

Hyväksytty 4.2.2022 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnos

Pembrolitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa

Pembrolitsumabi yhdessä fluorourasiilin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitona kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan niillä paikallisesti edennyttä ja leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorvisyöpää tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla aikuisilla, joiden syöpäkasvaimen on todettu ilmentävän PD-L1-ligandia (CPS \geq 10) edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästä julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan hoito tulee kohdentaa potilaille, joiden toimintakykyluokka on hyvä (ECOG 0-1).

Palveluvalikoimaneuvoston mukaan hoidon kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla ovat liian suuret saavutettavissa olevaan hyötyyn nähden.

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 | 3 |
| 6 | Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset | 5 |
| 7 | Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat | 6 |
| 8 | Johtopäätökset..... | 7 |
| 9 | Yhteenveto suosituksesta | 9 |
| 10 | Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta | 9 |
| 11 | Suosituksen valmisteluun osallistuneet..... | 9 |
| 12 | Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet | 10 |
| 13 | Suosituksen valmistelun vaiheet | 10 |
| 14 | Lähteet | 11 |

Lyhenteet

| | |
|-------|---|
| CPS | PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus (Combined positive score) |
| ECOG | Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group) |
| ICER | Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde |
| LV | Luottamusväli |
| ORR | Objektiivinen vasteosuus (Objective response rate) |
| OS | Kokonaiselossaoloaika (overall survival) |
| PD-L1 | Kasvainsolun pinnalla oleva ligandi (Programmed death ligand 1) |
| PFS | Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival) |
| QALY | Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year) |

Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

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 pembrolitsumabin käyttö yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitona aikuispotilailla, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä ja leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorvisyöpää tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa tilanteissa, joissa kasvainsolut ilmentävät PD-L1-ligandia. Suositus perustuu Fimean marraskuussa 2021 julkaisemaan arviointiraporttiin (Wikman ym. 2021).

2 Terveysongelma

Ruokatorven ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä jaotellaan kudostyyppin mukaan levyepiteelikarsinoomaan ja adenokarsinoomaan. Maailmanlaajuisesti levyepiteelikarsinooma on yleisempi, mutta adenokarsinooma on yleistynyt erityisesti länsimaissa.

Suomessa todettiin vuonna 2019 uusia ruokatorvisyöpätapauksia 368 (miehillä 259, naisilla 109) ja ruokatorvisyöpään liittyviä kuolemia raportoitiin 274 (Syöpärekisteri 2021). Vuosina 2017-2019 yhden vuoden elossaolo-osuus ruokatorvisyöpää sairastavilla oli 41 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 17 %.

Uusia mahasyöpiä todettiin Suomessa vuonna 2019 yhteensä 603 (miehillä 368, naisilla 235). Ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpätapausten määrää Suomessa ei tiedetä, koska sairauden diagnoosi kirjataan terveydenhuollossa vaihtelevasti joko mahasyöväksi (ICD-10 koodi C16.0) tai distaaliseksi ruokatorvisyöväksi (C15.5).

3 Arvioitava menetelmä

Pembrolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoriin (programmed death-1). Pembrolitsumabi tehostaa T-soluvastetta estämällä PD-1-reseptoria sitoutumasta PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin, joita ilmentyy antigeenejä

esittelevissä soluissa ja saattaa ilmentyä kasvaimissa tai muissa soluissa kasvaimen ympäristössä.

Euroopan komissio myönsi heinäkuussa 2021 käyttöaiheen laajennuksen pembrolitsumabilille yhdessä platinaa ja fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan HER-2-negatiivisen adenokarsinooman ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli riittävän korkea, eli ≥ 10 . CPS (combined positive score) pistemäärä kertoo PD-L1 ligandia ilmentävien kasvain- ja immunologisten solujen määrän suhteessa kasvainsolujen kokonaismäärään.

Pembrolitsumabi annostellaan laskimoinfuusiona kolmen tai kuuden viikon välein. Myyntiluvan mukaisesti pembrolitsumabiin voidaan yhdistää mikä tahansa platinapohjainen ja fluoropyrimidiinipohjainen solunsalpaaja. Pembrolitsumabia voidaan hoitona jatkaa taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Pembrolitsumabi on hyväksytty käyttöön tämän suosituksen kohteena olevassa käyttötarkoituksessa mm. Englannissa ja Kanadassa hintaan liitetyin ehdoin. Pohjoismaista Ruotsi on hyväksynyt käytön ja muissa pohjoismaissa arviointi on kesken.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomessa ruokatorvisyövän ensisijainen hoitovaihtoehto on platinan (oksaliplatiini tai sispлатiini) ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan (fluorourasiili tai kapesitabiini) yhdistelmä. Hyväkuntoisilla potilailla voidaan myös käyttää fluorourasiilin, leukovoriinin, oksaliplatiinin ja dosetakselin yhdistelmää tai vaihtoehtoisesti epirubisiinin, platinan ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan yhdistelmää.

Suomessa ei ole kansallista hoitosuositusta ruokatorvisyövän hoidosta. Eurooppalaisen onkologiyhdistyksen (ESMO) hoitosuositukset maha- ja ruokatorvisyövästä on päivitetty viimeksi vuonna 2016. Yhdysvaltalainen National Comprehensive Cancer Network

(NCCN) suositus on päivitetty vuonna 2021 ja siihen on lisätty ensisijaiseksi hoitosuositukseksi pembrolitsumabin, fluoropyrimidiinin ja platinapohjaisen solunsalpaajan yhdistelmähoito potilaille, joilla CPS-pistemäärä eli PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus on ≥ 10 . Platinapohjaisista hoidoista NCCN suosittelee oksaliplatiinin käyttämistä sisplatiinin sijaan sen pienemmän toksisuuden vuoksi.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Tutkimusnäyttö perustuu faasin III satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun KEYNOTE-590-tutkimukseen ([NCT03189719](#), Sun ym. 2021), jossa pembrolitsumabin, fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin lumeen, fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon hyväkuntoisilla (ECOG 0-1) toimintakykyluokan omaavilla aikuispotilailla (n=749), joilla oli paikallisesti edennyt ja leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut ruokatorvisyöpä tai Siewert tyyppin 1 ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Tauti oli etäpesäkkeinen 91 %:lla potilaista. Tutkimukseen osallistuneista potilaista 53 % oli aasialaisia ja 15 % eurooppalaisia.

Tutkimuksessa oli mukana 383 (51 %) tässä suosituksessa arvioidun käyttöaiheen mukaista potilasta eli potilaita, joiden kasvaimien PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä oli ≥ 10 . Näistä potilaista 25 %:lla oli adenokarsinooma ja 75 %:lla levyepiteelikarsinooma. PD-L1-positiivisten (CPS ≥ 10) potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta ja 82 % oli miehiä.

Vaikuttavuuden arvioinnissa tässä suosituksessa keskitytään PD-L1-positiivisten (CPS ≥ 10) potilaiden hoitotuloksiin. Hoidon keston mediaaniaikaa PD-L1-positiivisilla (CPS ≥ 10) potilailla ei toistaiseksi ole julkaistu. Hoidon keston mediaani kaikilla pembrolitsumabia saaneilla potilailla oli 5,7 kuukautta (vaihteluväli 0–26 kuukautta) ja lumeryhmässä 5,1 kuukautta (vaihteluväli 0,1–27 kuukautta). Välianalyysissä (data cut-off 2.7.2020) hoitoa jatkoi edelleen kaikista potilaista 7 % pembrolitsumabi-ryhmässä ja 3 % lume-ryhmässä.

PD-L1-positiivisten (CPS ≥ 10) kokonaiselossaoloajan mediaaniaika oli pembrolitsumabi-ryhmässä 13,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli, LV 11,1–15,6) ja lumeryhmässä 9,4 kuukautta (95 %:n LV 8,0–10,7) eli pembrolitsumabi-ryhmässä 4,1 kuukautta pidempi kuin

lumeryhmässä (hasardisuhde 0,62; 95 %:n LV 0,49–0,78). PD-L1-positiivisten (CPS \geq 10) potilaiden elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (mPFS) oli pembrolitsumabi-ryhmässä 7,8 kuukautta (95 %:n LV 6,2–9,5) ja lumeryhmässä 6,0 kuukautta (95 %:n LV 5,1–6,2) eli pembrolitsumabi-ryhmässä 1,8 kuukautta pidempi kuin lumeryhmässä (HR 0,60; 95 %:n LV 0,48–0,75).

Täydellisen hoitovasteen PD-L1-positiivisista (CPS \geq 10) potilaista saavutti 16 % pembrolitsumabi-ryhmässä ja 6 % lumeryhmässä - ja osittaisen hoitovasteen vastaavasti 30 % ja 23 %. Vasteen keston mediaani tämän potilasryhmän pembrolitsumabi-ryhmässä oli 10,4 kuukautta (vaihteluväli 1,9–28,9) ja lumeryhmässä 5,6 kuukautta (vaihteluväli 1,5–25,0).

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin kolmella eri mittarilla (EORTC QLQ-C309, EORTC QLQ-OES1810 ja EQ-5D-5L-mittareilla). Tuloksia on raportoitu ainoastaan 18 viikon seurannan ajalta. Elämänlaadussa ei tapahtunut muutoksia 18 viikon hoidon aikana kummassakin ryhmässä eikä eroja ryhmien välillä ollut.

Alaryhmäanalyseissä tarkastelun kohteena olivat mm. potilaiden ikä, sukupuoli, taudin status (paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen), histologia, PD-L1-positiivisuus (CPS \geq 10 tai $<$ 10) ja ECOG toimintakykyluokka. Myyntiluvan mukaisen käyttöaiheen eli PD-L1-positiivisten (CPS \geq 10) potilaiden alaryhmäanalyysien tulosten mukaan teho oli samansuuntainen kaikissa alaryhmissä, eikä tulosten perusteella voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Turvallisuustuloksia on käytettävissä kaikista KEYNOTE-590-tutkimukseen osallistuneista potilaista väliaika-analyysitilanteessa, jolloin hoidon keston mediaani oli pembrolitsumabi-ryhmässä 5,7 kuukautta ja lumeryhmässä 5,1 kuukautta. Turvallisuustuloksia ei ole raportoitu erikseen PD-L1-positiivisilla (CPS \geq 10) potilailla.

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneista raportoitiin hoidon aikana ilmennyt tai hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat kummassakin ryhmässä olivat pahoinvointi, anemia, ruokahalun heikkeneminen ja ummetus. Hoitoon liittyviä asteen 3-5 (3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava) haittatapahtumia raportoitiin

72 %:lla pembrolitsumabi-ryhmässä ja 68 %:lla lumeryhmässä. Yleisimmät asteen 3-5 haittatapahtumat olivat kummassakin ryhmässä neutrofiilien määrän pieneneminen, anemia ja neutropenia. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia tutkimuksessa havaittiin 28 potilaalla (8 %) pembrolitsumabi-ryhmässä ja 38 potilaalla (10 %) lumeryhmässä, joista lääkitykseen liittyviä oli 2 % ja 1 %. Yleisin kuolemaan johtanut haittatapahtuma oli keuhkokuume.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin analyysihin, jossa pembrolitsumabin, fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa verrataan fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon sekä yhdistelmään erilaisia solunsalpaajahoitoja. Kustannusvaikuttavuusanalyysin kohteena on myyntiluvan käyttöaiheen mukainen potilaskohortti eli paikallisesti edennyttä ja leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorven tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavat aikuispotilaat, joiden kasvainsolut ilmentävät PD-L1-ligandia (CPS \geq 10). Kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset on kuvattu Fimean arviointiraportissa.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidon kustannukset, seurantakustannukset, palliatiivisen ja saattohoidon kustannukset, haittavaikutusten hoidon kustannukset sekä PD-L1-testauksen kustannukset.

Mallinnukseen perustuva arvio keskimääräisestä potilaskohtaisesta kokonaiskustannuksesta on pembrolitsumabi-yhdistelmällä noin 121 000 €, fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmällä noin 34 000 € ja muiden solunsalpaajien yhdistelmällä noin 26 000 €. Lääkekustannusten osuus on noin 71 % pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon arvioiduista kokonaiskustannuksista (86 000 € / 121 000 €). Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmään on noin 77 000 €/QALY. Vastaavasti solunsalpaajayhdistelmään verrattuna ICER on noin

83 000 €/QALY. Mallinnukseen perustuvat tulokset hoitojen vaikutuksista elinvuosiin ja laatupainotettuihin elinvuosiin on Fimean raportista peitetty salassapidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon sekä fluorourasiiliin ja sisplatiinin yhdistelmähoidon terveysvaikutusten mallinnus perustui KEYNOTE-590-tutkimuksen tuloksiin. Myyntiluvan haltija oli olettanut, että solunsalpaaja-vertailuhoitojen terveysvaikutukset ovat samat kuin fluorourasiiliin ja sisplatiinin. Koska oletus ei perustunut epäsuoraan vertailuun, ei Fimean arviointiryhmän mukaan solunsalpaajiin tehdyn vertailun kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta voida pitää täysin luotettavana.

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy epävarmuutta, josta suurin osa liittyy elossaoloajan mallinnukseen sekä utiliteettimenetelmän valintaan. Fimea ei toteuttanut omaa perusanalyysiä, vaan teki omia skenaarioanalyysyjä yhdistelemällä myyntiluvan haltijan eri skenaarioita. Fimean skenaarioissa ICER nousi joko 106 000€/QALY tai 171 000€/QALY elossaoloaika määrittelyistä riippuen.

Myyntiluvan haltijan mukaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa voisi vuosittain saada noin 44 potilasta. Fimean arviointiryhmän mukaan arvio on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, vaikka arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta. Fimean arvion mukaan potilaskohtaiset listahinnoin lasketut lääke- ja annostelukustannukset pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle ovat noin 90 000 euroa, kun hoidon kesto on 7,7 kuukautta. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutus on tällöin listahinnoin noin 3,6 miljoonan euroa, kun hoidettavia potilaita on 44.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Ruokatorvi- ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä diagnosoidaan usein myöhäisessä vaiheessa taudin jo edettyä leikkaushoidon ulottumattomiin. Edenneen tai metastasoituneen taudin ennuste on huono ja siihen liittyy usein merkittävästi elämänlaatua heikentäviä oireita, kuten nielemisen vaikeutta, aliravitsemusta ja voimakasta väsymystä.

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoito ei ole ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövässä hoitomuotona parantava, mutta se voi mahdollisesti valikoiduilla potilailla pidentää elinaikaa muutamalla kuukaudella.

Pembrolitsumabin lisääminen solunsalpaajahoitoon ei lisää merkittävästi hoidon aiheuttamia haittavaikutuksia. Se ei myöskään lisää terveydenhuoltojärjestelmän hoitotaakkaa hoitoon liittyvinä lisäkäynteinä.

8 Johtopäätökset

Paikallisesi edennyt tai metastasoitunut ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä on vakava, elämänlaatua merkittävästi heikentävä sairaus, jonka ennuste on huono. Sairauteen ei ole parantavaa hoitomuotoa.

KEYNOTE-590-tutkimuksen tulosten mukaan fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmään lisätty pembrolitsumabi pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania noin neljällä kuukaudella niillä paikallisesti edennyttä, leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorven syöpää tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavilla, joiden kasvaimen PD-L1 värjäytyvyys oli positiivinen (CPS \geq 10). Tutkimuksen välianalyysin raportoinnin hetkellä suurin osa (91 %) tutkimukseen osallistuneista oli kuollut mikä huomioiden elinaikaa koskevat tulokset ovat jo lähes valmiit, eikä niihin ole enää odotettavissa suuria muutoksia jatkossa. Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan tutkimuksessa saavutettu elossaoloaikaa koskeva tulos on merkittävä tässä vakavassa ja huonoennusteisessa sairaudessa.

Pembrolitsumabin lisääminen hoitoon myös pidensi aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) lähes kahdella kuukaudella. Lisäksi hieman suurempi osa pembrolitsumabia saaneista lumehoitoon verrattuna sai hoidolle vastetta ja vasteen saaneilla sen keston mediaani oli lähes 5 kuukautta vertailuryhmää pidempi.

KEYNOTE-590-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen. Suurin osa

tutkimukseen osallistuneista potilaista oli aasialaisia ja vain 15 % eurooppalaisia. Tutkimukseen osallistuneet potilaat poikkesivat myös muilta osin tyypillisestä suomalaisesta ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavasta potilaasta. Tutkimuksessa noin 75 % potilaista sairasti levyepiteelisyöpää, kun Suomessa levyepiteelikarsinooman osuus ruokatorvisyövistä on todennäköisesti merkittävästi pienempi. Lisäksi tutkimukseen osallistuneiden potilaiden tuli olla yleistilaltaan hyväkuntoisia (ECOG-luokka 0-1), mikä ei usein toteudu käytännön kliinisessä työssä pitkälle edennyttä syöpää sairastavien kohdalla. Tutkimuksessa platinapohjaisena solunsalpaajana oli sisplatiini, kun Suomessa yhdistelmähoidoissa käytetään usein oksaliplatiinia sisplatiinin sijaan. Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan suomalaisten potilaiden kohdalla tulee huomioida eroavaisuudet tutkimusnäytön mukaisesta potilasjoukosta ja kohdentaa hoito hyvän yleistilan omaaville potilaille.

KEYNOTE-590-tutkimuksessa havaittiin minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia yhtä paljon sekä pembrolitsumabi- että lumeryhmässä. Tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin pembrolitsumabin tai fluorourasiilin ja sisplatiinihoitojen turvallisuusprofiileihin nähden. Toistaiseksi elämänlaadusta raportoitujen 18 viikon seurannan tulosten mukaan tutkimuksen aikana ei myöskään havaittu muutoksia elämänlaadussa tai eroja tutkimusryhmien välillä. Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan pembrolitsumabin hoitoyhdistelmään lisäämisestä aiheutuneet haitat ja riskit ovat hyväksyttäviä.

Myyntiluvan haltijan laatiman kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin liittyi epävarmuutta ja esitetty kustannusvaikuttavuussuhde fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmään verrattuna (77 000 €/QALY) nousi Fimean laatimissa skenaarioissa huomattavasti (106 000 tai 171 000 €/QALY) elossaoloajan mallinnuksesta ja utiliteettimenetelmän valinnasta riippuen. Myyntiluvan haltijan esittämää tulosta voidaan pitää kustannusvaikuttavuuden alarajana listahinnoin laskettuna. Fimean arvion mukaan potilaskohtaiset listahinnoin lasketut lääke- ja annostelukustannukset pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle ovat noin 90 000 euroa, kun hoidon kesto on 7,7 kuukautta. 44 potilaan

hoito pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolla lisäisi kustannuksia noin 3,6 miljoonalla vuodessa nykyhoitoon verrattuna.

9 Yhteenveto suosituksesta

Pembrolitsumabi yhdessä fluorourasiilin ja platinapohjaisen solusalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitona kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan niillä paikallisesti edennyttä ja leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorvisyöpää tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla aikuisilla, joiden syöpäkasvaimen on todettu ilmentävän PD-L1-ligandia (CPS \geq 10) edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästä julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan hoito tulee kohdentaa potilaille, joiden toimintakykyluokka on hyvä (ECOG 0-1).

Palveluvalikoimaneuvoston mukaan hoidon kustannukset julkisella tukkumyyntihinnalla ovat liian suuret saavutettavissa olevaan hyötyyn nähden.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Pembrolitsumabin vaikutuksista ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa on meneillään viisi tutkimusta, mutta mikään niistä ei vastaa tämän suosituksen käyttöaiheen mukaista potilasryhmää eikä samaa yhdistelmähoitoa. Tässä suosituksessa arvioidun hoidon osalta tarvitaan lisätietoa mm. heikomman yleistilan omaavien potilaiden hoitamisesta.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:



Professori, tutkimus- ja arviointiyli lääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut suosituksen valmisteluun)
- Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
- Arviointiyli lääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

- Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä: erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydennetään myöhemmin

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Marraskuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 15.11.2021 Fimean arviointiraportin esittely lääkejaostossa
- 13.12.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 24.1.2022 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa



- 4.2.2022 suositusluonnos esitettiin Palkolle vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi
- 7.2. – 4.3.2022 suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa

14 Lähteet

Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - [21.12.2021].

<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): esophageal and esophagogastric junction cancers, version 4.2021. 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>

Sun J-M, Lin Shen, Shah M, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. [Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer \(KEYNOTE-590\): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.](#) Lancet 2021; 398: 759-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)

Wikman E, Mauno V, Kotajarvi J. [Pembrolitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito ruokatorvisyövän tai ruokatorvi- mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa.](#) [Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea.](#) Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 14/2021. 78 s. ISBN 978-952-7299-29-6.