapahtuma johti yli puolella potilaista (76,7 % tsolbetuksimabia saaneilla vs. 53,9 % lumehoitoa saaneilla). Arvioitavan lääkeaineen tilapäiseen keskeytykseen haittatapahtuma johti tsolbetuksimabia

saaneilla lumelääkettä useammin (65,3 % vs. 34,5 %) ja syy liittyi tsolbetuksimabiin suuressa osassa tapauksia (53,3 % vs. 18,0 %). Tyypillinen tsolbetuksimabi-hoidon tilapäiseen keskeytykseen johtanut syy oli maha-suolikanavan oireisto (40,0 % vs. 2,7 %).

Hoidon aikana ilmenneiden kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen tsolbetuksimabi- ja lumeryhmissä. Yleisin kuolemaan johtanut haittatapahtuma oli pahanlaatuisen kasvaimen eteneminen, jota ilmeni hieman enemmän lumeryhmän potilailla (3,0 % vs. 4,7 %). Muiden kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien esiintyvyys oli alle 1 % luokkaa.

Ennalta määriteltäviä keskeisimpiä mielenkiinnon kohteina olleita haittatapahtumia olivat pahoinvointi (75,8 % kaikilla tsolbetuksimabia saaneilla vs. 55,8 % lumehoitoa saaneilla), oksentelu (67,0 % vs. 33,8 %), infuusion liittyvät reaktiot (40,3 % vs. 11,0 %), sekä alavatsan kipu, yliherkkyysoireet, anemia ja neutropenia, joita esiintyi saman verran molemmissa hoitoryhmissä. Muita haittatapahtumia ilmeni samankaltaisesti tsolbetuksimabi- ja lumeryhmässä.

Palkon näkemyksen mukaan tsolbetuksimabi-hoitoon liittyviä haittoja esiintyi pääsääntöisesti enemmän kuin vertailuryhmässä. Haitoista erityisesti voimakas pahoinvointi ja oksentelu johtivat usein tsolbetuksimabihoidon keskeytymiseen.

Myyntiluvan haltija vertaili tsolbetuksimabia epäsuorasti kahteen PD-(L)1-estäjään, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin, joiden käyttö yhdessä solusalpaajahoidon kanssa on nykyhoitokäytännön mukaisin vertailuhoito. Vertailu perustui oletukseen tutkimuksissa käytettyjen solusalpaajahoidojen samankaltaisuudesta. Vertailu toteutettiin tärkeimmille lopputulosmuuttujille, PFS:lle ja OS:lle. Myyntiluvan haltijan tulosten perusteella tsolbetuksimabin ja PD-(L)1-estäjien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Myöskään korkeamman CPS-arvon potilailla ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Esitettyjen epäsuorien vertailujen perusteella tsolbetuksimabi ja vertailussa tarkastellut PD-(L)1-estäjät oletettiin teholtaan samankaltaisiksi. Keskeinen vertailuihin liittyvä epävarmuus koskee oletusta käytettyjen solusalpaajahoidojen samankaltaisuudesta. Kaikki vertailut solusalpaajahoidot olivat platinapohjaisia yhdistelmähoitoja, joiden koostumukset kuitenkin vaihtelivat ja joiden toimintamekanismit poikkesivat toisistaan. Potilaiden

kaltaistamiseen liittyy epävarmuutta tutkimusten riittävän kliinisen ja menetelmällisen samankaltaisuuden osalta.

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysimalliin, jossa tsolbetuksimabi-hoitoa verrataan nivolumabi- ja pembrolitsumabi-hoitoon. Kustannusten minimointianalyysissä oletetaan, että arvioitava hoito ja vertailuhoito ovat yhtä vaikuttavia ja haittatapahtumiltaan samankaltaisia eikä kumpikaan hoito aiheuta toisesta merkittävästi poikkeavia vaikutuksia.

Vertailtaessa CheckMate 649 tutkimusta (nivolumabi) ja KEYNOTE-859 tutkimusta (pembrolitsumabi) raportoitujen haittojen esiintyvyyden ja vakavuuden osalta tsolbetuksimabin faasi III tutkimuksiin, voidaan eroja etenkin pahoinvoinnin, oksentelun ja mahasuolikanavan häiriöiden osalta pitää varsin merkittävinä.

Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan hoitoon soveltuvilla potilailla ensisijainen hoito on tilanteessa $CPS \geq 5$ joko nivolumabi tai pembrolitsumabi yhdessä solusalpaajahoidon kanssa ja tilanteessa $1 \leq CPS < 5$ pembrolitsumabi yhdessä solusalpaajahoidon kanssa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan jopa 80 %:lla HER2-negatiivisista mahalaukku- tai ruokatorvi-mahalaukkurajasyöpäpotilaista on $CPS \geq 1$. Vertailu perustuu oletukseen, että suurin osa tsolbetuksimabi-hoidolle soveltuvista potilaista soveltuisi myös pembrolitsumabi- tai nivolumabi-hoidolle. Myyntiluvan haltija oletti vertailuhoidojen yhteydessä annettavat solusalpaajahoidot samankaltaisiksi eikä niitä huomioitu kustannusten vertailussa. Myyntiluvan haltija toteutti analyysin kustannusten laskelmana, jossa on huomioitu ainoastaan suorat lääkekustannukset sekä tsolbetuksimabi-hoidosta johtuvat lisäkustannukset. Muut, kuten annostelukustannukset, oletettiin hoidoille samanarvoisiksi.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä tsolbetuksimabi näyttäytyy tulosten perusteella kustannuksia säästävänä suhteessa pembrolitsumabiin ja puolestaan nivolumabiin verrattuna kustannuksia lisäävänä hoitovaihtoehtona. Fimean näkemyksen mukaan tässä analyysissä on useita epävarmuutta aiheuttavaa tekijää kuten suhteellisen annosintensiteetin huomioiminen vain tsolbetuksimabilla, hoidettavan potilaan kehon pinta-alan huomioiminen, sekä vertailuhoidojen hoidon kestojen oletaminen samanpituisiksi.

Fimean perusanalyysin mukaan listahinnoin laskettuna tsolbetuksimabin kustannukset olisivat noin 21 000 euroa kalliimmat kuin nivolumabin kustannukset ja noin 28 000 euroa edullisemmat kuin pembrolitsumabin kustannukset.

Myyntiluvan haltijan esittämiä budjettivaikutuksen laskelmia ei ole pyöristetty potilaan tarkkuudelle, vaan ne tulevat suorana laskelmana arvioiduista hoitokustannuksista ja markkinaosuudesta. Budjettivaikutuksessa on myös arvioitu, että osalle potilaista tsolbetuksimabin todellinen hoitovaihtoehto olisi pembrolitsumabin ja nivolumabin sijasta pelkkä solusalpaajahoido. Budjettivaikutuksen epävarmuus liittyykin erityisesti vertailuvalmisteiden tuleviin markkinaosuuksiin tässä käyttöindikaatiossa ja siihen, mitä hoitoja tsolbetuksimabi tulisi todellisuudessa korvaamaan

9 Yhteenveto

Tsolbetuksimabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän solusalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen HER2-negatiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja joiden kasvaimet ovat klaudiini (CLDN) 18.2 –positiivisia.

Palkon näkemyksen mukaan näyttöön tsolbetuksimabin yhdistelmähoitoon tehosta hyväkuntoisilla adenokarsinoomapotilailla liittyy epävarmuutta verrattuna lumeyhdistelmähoitoa saaneisiin. Myyntilupatutkimuksissa oli mukana aasialaisia potilaita, joiden syöpästatus poikkeaa suomalaisesta potilaspopulaatiosta. Tehon kliininen merkittävyys suomalaisilla potilailla jää epävarmaksi. Palkon näkemyksen mukaan tsolbetuksimabi-hoitoon liittyviä haittoja esiintyi pääsääntöisesti enemmän kuin vertailuryhmässä. Haitoista erityisesti voimakas pahoinvointi ja oksentelu johtivat usein tsolbetuksimabihoitoon keskeytymiseen.

10 Lisänäytön kerääminen

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- 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

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Joulukuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu

- 14.4.2025 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 28.5.2025 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 11.6.2025 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- pv.kk.2025 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- pv.kk.2025 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Huang Y, You M, Wu Q, ym. (2023) Cost-effectiveness analysis of zolbetuximab plus mFOLFOX6 as the first-line treatment for CLDN18.2-positive, HER2-negative advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Front Pharmacol.* 14. DOI:10.3389/fphar.2023.1238009

Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, ym. (2023) Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology.* 41(16_suppl):4025–4025. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4025

Lai S, Luo S, Huang Q, ym. (2024) The cost-effectiveness of zolbetuximab in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Pharmacogenomics.* 25(5–6):249–57. DOI:10.1080/14622416.2024.2344438

Laminsalo M ja Kotajärvi J (2024) Tzolbetuksimabi mahalaukun ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi:* 16/2024

Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, ym. (2022) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 33(10):1005–20. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004

Lordick F, Smyth EC, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.4 September 2024. *Annals of Oncology* 2022;

33(10):1005–20. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline>

Lordick F, Van Cutsem E, Shitara K, ym. Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. *ESMO Open*. 1 8 2024;9(8):103663. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103663.

Morgan E, Arnold M, Camargo MC, ym. (2022) The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 47:101404. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101404

Rha SY, Oh DY, Yañez P, ym. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 24(11):1181–95. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6

Ristamäki R, Kokkola A. Mahasyöpä. Lääkäriin käsikirja. 22.8.2024;
<https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01794>

Ristamäki R, Salminen P, Kokkola A, ym. Mahasyövän muuttuva ennuste ja hoito. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2010 ;20(126):2363–71.
<https://www.duodecimlehti.fi/duo99122>

Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, ym. (2008) Claudin-18 Splice Variant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development. *Clinical Cancer Research*. 114(23):7624–34. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-1547

Shah MA, Shitara K, Ajani JA, ym. (2023) Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature Medicine* 29(8):2133–41. DOI:10.1038/s41591-023-02465-7

Shitara K, Xu RH, Moran DM, ym. (2023a) Global prevalence of CLDN18.2 in patients with locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction

(mG/GEJ) adenocarcinoma: Biomarker analysis of two zolbetuximab phase 3 studies (SPOTLIGHT and GLOW). 41(16_suppl):4035–4035.

DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_SUPPL.4035

Shitara K, Lordick F, Bang YJ, ym. (2023b) Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 401(10389):1655–68.

DOI:10.1016/S0140-6736(23)00620-7

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, ym. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus - Syöpärekisteri. Maha (C16). 2024 [Viitattu 20.9.2024]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

Vyloy (Tsolbetuksimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005868/0000. European medicines agency EMA. 2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240919163770/anx_163770_fi.pdf