

SEMIPLIMABI IHON OKASOLUSYÖVÄN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
7/2019

Semiplimabi ihon okasolusyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja
7/2019

Julkaisuajankohta lokakuu/2019
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea 2019

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-05-0
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Pia Annunen

LT, ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

| | |
|---|-----------|
| Tiivistelmä..... | 4 |
| Resumé | 5 |
| Abstract..... | 6 |
| Lyhenteet..... | 7 |
| 1. Johdanto | 8 |
| 2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot..... | 9 |
| 2.1. Semiplimabi..... | 9 |
| 2.2. Hoitovaihtoehdot etäpesäkkeisen tai paikallisesti edenneen ihon okasolusyövän hoidossa | 9 |
| 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus | 10 |
| 3.1. Semiplimabi-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset..... | 10 |
| 3.2. Semiplimabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin | 12 |
| 3.3. Alaryhmäanalyysit | 14 |
| 3.4. Epäsuorat vertailut | 15 |
| 3.5. Turvallisuus | 18 |
| 3.6. Meneillään olevat tutkimukset | 19 |
| 3.7. Lisätiedon kerääminen | 20 |
| 3.8. Pohdinta | 20 |
| 4. Kustannusvaikuttavuus | 22 |
| 4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät..... | 22 |
| 4.1.1. Mallin rakenne..... | 22 |
| 4.1.2. Terveysvaikutusten (OS ja PFS) mallintaminen..... | 23 |
| 4.1.3. Hoidon kesto | 25 |
| 4.1.4. Haittavaikutukset..... | 25 |
| 4.1.5. Terveysteen liittyvä elämänlaatu..... | 25 |
| 4.1.6. Resurssien käyttö ja kustannukset..... | 25 |
| 4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset | 25 |
| Perusanalyysin tulokset..... | 25 |
| Herkkyyss- ja skenaarioanalyysit | 26 |
| 4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista | 28 |
| 4.4. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi | 29 |
| 4.5. Pohdinta | 29 |
| 5. Kustannukset ja budjettivaikutus | 30 |
| 5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät..... | 30 |
| 5.2. Potilaskohtaiset kustannukset | 31 |
| 5.3. Budjettivaikutukset | 31 |
| 5.4. Pohdinta | 31 |
| 6. Johtopäätökset..... | 33 |
| Lähteet..... | 34 |
| Liitteet..... | 36 |

Tiivistelmä

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Semiplimabi ihon okasolusyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2019. 41 s. ISBN 978-952-7299-05-0.

Avainsanat: semiplimabi, okasolusyöpä, ihosyöpä, kustannukset, kustannusvaikuttavuus

Ihon okasolusyöpä todetaan Suomessa vuosittain noin 1 700 henkilöllä, joista noin puolet on 80-vuotiaita tai vanhempia. Vain pienellä osalla potilaista tauti etenee paikallisesti (laCSCC) tai kauemmaksi elimistöön (mCSCC) siten, ettei se ole parannettavissa leikkauksella tai sädehoidolla. Semiplimabi on uusi syöpälääke, joka on tarkoitettu tällaisten potilaiden hoitoon. Semiplimabi on toistaiseksi myös ainoa lääke, jolla on käyttöaihe edenneen ihon okasolusyövän hoitoon, eikä sitä siksi ole verrattu kliinisissä tutkimuksissa muihin hoitoihin.

Semiplimabin vaikutukset tässä käyttöaiheessa perustuvat pääasiassa yhteen faasin II kohorttitutkimukseen. Vain kohortissa 3 käytetty annostus vastaa semiplimabin myyntiluvan mukaista käyttöaihetta sillä erotuksella, että myyntiluvassa hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti.

- Kohortti 1: mCSCC, semiplimabi-annos 3 mg/kg joka toinen viikko enintään 96 viikon ajan (N = 59)
- Kohortti 2: laCSCC, semiplimabi-annos 3 mg/kg joka toinen viikko enintään 96 viikon ajan (N = 78)
- Kohortti 3: mCSCC, semiplimabi-annos 350 mg joka kolmas viikko enintään 54 viikon ajan (N = 56)

Tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi lyhyt. Seuranta-ajan mediaani eri kohorteissa oli 8,1–16,5 kuukautta. Tutkimuksen kokonaispopulaatiossa (N = 193) täydellisen hoitovasteen saavutti 11 % ja osittaisen hoitovasteen 33 % potilaista. Vasteen keston mediaania ei ole saavutettu yhdessäkään kohortissa, eli vasteet ovat pääsääntöisesti olleet pitkäkestoisia. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, johtavatko hoitovasteet elinajan pidentymiseen. Aiemmin reaali maailman aineistossa havaitut hoitovasteosuudet muilla hoitovaihtoehdoilla ovat olleet 18–26 %. Yhden vuoden elossaolo-osuus oli kokonaispopulaatiossa 86 %, joskaan yksihaarisessa tutkimusasetelmassa ei voida luotettavasti mitata hoidon vaikutusta elossaoloaikaan. Yhden vuoden PFS-osuus oli 53 %, eli noin puolet potilaista oli vuoden kohdalla elossa eikä heidän tautinsa ollut edennyt. Semiplimabi-hoidon haittavaikutukset vastasivat tyypillisiä PD-1/PD-L1-immunoterapian yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia.

Myyntiluvan haltijan toimittaman arvion mukaan semiplimabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin [REDACTED] euroa/QALY solunsalpaajahoitoon verrattuna. Fimean arvion mukaan tutkimusnäyttöön ja mallintamiseen liittyy poikkeuksellisen paljon epävarmuustekijöitä eikä kustannusvaikuttavuudesta voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Tämän vuoksi Fimea ei esitä omaa arviotaan inkrementalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta.

Fimean arvion mukaan semiplimabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset potilasta kohden ovat 155 000 euroa, jos hoito kestää 17,7 kuukautta. Mikäli uusia semiplimabilla hoidettavia potilaita olisi 20–24, budjettivaikutus olisi 2,9–3,5 miljoonaa euroa solunsalpaajahoitoon verrattuna. Budjettivaikutusarviossa keskeisin epävarmuustekijä on hoidon kesto.

Tutkimusnäyttöön liittyvien epävarmuuksien vuoksi semiplimabin myyntilupa on ehdollinen. Keskeisimmät epävarmuustekijät liittyvät annostukseen, PD-L1-pitoisuuden rooliin biomarkerina (tehoa ennustavana tekijänä) sekä hoidon vaikutuksiin pitkällä aikavälillä. Käyttöönottoa on vaikea perustella toistaiseksi saatavilla olevaan näyttöön perustuen. Toisaalta edenneen ihon okasolusyövän hoitoon ei ole muitakaan vakiintuneita hoitovaihtoehtoja.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisäätöihin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Cemiplimab i behandlingen av kutan skivepitelcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2019. 41 s. ISBN 978-952-7299-05-0.

Nyckelord: cemiplimab, skivepitelcancer, hudcancer, kostnader, kostnadseffektivitet

Kutan skivepitelcancer är en typ av hudcancer som konstateras årligen i Finland hos ca 1 700 personer. Omkring hälften av dem är 80 år eller äldre. Hos bara en liten del av patienterna framskrider sjukdomen lokalt (laCSCC) eller längre ut i kroppen (mCSCC), så att den inte kan botas med operation eller strålbehandling. Cemiplimab är ett nytt cancerläkemedel, avsett för behandling av sådana patienter. Cemiplimab är tills vidare också det enda läkemedlet som är indicerat för behandling av framskriden skivepitelcancer i huden, och därför har det inte jämförts med andra behandlingar i kliniska studier.

Effekterna av cemiplimab i den här indikationen baserar sig huvudsakligen på en fas II kohortstudie. Enbart doseringen i kohort 3 motsvarar indikationen enligt försäljningstillståndet för cemiplimab med den skillnaden att behandlingstiden inte begränsats i försäljningstillståndet.

- Kohort 1: mCSCC, cemiplimabdos 3 mg/kg varannan vecka under högst 96 veckor (N = 59)
- Kohort 2: laCSCC, cemiplimabdos 3 mg/kg varannan vecka under högst 96 veckor (N = 78)
- Kohort 3: mCSCC, cemiplimabdos 350 mg var tredje vecka under högst 54 veckor (N = 56)

Uppföljningstiden i studien är tills vidare kort. Medianen för uppföljningstiden i respektive kohort var 8,1–16,5 månader. Av hela populationen i studien (N = 193) uppnådde 11 procent av patienterna komplett respons och 33 procent partiell respons. Medianen för responsens varaktighet uppnåddes inte i någon av kohorterna, svaren var i regel långvariga. Tills vidare vet vi emellertid inte om responserna leder till förlängd livstid. Tidigare har de observerade responserna i material från klinisk praxis med andra behandlingsalternativ varit 18–26 procent. Överlevnadsandelen efter ett år var 86 procent i hela populationen, även om man i ett enarmat studieupplägg inte tillförlitligt kan mäta behandlingens inverkan på överlevnaden. PFS-andelen efter ett år var 53 procent, vilket innebär att hälften av patienterna var vid liv efter ett år och att deras sjukdom inte hade framskridit. Biverkningarna av behandlingen med cemiplimab motsvarade de typiska biverkningar som rapporterats i samband med PD-1/PD-L1-immunterapi.

Enligt en uppskattning av innehavaren av försäljningstillståndet är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för behandling med cemiplimab ca [redacted] euro/QALY jämförd med cytostatikabehandling. Enligt Fimeas bedömning är evidensen och modelleringen förknippad med exceptionellt många osäkerhetsfaktorer och man kan inte dra tillförlitliga slutsatser om kostnadseffektiviteten. Därför ger Fimea inte någon egen bedömning av den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten.

Enligt Fimeas bedömning är kostnaderna per person för läkemedel och dosering i behandling med cemiplimab 155 000 euro ifall behandlingen tar 17,7 månader. Ifall antalet nya patienter som ska behandlas med cemiplimab är 20–24 blir budgeteffekten 2,9–3,5 miljoner euro jämförd med cytostatikabehandling. Den viktigaste osäkerhetsfaktorn i bedömningen av budgeteffekten är behandlingstiden.

På grund av osäkerheten i samband med evidensen är försäljningstillståndet för cemiplimab villkorligt. De viktigaste osäkerhetsfaktorerna ligger i doseringen, PD-L1-haltens roll som biomarker (faktor som förutspår effekten) och behandlingens effekt på lång sikt. Tills vidare är det svårt att motivera ett ibrukttagande på basis av tillgängliga bevis. Å andra sidan finns det inga andra etablerade alternativa behandlingar av skivepitelcancer.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Cemiplimab in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 7/2019. 41 p. ISBN 978-952-7299-05-0.

Keywords: cemiplimab, squamous cell carcinoma, cutaneous carcinoma, costs, cost-effectiveness

Approximately 1,700 people are diagnosed with cutaneous squamous cell carcinoma in Finland each year, half of whom are 80 years of age or older. In only a small part of patients, the disease advances locally (laCSCC) or metastases further (mCSCC) in such a way that patients are not candidates for curative surgery or curative radiation. Cemiplimab is a new cancer medicine that is intended for the treatment of such patients. Cemiplimab is currently also the only medicine with a therapeutic indication for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Therefore, it has not been compared with other therapies in clinical studies.

The effects of cemiplimab in this therapeutic indication are mainly based on one phase II cohort study. Only the dosage used in cohort 3 is consistent with cemiplimab's authorised therapeutic indication save for the difference that in the marketing authorisation, no time-based restrictions have been imposed on the treatment.

- Cohort 1: mCSCC, cemiplimab dose 3 mg/kg every second week for a maximum of 96 weeks (N = 59)
- Cohort 2: laCSCC, cemiplimab dose 3 mg/kg every second week for a maximum of 96 weeks (N = 78)
- Cohort 3: mCSCC, cemiplimab dose 350 mg every third week for a maximum of 54 weeks (N = 56)

To date, the follow-up time of the study is short. The median of the follow-up time in different cohorts was 8.1–16.5 months. In the overall study population (N = 193), a complete response was achieved by 11 % and a partial response by 33 % of the patients. The median duration of response was not reached in any of the cohorts, i.e. the responses have mostly been durable. So far, however, it is not known whether the treatment responses result in prolonged survival. The treatment response rates with other therapeutic alternatives previously observed in real-world data have been in the range of 18–26%. The one-year survival rate in the overall population was 86 %, although the effect of the treatment on survival time cannot be reliably measured in a single-arm study setting. The one-year PFS rate was 53 %, meaning that about half of the patients were alive at one year and their disease had not progressed. Adverse events to cemiplimab therapy were consistent with the typical adverse events reported in connection with PD-1/PD-L1 immunotherapy.

According to the evaluation provided by the marketing authorisation holder, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the cemiplimab therapy is about EUR ████████ / QALY compared to chemotherapy. In Fimea's estimate, the research evidence and modelling involve an exceptionally large number of uncertainties, and no reliable conclusions can be drawn on cost-effectiveness. For this reason, Fimea does not present its own estimate on the incremental cost-effectiveness ratio.

In Fimea's estimate, the medicine and dosage costs of the cemiplimab therapy are EUR 155,000 per patient if the duration of the treatment is 17.7 months. If the number of new patients treated with cemiplimab was 20–24, the budget impact would be EUR 2.9–3.5 million compared to chemotherapy. The principal uncertainty factor in the budget impact assessment is the duration of the therapy.

Because of the uncertainties associated with the research evidence, the marketing authorisation of cemiplimab is conditional. The principal uncertainty factors relate to dosing, the role of PD-L1 expression status as a biomarker (predictive for efficacy) and the effects of the therapy in the long term. The uptake is hard to justify based on the evidence available to date. On the other hand, no other established therapeutic alternatives are available for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

| | |
|------------|--|
| aCSCC | Edennyt ihon okasolusyöpä (advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) = mCSCC + laCSCC |
| CHMP | Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitea (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| CR | Täydellinen vaste (Complete Reponse) |
| CSCC | Ihon okasolusyöpä (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) |
| DoR | Hoitovasteen kesto (Duration of Response) |
| ECOG | Potilaiden toimintakyvyn arviointiin käytetty luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) |
| ICER | Inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) |
| ICR | Riippumaton keskitetty arviointijataho (Independent Central Review) |
| laCSCC | Paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä (Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) |
| MEA | Hallitun käyttöönoton sopimus (Managed Entry Agreement) |
| mCSCC | Etäpesäkkeinen ihon okasolusyöpä (Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) |
| ORR | Hoitovasteosuus (Objective Response Rate) |
| OS | Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival) |
| RECIST 1.1 | Hoitovasteen tai taudin etenemisen arvioinnissa käytetty kriteeristö (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) |
| PFS | Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (Progression-Free Survival) |
| PR | Osittainen vaste (Partial Response) |
| QALY | Laatupainotettu elinvuosi (Quality-Adjusted Live Year) |
| TEAE | Hoidon aikana ilmennyt haittavaikutus (Treatment Emergent Adverse Event) |
| TMB | Kasvaimen mutaatiotaakka (Tumor Mutational burden) |
| TTR | Aika hoitovasteeseen (Time to Response) |

1. Johdanto

Suomessa todetaan vuosittain noin 1 700 uutta ihon okasolusyöpää (Suomen Syöpärekisteri 2019). Syövän merkittävimpänä aiheuttajana pidetään ultraviolettisäteilylle altistumista, ja siksi kasvain kehittyy tavallisimmin pään ja kaulan alueelle. Muita riskitekijöitä ovat muun muassa heikentynyt immuunivaste, ionisoivalle säteilylle tai kemikaaleille altistuminen, miessukupuoli sekä korkea ikä. Okasolusyöpä ilmaantuu yleensä yli 65-vuotiaille ja sen ilmaantuvuus kasvaa vanhemmissa ikäluokissa. Ilmaantuvuus on myös kasvanut ajan myötä. Pohjoismaissa ikävakioidu esiintyvyyttä oli ennen 1990-lukua 10/100 000, mutta se on kasvanut viime vuosikymmenelle mennessä 15/100 000 (EPAR 2019).

Valtaosa tapauksista (noin 95 %) saadaan hoidettua leikkauksella (ja/tai sädehoidolla) (Stratigos ym 2015). Pienellä osalla potilaista tauti kuitenkin etenee joko paikallisena (laCSCC) tai kehittää etäpesäkkeitä (mCSCC) (Alam & Ratner 2001). Edenneet okasolusyövät (aCSCC) kattavat sekä paikallisesti edenneet että etäpesäkkeiset tapaukset. Etäpesäkkeet kehittyvät yleisimmin alueellisiin imusolmukkeisiin loppujen ollessa kaukoetäpesäkkeitä muissa elimissä. Edennyt okasolusyöpä ei yleensä enää ole parannettavissa ja potilaiden ennuste on heikko erityisesti niiden potilaiden osalta, joilla on kaukoetäpesäkkeitä.

Edenneeseen ihon okasolusyöpään ei ole vakiintuneita hoitokäytäntöjä. Tästä johtuen hoito on tyypillisesti perustunut pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpien hoitosuosituksen soveltamiseen. (Stratigos ym. 2015)

Semiplimabi on ensimmäinen systeeminen hoito, jolla on käyttöaihe edenneeseen ihon okasolusyöpään (laCSCC tai mCSCC). Ihon okasolusyövässä kasvaimen mutaatiotaakka (tumor mutational burden, TMB) on suuri (Migden 2018). Suuri kasvainsolujen mutaatioiden määrä puolestaan yhdistetty hyvään vasteeseen PD-1/PD-L1-immunoterapioille (Lu ym. 2019). Tässä arvioinnissa käsitellään semiplimabia edenneen ihon okasolusyövän hoidossa aikuispotilailla, jotka eivät sovellu parantavaan leikkaus- tai sädehoitoon. Tarkempi arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus

| | |
|------------------------------|--|
| Väestö | Aikuispotilaat, joilla on etäpesäkkeinen tai paikallisesti levinnyt ihon okasolusyöpä, eikä potilas sovellu saamaan parantavaa leikkaushoitoa tai parantavaa sädehoitoa |
| Arvioitava lääkehoito | Semiplimabi |
| Vertailuhoito | Platinapohjainen solunsalpaajahoito Tukihoito |
| Lopputulokset | Elossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaisvasteisuus (ORR) Vasteen kesto (DoR) Elämänlaatu Kustannukset Kustannusvaikuttavuus |

2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

2.1. Semiplimabi

Semiplimabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoriin estäen sen vuorovaikutuksen PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa. Monien syöpäsolujen sekä kasvaimen mikroympäristön muiden solujen pinnalla esiintyy proteiineja PD-L1 ja PD-L2 (ohjelmoituneen solukuoleman ligandit 1 ja 2). Kiinnittyessään immuunisolujen PD-1-reseptoriin nämä lamaavat immuunisoluja estäen näitä hyökkäämästä syöpäsoluja vastaan. Kun semiplimabi kiinnittyy PD-1-reseptoriin, vuorovaikutus PD-L1:n tai PD-L2:n kanssa estyy, jolloin immuunijärjestelmän T-solut voivat aktivoitua tuhoamaan syöpäsoluja.

Semiplimabi on tarkoitettu monoterapiana ihon metastasoituneen tai paikallisesti edenneen okasolusyövän hoitoon aikuisille potilaille, kun potilas ei sovellu saamaan parantavaa leikkaushoitoa tai parantavaa sädehoitoa. Suositeltu semiplimabi-annos on 350 mg kolmen viikon välein ja se annetaan 30 minuuttia kestävässä infuusiolla laskimoon. Hoitoa voidaan jatkaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. (Valmisteyhteenveto semiplimabi 2019).

2.2. Hoitovaihtoehdot etäpesäkkeisen tai paikallisesti edenneen ihon okasolusyövän hoidossa

Hoitovaihtoehdoista niille potilaille, joiden levinnyt ihon okasolusyöpä ei sovellu leikkauksella tai sädehoidolla hoidettavaksi, on tarjolla niukasti tutkimustietoa. Satunnaistettuja tutkimuksia, joiden avulla eri hoitovaihtoehtojen tehon vertaaminen onnistuisi suoraan, ei ole tehty. Saatavilla olevan tutkimustiedon soveltamista rajoittavat lisäksi yksihaaraiset tutkimusasetelmat, havainnoitujen potilaiden pieni määrä sekä potilasjoukon heterogeisuus.

Etäpesäkkeisen tai edenneen ihon okasolusyövän hoitoon ei ole vakiintuneita hoitokäytäntöjä. Platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla on osoitettu olevan jossain määrin tehoa edenneen okasolusyövän hoidossa. Merkittävä osuus potilaista (34–86 %) on saanut jonkinlaisen hoitovasteen, mutta vasteen kesto on ollut lyhyehkö (Sadek ym. 1990, Khansur ym. 1991, Shin ym. 2002, Jarkowski ym. 2016). Sisplatiini-pohjaisten solunsalpaajayhdistelmien toksisuuteen liittyvät haittavaikutukset kuitenkin rajoittavat näiden käyttöä erityisesti iäkkäillä potilailla.

Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) signalointi aktivoituu useissa eri syövissä mukaan lukien okasolusyöpä, mikä antaa aiheen olettaa EGFR-estäjien tehoavan hyvin näillä potilailla (Maubec ym. 2011). EGFR-täsmälääkkeitä ovat tyrosiinikinaasin estäjät gefitinibi ja erlotinibi sekä EGFR-vasta-aine setuksimabi. Setuximabia ovat edenneen okasolusyövän hoidossa tutkineet Maubec ym. (2011), Picard ym. (2017) sekä Dereure ym. (2016). Gold ym. (2018) ovat puolestaan tutkineet erlotinibia ja William ym. (2017) gefinitinibia ihon okasolusyövän hoidossa. Tutkimukset ovat kuitenkin olleet kontrolloimattomia, ja tutkittuja potilaita on ollut vähän. Lisäksi näillä lääkkeillä ei ole käyttöaihetta ihon okasolusyövän hoitoon.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Semiplimabi-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Semiplimabi-hoidon vaikutuksia koskeva tutkimusnäyttö arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin II tutkimukseen (1540-tutkimus) sekä faasin I supportiiviseen tutkimukseen (1423-tutkimus) (EPAR 2019). Faasin II tutkimusta on kuvattu tarkemmin **taulukossa 2** sekä alla olevassa tekstissä.

Fimean toteuttamassa kirjallisuushaussa¹ ei tunnistettu muita kliinisiä interventiotutkimuksia. Fimean arvionti perustuu pääasiallisesti 1540-tutkimukseen.

Taulukko 2. Yhteenveto 1540-tutkimuksesta

| | Tutkimus R2810-ONC-1540 |
|----------------------------|--|
| Tutkimusasetelma | Faasi II, yksihaarainen, kolmen ryhmän kohorttitutkimus |
| Tunnisteet | NCT02760498, EudraCT No. 2016-000105-36 |
| Potilaat | Paikallisesti edennyt okasolusyöpä (laCSCC) tai etäpesäkkeinen okasolusyöpä (mCSCC) |
| n | Kohortti 1: 59 potilasta Kohortti 2: 78 potilasta Kohortti 3: 56 potilasta Yhteensä: 193 potilasta |
| Interventio | Kohortti 1 (mCSCC): Semiplimabi 3 mg/ kg kahden viikon välein Kohortti 2 (laCSCC): Semiplimabi 3 mg/ kg kahden viikon välein Kohortti 3 (mCSCC): Semiplimabi 350 mg kolmen viikon välein |
| Vertailuhoito | - |
| Ensisijainen lopputulos | Hoitovasteisuus (ORR) riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (ICR) määrittämänä |
| Toissijaiset lopputulokset | Hoitovasteisuus (ORR) tutkijan arvioimana Vasteen kesto (DoR) Aika hoitovasteeseen (TTR) Aika ilman taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselinaika (OS) |
| Seuranta-ajan mediaani | Kohortti 1: 16,5 kk Kohortti 2: 9,3 kk Kohortti 3: 8,1 kk |
| Lähteet | Migden ym. 2018, Migden ym. 2019, EPAR 2019 |

Tutkimusväestö

Tutkimus 1540 perustuu kolmen eri potilaskohortin seurantaan:

- Kohortti 1 (N = 59) käsittää etäpesäkkeistä tautia sairastavat potilaat, jotka saivat semiplimabia 3 mg/kg joka toinen viikko enintään 96 viikon ajan.
- Kohortti 2 (N = 78) käsittää paikallisesti edennyttä okasolusyöpää sairastavat potilaat, jotka saivat semiplimabia 3 mg/kg joka toinen viikko enintään 96 viikon ajan.
- Kohortti 3 (N = 56) käsittää etäpesäkkeistä okasolusyöpää sairastavat potilaat, jotka saivat semiplimabia kiinteän 350 mg annoksen joka kolmas viikko enintään 54 viikon ajan.

¹ PubMed-haku 28.8.2019: [("semiplimab" OR "REGN-2810") AND ("cutaneous squamous cell carcinoma" OR "CSCC" OR "skin cancer")]. Hakutuloksia 11, joista yksi kattoi tutkimukset 1540 ja 1423 (Migden ym. 2018). Muut hylättiin otsikon ja/tai abstraktin perusteella, mukaan lukien yksi tapaustutkimus (Vanhakendover ym. 2019).

Tutkimuksen 1540 sisäänottokriteerinä oli, ettei potilas sovellu parantavaan leikkaukseen tai sädehoitoon. Kuitenkin paikallisesti edenneen taudin potilaskohortissa sallittiin tutkimuksen aloittamisen jälkeen myös leikkaus, mikäli katsottiin mahdolliseksi tehdä se hoitovasteen saavuttamisen jälkeen parantavassa tarkoituksessa. Tutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli 70. Tutkimuksesta myös suljettiin pois potilaat, joiden toimintakyky on alentunut (ECOG \geq 2). Näiltä osin tutkimusnäyttö rajautuu koskemaan melko hyväkuntoisia potilaita.

Semiplimabi-tutkimuksen potilaspopulaatio käsittää valtaosin potilaita, joiden ihon okasolusyöpää on ennen semiplimabia pyritty hoitamaan kirurgisesti. Kokonaispopulaatiosta kolmella neljäsosalla oli leikkauksia tehty vähintään kolme. Sädehoitoa oli annettu vähintään kerran 72 %:lle potilaista. Etäpesäkkeistä tautia koskevissa potilaskohorteissa (1 ja 3) rekrytoitiin potilaita, joilla tauti oli edennyt alueellisiin imusolmukkeisiin sekä potilaita, joilla oli kaukoetäpesäkkeitä muissa elimissä. Näissä kohorteissa 76–78 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä alueellisten imusolmukkeiden ulkopuolella (M1-tauti). Muita 1540-tutkimuksen potilaspopulaation demografisia perustietoja esitetään **liitteessä 1**. Potilaspopulaation tiedot oli raportoitu ainoastaan 137/193 potilasta koskien.

Ensisijainen päätemuuttuja

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli vahvistettu hoitovasteosuus (ORR), jonka määräsi riippumaton keskitetty arvioijataho (Independent Central Review, ICR). Niiden potilaiden kohdalla, joilla oli etäpesäkkeinen ihon okasolusyöpä ilman ulkoisia näkyviä kohdelesioita, hoitovasteosuus määritettiin RECIST 1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaisesti. Niiden potilaiden kohdalla, joilla oli ulkoisia näkyviä kohdelesioita, ORR määritettiin käyttämällä yhdistelmäpäätemuuttujaa, joka sisälsi riippumattoman keskitetyn arvioitsijatahon (ICR) arvioimat radiologiset tiedot (RECIST 1.1) ja digitaaliset lääketieteelliset valokuvat (WHO:n kriteerein). Vastetta arvioitiin 8 viikon välein niillä potilailla, jotka saivat semiplimabi-annoksen kahden viikon välein ja 9 viikon välein niillä potilailla, joilla annosväli oli kolme viikkoa. (Valmisteyhteenveto semiplimabi 2019)

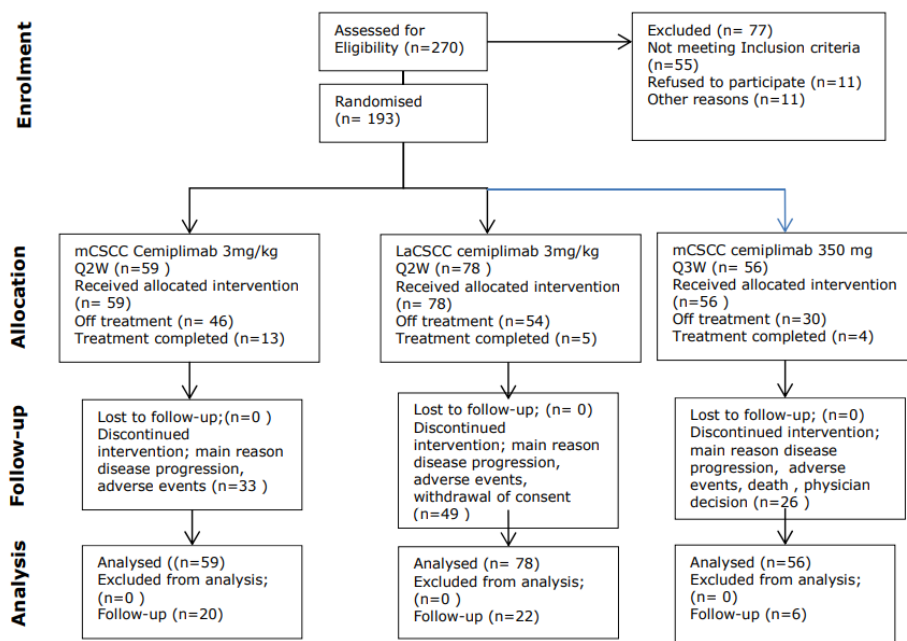
Aiempaan tutkimusnäyttöön perustuen kliinisesti merkittäväksi hoitovasteosuudeksi (ORR) arvioitiin ennen tutkimuksen aloittamista > 15 % potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen tauti ja > 25 % potilailla, joiden tauti oli paikallisesti edennyt. Tutkimusasetelmaa pidettiin hyväksyttävänä siinä vaiheessa, kun yritys haki tieteellistä neuvontaa tehonäytön keräämiseen. Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitea (CHMP) kuitenkin korosti myyntilupaa puoltavassa kannanotossaan sitä, että satunnaistettu kontrolloitu tutkimus olisi ollut suositeltavampi tapa semiplimabin mahdollisen elinaikahyödyn osoittamiseen.

Semiplimabin annostelu

Käyttöaiheen mukainen annos on potilaan painosta riippumaton 350 mg infuusio kolmen viikon välein, mikä vastaa tutkimuksen potilaskohortin 3 saamaa annosta. Tämän kohortin potilaiden seuranta-aika oli lyhyempi kuin potilailla, joilla semiplimabi-annos määräytyi painon mukaan ja annettiin joka toinen viikko. Syynä on se, että kohortin 3 potilaiden rekrytointi aloitettiin vasta kun kohortti 1 oli saatu rekrytoitua. Kiinteällä 350 mg:n annoksella kolmen viikon välein tavoitellaan farmakokineettisesti vastaavaa altistumista semiplimabille kuin potilaan painon mukaan annettavalla 3 mg/kg annoksella kahden viikon välein (EPAR 2019).

Analyysin ajankohta ja seuranta-ajan mediaani

Päivitetty analyysi suoritettiin kohorttien 1 ja 3 osalta 20.9.2018 ja kohortin 2 osalta 10.10.2018. Mediaaniseuranta-ajat olivat kohorteille 1, 2 ja 3 olivat 16,5 kk, 9,3 kk ja 8,1 kk. Päivitetyn analyysin tuloksista ilmenee, että suuri osa potilaista keskeytti semiplimabi-hoidon ennen sille asetetun maksimikeston saavuttamista (**kuvio 1**). Kohortin 1 potilaista 56 % (33/59), kohortin 2 potilaista 63 % (49/78) ja kohortin 3 potilaista 46 % (26/56) oli keskeyttänyt semiplimabi-hoidon ennen maksimikeston tai täydellisen hoitovasteen saavuttamista. Tyypilliset keskeytyksen syyt liittyivät taudin etenemiseen ja haittavaikutuksiin. Tämä Fimean arviointi perustuu päivitetyn analyysin tuloksiin, ellei toisin mainita.



Kuvio 1. Tutkimuksen 1540 rekrytointi ja potilasvirta

3.2. Semiplimabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tulokset perustuvat viimeisimpiin saatavilla oleviin analyysihin, jolloin kaikilla tutkimukseen osallistuneilla oli ollut mahdollisuus vähintään kolmeen arviointikäyntiin. Ajankohdat olivat kohorttien 1 ja 3 osalta 20.9.2018 ja kohortin 2 osalta 10.10.2018.

Hoitovasteosuus ja vasteen kesto

Ensisijaisena päätemuuttujan (ORR riippumattoman arvioijatahon määrittämänä) tulokset esitetään **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Hoitovasteen saavuttaminen 1540-tutkimuksessa

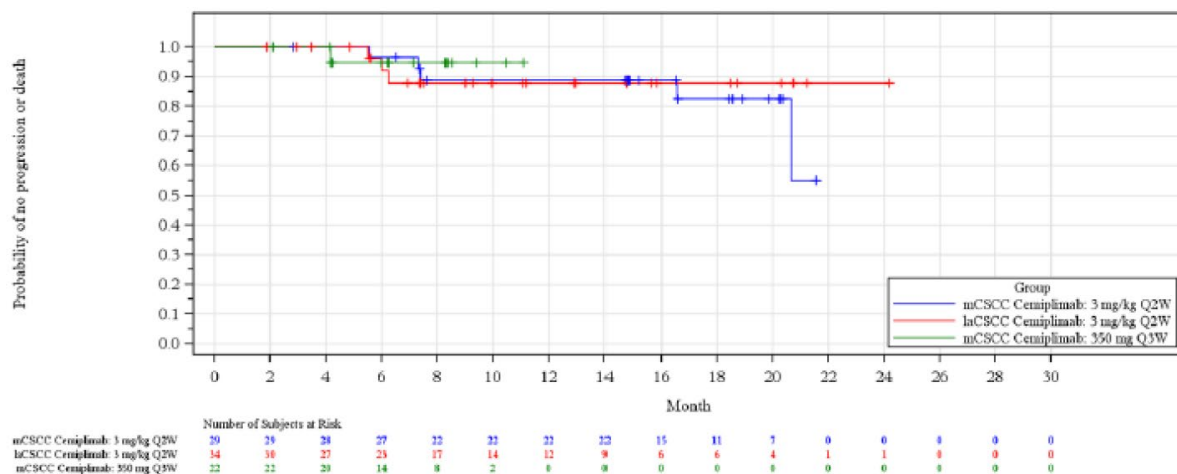
| | Kohortti 1 (mCSCC) | Kohortti 2 (laCSCC) | Kohortti 3 (mCSCC) | Yhteensä |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|---------------|
| N | 59 | 78 | 56 | 193 |
| Kokonaisvasteosuus (ORR)^a, itsenäinen arvioijataho, n (%) | 29 (49,2 %) | 34 (43,6 %) | 22 (39,3 %) | 85 (44,0 %) |
| 95 %:n luottamusväli ORR:lle ^b | (35,9–62,5 %) | (32,4–55,3 %) | (26,5–53,2 %) | (36,9–51,3 %) |
| Täydellinen vaste (CR), n (%) | 10 (16,9 %) | 10 (12,8 %) | 2 (3,6 %) | 22 (11,4 %) |
| Osittainen vaste (PR), n (%) | 19 (32,2 %) | 24 (30,8 %) | 20 (35,7 %) | 63 (32,6 %) |
| Kokonaisvasteosuus (ORR) tutkijalääkäriin arvio, n (%) | 29 (49,2 %) | 41 (52,6 %) | 29 (51,8 %) | 99 (51,3 %) |

^a ORR = CR + PR; RECIST 1.1 -kriteerien mukaan kuvantamistutkimuksissa; muokatun WHO-kriteerien mukaan valokuville

^b Clopper-Pearsonin LV

Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus (ORR) oli etäpesäkkeistä tautia sairastavien potilaiden kohorteissa: 49 % kohortissa 1 ja 39 % kohortissa 3. Paikallisesti edennyttä tautia sairastavien potilaiden kohortissa (kohortti 2) ORR oli 44 %. Saavutettu ORR:n 95 % luottamusvälin alaraja ylittää tutkimusta suunniteltaessa kliiniselle merkittävyydelle asetetun rajan (15 % mCSCC ja 25 % laCSCC) kaikissa kohorteissa. Tulokset ovat saman suuntaisia paikallisesti edennyttä ja etäpesäkkeistä tautia sairastavien potilaiden kohorttien välillä (EPAR 2019).

Potilailla, jotka saivat hoitovasteen, mediaaniaika hoitovasteen saavuttamiseen oli kaksi kuukautta. Tutkimuksessa kuitenkin esiintyi myös viivästyneitä hoitovasteita. Hoitovaste ilmeni tutkimuksen 1540 kokonaispopulaatiossa vasta neljän kuukauden hoidon jälkeen 21 %:lla vasteen saaneista ja noin 9 %:lla vasta kuuden kuukauden semiplimabi-hoidon jälkeen (EPAR 2019). Hoitovasteen saaneilla potilailla vasteet olivat pitkäkestoisia. Kokonaispopulaatiossa kuuden kuukauden kohdalla vasteen saamisesta 75 %:lla potilaista hoitovaste oli säilynyt. Kohorttikohtaiset vasteen kestot ovat esitetty **kuviossa 2**. Vasteen keston mediaania ei ole toistaiseksi saavutettu missään kohortissa.



Kuvio 2. Kaplan-Meier-käyrät vasteen kestosta hoitovasteen saaneilla potilailla eri potilaskohorteissa (EPAR 2019)

Elossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto 1540-tutkimuksen OS-tuloksista. **Taulukossa 5** on esitetty yksityiskohtaisemmin PFS-tuloksia.

Tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi niin lyhyt, ettei kokonaiseslossaoloajan (OS) ja elossaoloajan ilman taudin etenemistä (PFS) mediaaneja ole saavutettu. Tässä vaiheessa käytettävissä olevien tulosten nojalla OS- ja PFS-ajat olivat suotuisampia paikallisesti edennyttä tautia sairastavilla verrattuna etäpesäkkeistä tautia sairastaviin.

Taulukko 4. Yhteenveto 1540-tutkimusten OS-tuloksista

| | Kohortti 1 (mCSCC) | Kohortti 2 (laCSCC) | Kohortti 3 (mCSCC) | Yhteensä |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| N | 59 | 78 | 56 | 193 |
| Kokonaiseslossaoloaika (OS), osuus (%) 12 kk | 81,3 % | 93,2 % | 76,1 % | 85,7 % |

Taulukko 5. Kaplan-Meier estimaatit elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) itsenäisen arvioitsijatahon määrittämänä

| | Kohortti 1 (mCSCC) | Kohortti 2 (laCSCC) | Kohortti 3 (mCSCC) | Yhteensä |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| N | 59 | 78 | 56 | 193 |
| PFS-mediaani, kk | 18,4 | Ei saavutettu | 10,4 | 18,4 |
| PFS-tapahtumia yhteensä, n (%) | 28 (47,5 %) | 27 (34,6 %) | 26 (46,4 %) | 81 (42,0 %) |
| Edennyt tauti | 22 (37,3 %) | 24 (30,8 %) | 21 (37,5 %) | 67 (34,7 %) |
| Kuolema | 6 (10,2 %) | 3 (3,8 %) | 5 (8,9 %) | 14 (7,3 %) |
| PFS-osuus,% (95 % LV) | | | | |
| 4 kk | 69,6 (55,8–79,9) | 76,7 (64,7–85,1) | 61,1 (46,8–72,6) | 69,9 (62,6–76,0) |
| 6 kk | 66,0 (52,0–76,8) | 71,5 (58,9–80,9) | 59,3 (45,0–71,0) | 66,3 (58,8–72,7) |
| 12 kk | 53,1 (39,1–65,2) | 58,1 (43,7–70,0) | 44,6 (26,5–61,3) | 53,4 (45,1–60,9) |

Elämänlaatu

Elämänlaatumittaristolla (EORTC QLQ-C30) havaitut tulokset olivat yhdenmukaisia eri tutkimusryhmissä (mCSCC ja laCSCC). Elämänlaadussa ei myöskään havaittu muutoksia tutkimuksen edetessä, paitsi kipuoireita mittaavan kysymyksen osalta. Tällä mittarilla kipuoireet vähenivät tutkimuksen edetessä kaikissa potilaskohorteissa (EPAR 2019). Havaitun muutoksen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

3.3. Alaryhmäanalyysit

Tutkimus 1540 on pieni yksihaarainen kolme potilaskohorttia sisältävä tutkimus. Tällaisen tutkimuksen alaryhmäanalyysistä ei pääsääntöisesti voi tehdä definitiivisiä johtopäätöksiä, mitkä mahdollistaisivat käytännössä hoidon näyttöön perustuvaa kohdentamista. Yksihaaraisessa tutkimuksessa alaryhmäanalyysit kuvastavat lähinnä taudin ennustetta, eikä niinkään semiplimabi-hoidon vaikutuksen muovautumista. Lisäksi pienestä otoskosta johtuen alaryhmäanalyysien tuloksiin liittyy runsaasti sattumanvaraisuutta. Alla on esitetty joitakin havaintoja tutkimuksen 1540 alaryhmäanalyysistä.

Aiempi kirurgia tai sädehoito

Semiplimabi-hoidolla saavutettiin hoitovasteita sekä potilailla, jotka eivät saaneet edeltävää sädehoitoa 43,8 % (28/64) että potilailla, jotka saivat edeltävän sädehoidon 55,6 % (10/18) (EPAR 2019).

Paikallista tautia (laCSCC) sairastavien potilaiden joukossa hoitovasteisuus (24 %) oli puolet pienempi niiden potilaiden joukossa, jotka olivat saaneet vähintään kahdesti aiemmin kirurgista hoitoa kyseiselle alueelle verrattuna niihin, jotka saivat 0–1 aiempaa hoitoa (> 50 %). Eräs hypoteesi tulosta koskien on, että kirurgian seurauksena kasvaimen ympäristö muuttuu immunosuppressiiviseksi, jolloin semiplimabin toiminnan edellytykset heikkenevät (Kuznar 2019). Havaintomäärät ovat kuitenkin niin pieniä, että tulosten perusteella ei ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä.

Kasvaimen PD-L1-pitoisuus ja mutaatiotaakka (TMB)

Paikallisesti edennyttä tautia (laCSCC) sairastavilta potilailta vaadittiin kudospäyte PD-L1-pitoisuuden määrittämiseksi tutkimuksen sisäänottovaiheessa. PD-L1-pitoisuus saatiin tässä potilaskohortissa määritettyä 48/78 kasvaimesta (62 %). Etäpesäkkeisen taudin (mCSCC) kohorteissa näytettä PD-L1-pitoisuuden määrittämiseksi ei edellytetty sisäänottovaiheessa, mutta testauksen mahdollistava näyte saatiin viideltä potilaalta (8 %) kohortissa 1 ja kahdeksalta potilaalta (14 %) kohortissa 3. Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että osalla potilaista oli aineiston keruun hetkellä vasta alle kolme arviointikäyntiä (EPAR 2019).

Hoitovasteosuudet paikallisesti edennyttä tautia sairastavien potilaiden kohortissa PD-L1-ilmentymisen mukaan muodostetuissa alaryhmissä esitetään **taulukossa 6**. Tulosten perusteella on viitteitä siitä, että hoitovasteosuudet ovat suurempia potilailla, joiden kasvaimen PD-L1-pitoisuus on suurempi kuin 1 %. PD-L1-pitoisuuden rooli

hoidon tehoa ennustavana tekijänä on kuitenkin toistaiseksi epäselvä, ja ehdolliseen myyntilupaan liittyen myyntiluvan haltija on veloitettu tuottamaan asiasta lisätutkimus (ks. luku 3.7).

Taulukko 6. Hoitovasteosuudet PD-L1-ilmentymisen mukaan paikallisesti edennyttä tautia (laCSCC) sairastavien potilaiden ryhmässä itsenäisen arvioijatahon määrittämänä

| | PD-L1 < 1 % | PD-L1 > 1 % ^a |
|----------------------------|-------------|--------------------------|
| N | 17 | 31 |
| Hoitovasteosuus ORR, n (%) | 6 (35,3 %) | 17 (54,8 %) |
| Täydellinen vaste (CR) | 1 (5,9 %) | 4 (12,9 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 5 (29,4 %) | 13 (41,9 %) |

^a yhdistetyt tulokset ryhmistä 1–5 %, 5–50 % ja > 50 %

Aiemmista tutkimuksista tiedetään, että kasvaimen mutaatiotaakka (TMB) on okasolusyövässä verrattain suuri verrattuna moniin muihin syöpäkasvaimiin. Toisaalta on ajateltu PD-1/ PD-L1-signaaloinnin estävien lääkkeiden tehon olevan hyvä nimenomaan kasvaimissa, joissa tapahtuu paljon mutaatioita. Tämä mekanismi oli yhtenä vaikuttavana syynä sille, miksi semiplimabia alettiin tutkia edenneen okasolusyövän hoidossa. Kestäviä hoitovasteita havaittiin 1540-tutkimuksessa kuitenkin TMB-tasosta riippumatta. Eksploratiivisessa analyysissä havaittiin viitteitä hoitovasteosuuden kasvusta niiden potilaiden alaryhmässä, joilla TMB-taso oli suuri. (Kuznar 2019).

3.4. Epäsuorat vertailut

Semiplimabin vaikutuksia ihon okasolusyövän hoidossa ei ole verrattu satunnaistetussa tutkimuksessa platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon tai tukihoidon. Tässä esitetään lyhyesti semiplimabin myyntilupaprosessissa (EPAR 2019) huomioitu reaali maailman dataan perustuva vertailu sekä myyntiluvan haltijan Fimealle toimittama epäsuora vertailu.

EPAR:n Real World Data -vertailu

The Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) on analysoinut edennyttä ihon okasolusyöpää sairastavia potilaita Saksan ja Itävallan alueilla reaali maailman dataan perustuen. Tutkimukseen kuului kaikkiaan 190 potilasta. Perustietojen osalta tutkimuspopulaation potilaiden mediaani-ikä oli suurempi kuin faasin II semiplimabi-tutkimuksessa (78 vs. 72). Lisäksi 17 %:lla potilaista toimintakykyluokka (ECOG) oli heikompi kuin 1, kun semiplimabi-tutkimuksesta tällaiset potilaat oli suljettu pois. Vertailukelpoisen ryhmän semiplimabi-tutkimukselle muodostavat lisäksi vain ne potilaat, jotka olivat saaneet systeemistä lääkettä. Tällaisia potilaita oli vain 30 ja he olivat saaneet yhteensä 39 eri hoitoa, eli keskimäärin 1,3 hoitoa potilasta kohden (Hillen ym. 2018).

DeCOG-tutkimuksesta raportoidaan ainoastaan hoitovasteosuus (ORR) sekä paras saavutettu hoitovaste (BOR) (taulukko 7). Saavutettu hoitovasteosuus oli DeCOG-tutkimuksessa 25,6 %, kun faasin II semiplimabi-tutkimuksen (1540) kaikkien kohorttien yhteinen vastaava vertailuluku oli 44,9 %. DeCOG-tutkimuksessa havaittiin täydellisiä hoitovasteita 5,1 % ja osittaisia hoitovasteita 20,6 %. Semiplimabi-tutkimuksen osalta vertailuluvut olivat 9,6 % ja 35,3 % (EPAR 2019).

Taulukko 7. Hoitovasteosuudet (ORR) ja paras saavutettu hoitovaste (BOR) reaali maailman dataan perustuvassa DeCOG-tutkimuksessa ja faasin II semiplimabi-tutkimuksessa 1540

| | DeCOG | Tutkimus 1540 (kaikki kohortit yhteensä) |
|---|-----------------|--|
| N | 39 ^a | 167 |
| Kokonaisvasteosuus ORR (=CR + PR), N (%) | 10 (25,6 %) | 75 (44,9 %) |
| Täydellinen vaste (CR) | 2 (5,1 %) | 16 (9,6 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 8 (20,6 %) | 59 (35,3 %) |
| Vakaa tauti (SD) | 16 (41,0 %) | 39 (23,4 %) |
| Edennyt tauti | 13 (33,3 %) | 29 (17,4 %) |

^aSysteemistä lääkehoitoa saaneita potilaita oli 30 ja he olivat saaneet yhteensä 39 eri hoitoa, eli keskimäärin 1,3 hoitoa potilasta kohden.

Myyntiluvan haltijan toteuttama epäsuora vertailu

Myyntiluvan haltija on pyrkinyt epäsuoran vertailun avulla vertaamaan semiplimabin vaikutuksia solunsalpaajahoitoon ja muihin hoitovaihtoehtoihin. Tavoitteena analyysissä oli arvioida semiplimabin tehoa ja turvallisuutta edenneen okasolusyövän hoidossa suhteessa vertailuhoitoihin, joiden hoitotulokset olivat peräisin aiemmista tutkimuksista. Kyseistä vertailua hyödynnettiin myös myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa (**luku 4**).

Perinteinen verkostometa-analyysi ei ole käyttökelpoinen tässä tapauksessa, koska semiplimabi-tutkimuksissa ei ole mukana tutkimushaaraa, joka olisi yhteinen verkoston muodostavien muiden tutkimusten kanssa. Myyntiluvan haltija toimitti arvioinnissa käytettäväksi epäsuoran vertailun, jossa oli hyödynnetty naiivin vertailun ohella simuloitua epäsuoraa vertailua (STC) ja kaltaistettua epäsuoraa vertailua (MAIC). Myyntiluvan haltijan analyysissä pyrittiin tilastollisen mallinnuksen avulla huomioimaan eroja eri tutkimusten potilaspopulaatioiden välillä (semiplimabi- vs. aiemmat vertailuhoitotutkimukset).

Epäsuorat vertailut perustuvat aina systemaattisen kirjallisuushaun tekemiseen, jossa pyritään tunnistamaan vertailun kannalta relevantit tutkimukset. Tässä tapauksessa haun kohdepopulaatio oli määritelty semiplimabi-tutkimuksen 1540 sisäänotto- ja poissulkukriteerien mukaiseksi. Mukaan vertailuun oli otettu periaatteessa kaikki systeemistä hoitoa käsittelevät tutkimukset ja vastaavasti kirurgista hoitoa koskevat tutkimukset oli rajattu pois.

Kirjallisuushaussa oli tunnistettu 29 relevanttia viitettä, jotka käsittelivät 24 tutkimusta. Tutkimuksista 13 oli kliinisiä tutkimuksia ja loput 11 havaintotutkimuksia. Yksikään kliinisistä tutkimuksista ei ollut satunnaistettu. Mukaan otetut tutkimukset muodostivat varsin heterogeenisen joukon johtuen pääosin vaihtelevista sisäänotto- ja poissulkukriteereistä. Haun tuloksena saaduista tutkimuksista oli karsittu edelleen sellaiset, joissa tutkittavan hoidon ei katsottu vastaavan nykyistä kliinistä käytäntöä. Lisäksi oli edellytetty, että tutkimustuloksista olivat saatavilla Kaplan-Meier-käyrinä tulokset kokonaiselinajasta (OS) ja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) sekä toissijaisessa analyysissä objektiivista vasteosuutta (ORR) koskeva tulos. Lopulta jäljelle jäi kuusi vertailututkimusta, jotka on listattu **taulukossa 8**.

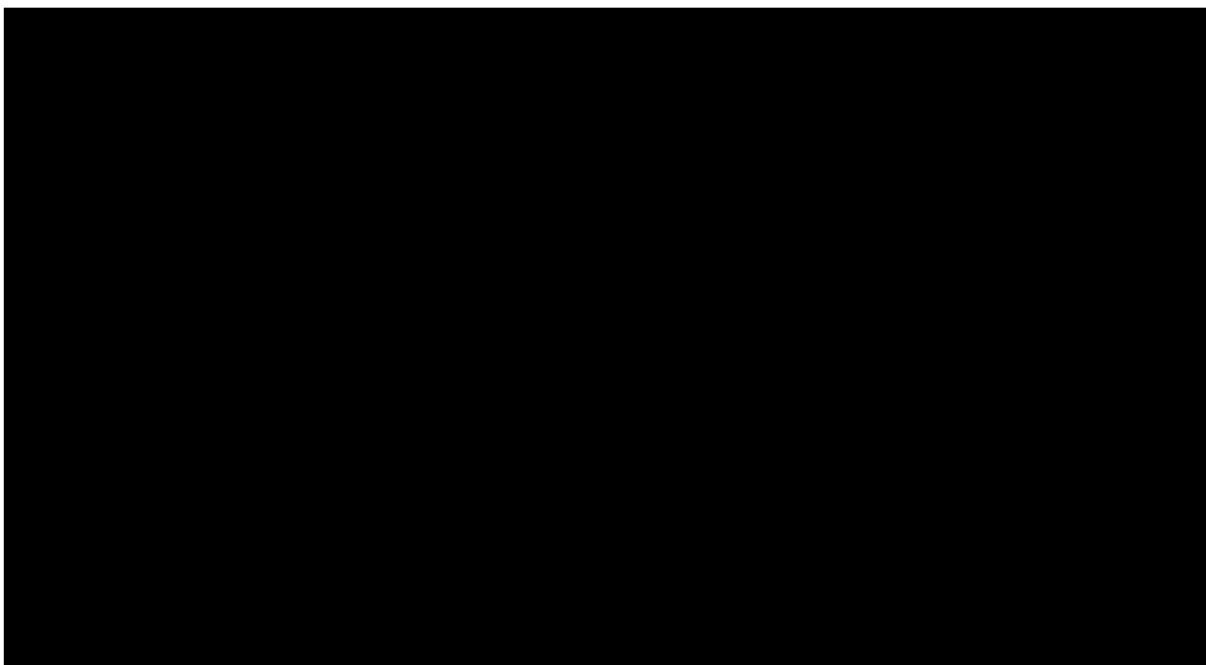
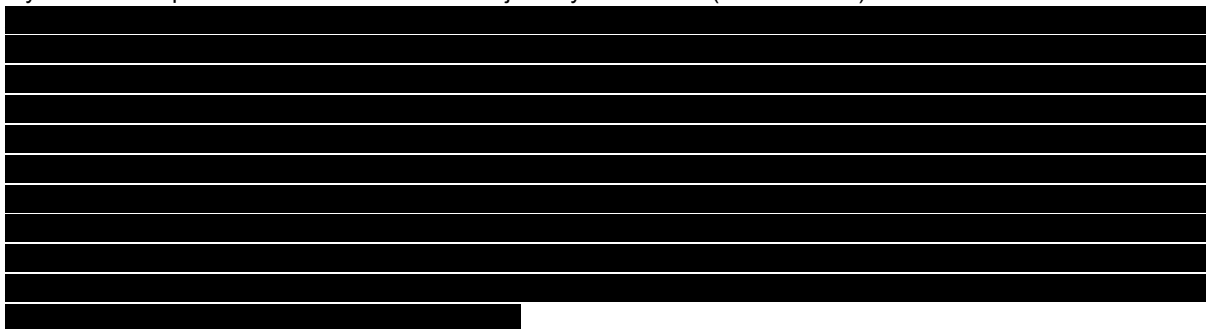
Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan epäsuorassa vertailussa käyttämät tutkimukset

| | N | Hoito | Asetelma | Etäpesäkkeisten potilaiden osuus % |
|-----------------|----|-----------------|---------------|---------------------------------------|
| Gold, 2018 | 39 | Erlotinibi | Yksihaarainen | 100 % |
| Picard, 2017 | 31 | Setuksimabi | Havainnoiva | 61 % |
| Maubec, 2011 | 36 | Setuksimabi | Yksihaarainen | 52 % |
| William, 2017 | 40 | Gefitinibi | Yksihaarainen | 90 % |
| Jarkowski, 2016 | 25 | Solunsalpaajat | Havainnoiva | - ^a |
| CARSKIN | 19 | Pembrolitsumabi | Yksihaarainen | 69 % |

^a muista poikkeava luokitus

Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

Vertailututkimuksista saadut Kaplan-Meier-estimaatteihin pohjautuvat OS- ja PFS-käyrät esitetään **kuvioissa 3 ja 4** yhdessä semiplimabi-tutkimuksesta estimoitujen käyrien kanssa (naivi vertailu).



Kuvio 3. Kokonaiselossaoloaika (OS) Kaplan-Meier tulokset myyntiluvan haltijan epäsuorasta vertailusta (naivi vertailu).

Kuvio 4. Eloosaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-tulokset myyntiluvan haltijan epäsuorasta vertailusta (naiivi vertailu).

3.5. Turvallisuus

Semiplimabin turvallisuutta arvioitiin potilaspopulaatiossa, joka käsitti ihon okasolusyövän osalta faasin I ja II tutkimusten (tutkimukset 1423 ja 1540) yhdistetyn potilaspopulaation (N = 219). Tämän lisäksi haittatapahtumia arvioitiin populaatiossa, joka käsitti kaikki semiplimabia kiinteiden syöpäkasvainten hoitoon kliinisissä tutkimuksissa saaneet potilaat (N = 591). **Taulukossa 9** kuvataan semiplimabi-hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien yleisyys näissä populaatioissa (päivitetty yhteenveto: tutkimuksen 1423 osalta 30.6.2018, tutkimuksen 1540 kohorttien 1 ja 3 osalta 10.10.2018 ja kohortin 2 osalta 20.9.2018).

Taulukko 9. Semiplimabi-hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien (TEAE) yleisyys (EPAR 2019)

| | Kaikki CSCC-potilaat n (%) | Kaikki semiplimabia tutkimuksissa saaneet potilaat n (%) |
|--|-------------------------------|---|
| N | 219 (100 %) | 591 (100 %) |
| Mikä tahansa hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma | 217 (99,1 %) | 584 (98,8 %) |
| Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma, jonka aste 3–5 | 98 (44,7 %) | 281 (47,5 %) |
| Hoidon aikana ilmennyt vakava haittatapahtuma | 76 (34,7 %) | 181 (30,6 %) |
| Hoidon aikana ilmennyt hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma | 17 (7,8 %) | 41 (6,9 %) |
| Hoidon aikana ilmennyt ja kuolemaan johtanut haittatapahtuma | 6 (2,7 %) | 12 (2,0 %) |

TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event. Hoidon aikana ilmennyt haitta ei välttämättä ole hoitoon liittyvä.

Lähes kaikki ihon okasolusyöpään semiplimabi-hoitoa saaneet potilaat saivat jonkin hoidon aikana ilmenneen haittatapahtuman. Haitta-asteeltaan vähintään asteen 3 haittatapahtumia ilmeni alle puolella potilaista ja vakavia haittatapahtumia (serious AE) ilmeni noin kolmanneksella (**taulukot 9 ja 10**). Haittatapahtumaprofiili vastasi ihon okasolusyöpäpotilailta havaintoja laajemmasta kaikista semiplimabilla hoidettujen potilaiden joukosta. Tämän lisäksi ei ollut havaittavissa, että haittatapahtumat eroaisivat semiplimabi-tutkimuksessa sovellettujen erilaista annosta saaneiden potilaskohorttien välillä.

Taulukko 10. Yleisimmät (> 2 %) semiplimabi-hoidon aikana ilmenneet asteen 3–5 haittatapahtumat (EPAR 2019)

| | Kiinteää 350 mg annosta saaneet CSCC potilaat | Kaikki CSCC potilaat |
|---|---|----------------------|
| N | 56 | 219 |
| Asteen 3–5 haittatapahtumien lukumäärä | 42 | 210 |
| Asteen 3–5 haittatapahtuman kokoneiden potilaiden määrä, n (%) | 21 (37,5 %) | 96 (43,8 %) |
| Yleisimmät asteen 3–5 haittatapahtumat^a n (%) | | |
| Selluliitti | 1 (1,8 %) | 7 (3,2 %) |
| Pneumonia | 0 | 6 (2,7 %) |
| Anemia | 3 (5,4 %) | 6 (2,7 %) |
| Hypertensio | 0 | 6 (2,7 %) |
| Sepsis | 1 (1,8 %) | 5 (2,3 %) |
| Ihon infektio | 1 (1,8 %) | 5 (2,3 %) |
| Hyperkalsemia | 1 (1,8 %) | 5 (2,3 %) |
| Kuivuminen (Dehydraatio) | 2 (3,6 %) | 3 (1,4 %) |
| Pyörtyminen (Syncope) | 2 (3,6 %) | 3 (1,4 %) |
| Uupumus | 3 (5,4 %) | 5 (2,3 %) |
| Keuhkoembolia | 2 (3,6 %) | 2 (0,9 %) |
| Nielemishäiriö (Dysfagia) | 2 (3,6 %) | 2 (0,9 %) |
| Verivirtsaisuus | 2 (3,6 %) | 2 (0,9 %) |

^ahaittatapahtumat on ilmoitettu MedRA-järjestelmän termien mukaisesti

Kaikkien semiplimabi-hoitoa saaneiden potilaiden joukossa esiintyi immuunivälitteisiä haittavaikutuksia 20 %:lla potilaista ja 8 %:lla näiden haittavaikutusten aste oli 3 tai suurempi. Hoitoon liittyvien immuunivälitteisten haittavaikutusten vuoksi hoidon joutui lopettamaan 4 % potilaista. (EPAR 2019)

Semiplimabi-hoidon havaitut haittavaikutukset vastasivat tyypillisiä PD-1/PD-L1-immunoterapian yhteydessä koettuja haittavaikutuksia. EMA:n arviossa on päädytty tulokseen, että haittavaikutusten yleisyyttä ja vakavuutta voidaan pitää hyväksyttävänä, eikä uusia turvallisuuteen liittyviä uhkia havaittu.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Myyntiluvan haltija vastasi Fimean tietopyyntöön meneillään olevista tutkimuksista, että tutkimukseen 1540 on lisätty Euroopan lääkeviraston pyynnöstä uusi tutkimuskohortti. Tässä kohortissa kerätään täydentävää tietoa muun muassa turvallisuudesta ja biomarkkereista.

Lisäksi Clinical Trials -tietokannasta² tunnistettiin Fimean toteuttamassa haussa yksi satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu faasin III tutkimus (NCT03969004). Kyseisessä tutkimuksessa semiplimabia verrataan lumeeseen leikkaus- ja sädehoidon jälkeen (adjuvanttihoitona) korkeariskisen ihon okasolusyövän hoidossa. Poissulkukriteerinä on aiempi systeeminen immunoterapia ihon okasolusyöpään. Tutkimus on käynnistynyt kesäkuussa 2019 ja tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta päättyy kesäkuussa 2025. Ensisijainen tulosmuuttuja on tautivapaa elossaoloaika (DFS), jolla tarkoitetaan aikaa satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen tai kuolemaan. Yhdysvalloissa toteutettavaan tutkimukseen on suunniteltu rekrytoitavan 412 potilasta.

3.7. Lisätiedon kerääminen

Semiplimabille tässä käyttöaiheessa myönnetty myyntilupa on ehdollinen. Se tarkoittaa, että myyntiluvan haltijalle on asetettu velvoitteita tuottaa lisänäyttöä, jonka avulla pyritään vastaamaan tiettyihin myyntilupa-arvioinnissa toistaiseksi epäselväksi jääneisiin seikkoihin. Keskeisimmät epävarmuustekijät liittyvät annostukseen, PD-L1-pitoisuuden rooliin biomarkkerina (tehoa ennustavana tekijänä) sekä hoidon pidemmän aikavälin vaikutuksiin (EPAR 2019).

Ehdollisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä myyntiluvan haltija on veloitettu toimittamaan tutkimuksesta 1540 pidemmän seuranta-ajan tulokset syksyyn 2022 mennessä. Lisäksi vuoden 2023 kevääseen mennessä myyntiluvan haltijaa on veloitettu toimittamaan lisää näyttöä potilaista, joita on hoidettu 350 mg:n vakioannoksella. Tässä yhteydessä myyntiluvan haltijan tulisi myös esittää lisäselvitys PD-L1:n roolista hoidon tehoa ennustavana biomarkkerina (EPAR 2019).

Sikäli, kun näyttö semiplimabin vaikutuksista perustuu pieneen yksihaaraiseen tutkimukseen, hoidon hyötyihin, haittoihin ja tulosten sovellettavuuteen liittyy luonnollisesti muitakin epävarmuustekijöitä. Hoidollisen arvon arvioinnin näkökulmasta vertaileva tieto käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin olisi myös tarpeen.

3.8. Pohdinta

Tutkimusnäyttö ja siihen liittyvät rajoitteet

Edenneen ihon okasolusyövän hoitoon ei toistaiseksi ole vakiintuneita hoitokäytäntöjä, ja tutkimustietoa systeemisten hoitojen hyödystä on saatavilla niukasti. Semiplimabi on ensimmäinen myyntiluvallinen lääkehoito edenneeseen ihon okasolusyöpään. Hieman alle puolet (44 %) tutkimuksen 1540 potilaista saavutti hoitovasteen semiplimabi-hoidolla. Aiemmin reaali maailman aineistossa havaitut hoitovasteosuudet muilla hoitovaihtoehdoilla ovat olleet 18–26 % (EPAR 2019, Cowey ym. 2019).

Alustavasti vaikuttaa siltä, että semiplimabi-hoidossa saavutetut vasteet olisivat pitkäkestoisia. Tällä hetkellä ei kuitenkaan voida sanoa, näkyykö saavutettu hoitovaste lopulta pidentyneenä elinaikana.

Semiplimabin hoitovaikutusten suuruuteen ja keston liittyy runsaasti epävarmuutta, mistä johtuen semiplimabin myyntilupa on myönnetty ehdollisena. Myyntiluvan haltijalta odotetaan lisätuloksia semiplimabia koskevista tutkimuksista sitä mukaa, kun tuloksia saadaan päivitettyä. Kliinisten tutkimusten lisäksi lisänäyttöä semiplimabin hoitotuloksista on tarkoitus kerätä reaali maailman datasta.

Alaryhmäanalyysien perusteella ei havaittu sellaisia eroja, joiden mukaan semiplimabi-hoitoa voitaisiin kohdentaa siitä eniten hyötyville potilaille. Useisiin alaryhmäanalyysijä koskeviin kysymyksiin ei kyetty kuitenkaan vastaamaan olemassa olevalla tutkimusnäytöllä. Asiaan on tarkoitus palata, kun lisänäyttöä saadaan kerättyä.

Yksihaaraisessa tutkimusasetelmassa ei voida mitata saavutettavaa elossaoloaikahyötyä suhteessa vertailuhoitoon. Tätä puutetta on yritetty paikata suorittamalla erilaisia epäsuoria vertailuita aiempiin tutkimuksiin.

² Fimean toteuttama haku Clinical Trials -tietokantaan 27.8.2019, hakulauseke: [Interventional Studies | "cutaneous Squamous cell carcinoma" OR "CSCC" OR "skin cancer" | "REGN-2810" OR "cemiplimab" | Phase 2, 3, 4]. Hakutuloksia 4, joista yksi oli tutkimus 1540 ja yksi käsitteli pään ja kaulan levyepiteelisyöpää (NCT03565783). Lisäksi hakutuloksena oli yksi yhdistelmähoitoa selvittävä faasin II tutkimus (NCT04050436 / CERPASS), jossa potilaiden rekrytointi ei ollut vielä käynnistynyt.

Näytön aste jää kuitenkin vääjäämättä alhaiseksi tällaisissa epäsuorissa vertailuissa, minkä vuoksi tuloksiin tulee suhtautua varauksin.

Semiplimabin annostelu

Tutkimuksessa 1540 kohorttien 1 ja 2 potilaat saivat semiplimabia painonmukaisella annoksella (3 mg/kg) kahden viikon välein, ja hoidon enimmäiskesto oli 96 viikkoa. Ainoastaan kohortin 3 potilaat (29 %, n = 56) saivat semiplimabia käyttöaiheen mukaisella vakioannoksella 350 mg kolmen viikon välein, mutta heillä hoidon enimmäiskesto oli rajattu 54 viikkoon. Tämä tarkoittaa, että tutkimusnäyttöä ei ole potilaista, joita olisi hoidettu valmisteyhteenvedon mukaisella hoitoannoksella pidempään kuin 54 viikon ajan.

Semiplimabin käyttöaiheen mukainen annos on potilaan painosta riippumaton 350 mg kolmen viikon välein. Kiinteän ja painon mukaan annettavan annoksen vastaavuutta on laajasti selvitetty farmakokineettisestä näkökulmasta Euroopan lääkeviraston arviointiraportissa (EPAR 2019). Näiden tulosten sekä muita käyttöaiheita koskevan tutkimusnäytön nojalla on päädytty siihen, että potilaan altistus semiplimabille kiinteällä kolmen viikon välein annettavalla 350 mg:n annoksella vastaa painon mukaan annettavaa 3 mg/kg annosta kahden viikon välein. Eri annostelutapojen farmakokineettisestä vastaavuudesta huolimatta jää jäljelle epävarmuutta hoitotulosten vastaavuudesta käytännössä eri annostelutavoilla.

Hoidon kesto ja lopetuskriteerit

Osalla potilaista semiplimabin hoitovaste ilmenee vasta kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta. Tällaiset myöhästyneet hoitovasteet hankaloittavat hoidon lopettamiselle asetettavien kriteerien laadintaa. Myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa semiplimabi-hoidon kesto ei ole ajallisesti rajoitettu, mutta 1540-tutkimuksen eri kohorteissa hoidon enimmäiskesto oli 54–96 viikkoa.

Tulosten sovellettavuus

Semiplimabi-tutkimukseen 1540 osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta. Suomessa vuosina 2013–2017 ihon okasolusyöpään sairastuneista henkilöistä 52 % oli vähintään 80-vuotiaita, eli mediaani-ikä oli hieman yli 80 vuotta (Suomen Syöpärekisteri 2019). Lisäksi käytännössä hoidettava potilaspopulaatio sisältää muitakin kuin toimintakyvyltään hyväkuntoisia potilaita. Tällaiset potilaat oli poissuljettu semiplimabi-tutkimuksista.

On myös tiedossa, että immunosuppressio esimerkiksi HIV:n tai elinsiirron seurauksena kasvattaa okasolusyövän metastaasiriskiä huomattavasti (Lindström ym. 2007, Silverberg ym. 2013). Semiplimabi-tutkimuksien sisäänottokriteereissä kuitenkin määriteltiin tutkimuksiin kelpaaviksi vain potilaat, joilla immuunijärjestelmä toimi normaalisti (immunokompetentit). Tämän vuoksi tutkimuksen tuloksia ei voida yleistää koskemaan suuren metastaasiriskin omaavia immunosuppressiivisia potilaita.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin, jossa semiplimabi-hoitoa verrataan platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon³ (jatkossa "solunsalpaajahoito") ja skenaarioanalyysinä myös tukihoitoon (best supportive care). Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**.

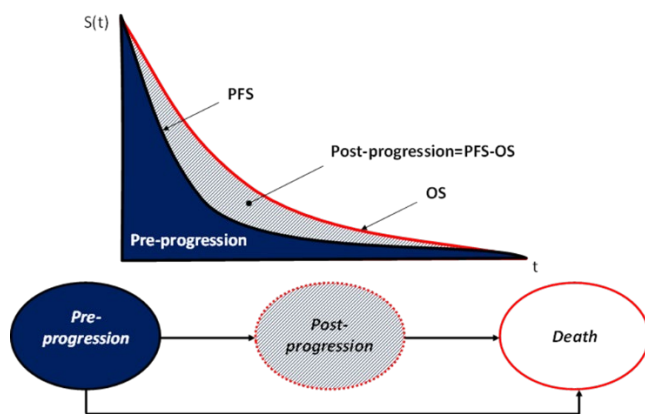
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

4.1.1. Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli on rakenteeltaan ns. ositettu elinaikamalli (partitioned survival model). Mallissa on kolme eri tilaa, joiden välillä potilas voi siirtyä **kuvion 5** osoittamalla tavalla: taudin etenemistä edeltävä tila (pre-progression), taudin etenemisen jälkeinen tila (post-progression) ja kuolema (death). Eri tiloissa olevien potilaiden osuus eri ajanhetkinä perustuu semiplimabi-hoidon osalta tutkimuksen 1540 OS- ja PFS-tulosten ekstrapolointiin. Koska semiplimabia ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu solunsalpaajahoitoon, solunsalpaajahoidon tuloksia ekstrapoloitiin pienen retrospektiivisen kohorttitutkimuksen (Jarkowski ym. 2016) avulla. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä semiplimabin ja solunsalpaajahoidon välinen vertailu tehtiin naiivina vertailuna. Skenaarioanalyysinä mallissa oli mahdollisuus käyttää myös simuloitua vertailua (simulated treatment comparison, STC, ks. **luku 3.4**).

Syklin pituus mallissa on yksi kuukausi. Potilaiden iän keskiarvo mallinnuksen alussa on 71,1 vuotta, ja aikahorisonttina on elinikä (30 vuotta). Muita keskeisiä tietoja mallista on koottu **taulukkoon 11**.

Figure 1: Overview of model structure



Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan mallin rakenne. **OS**: kokonaiselossaoloaika; **PFS**: elossaoloaika ennen taudin etenemistä

³ Vertailuhoidon hoidollisten vaikutusten osalta vertailu perustuu tutkimukseen, jossa potilaat saivat platinaa sisältävää hoitoa monoterapiana tai yhdistelmähoitona (Jarkowski ym. 2016). Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä vertailuhoidon kustannukset on laskettu sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoidolle.

Taulukko 11. Yhteenveto myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

| Arvioinnin rajaus | |
|------------------------------------|--|
| Väestö | Aikuispotilaat, joilla on etäpesäkkeinen tai paikallisesti levinnyt ihon okasolusyöpä, eikä potilas sovellu saamaan parantavaa leikkaus- tai sädehoitoa <ul style="list-style-type: none"> • Iän keskiarvo hoidon alussa 71,1 vuotta • Painon keskiarvo 83,9 kg miehillä (miehiä 83,4%) • Painon keskiarvo 67,2 kg naisilla (naisia 16,6 %) |
| Arvioitava lääkehoito | <ul style="list-style-type: none"> • Semiplimabi 350 mg kolmen viikon välein <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoidon kesto taudin etenemiseen saakka, [REDACTED] |
| Vertailuhoito | <ul style="list-style-type: none"> • Solunsalpaajahoito (sisplatiini + 5-fluorourasiili) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoidon kesto 3 kk • Tukihoido (Best Supportive Care), vain skenaarioanalyysinä |
| Lopputulokset | <ul style="list-style-type: none"> • Inkrementaaliset kustannukset • Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY) • Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) |
| Menetelmät | |
| Taloudellisen arvioinnin menetelmä | Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY) |
| Näkökulma | Terveystalouden maksaja (suorat terveydenhuollon kustannukset) |
| Mallin rakenne | Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) |
| Diskonttokorko | 3 % vaikutuksille ja kustannuksille |
| Aikahorisontti | 30 vuotta (elinikä) |
| Syklin pituus | Kuukausi (30,4 päivää) |
| Semiplimabi-haaran ekstrapolointi | Semiplimabin hoitovaikutuksia ekstrapoloitiin kolmeen vuoteen saakka alla mainituilla funktioilla, minkä jälkeen hasardi oletettiin yhteneväiseksi vertailuhaaran hasardin kanssa <ul style="list-style-type: none"> • OS-ekstrapolointi: lognormal-jakauma • PFS-ekstrapolointi: lognormal-jakauma |
| Solunsalpaajahaaran ekstrapolointi | Perustuu Jarkowski ym. 2016 -tutkimuksen kohorttiin, jossa potilaat (n = 18) saivat platinaa sisältävää hoitoa. <ul style="list-style-type: none"> • OS-ekstrapolointi: Gompertz -jakauma • PFS-ekstrapolointi: Weibull -jakauma |

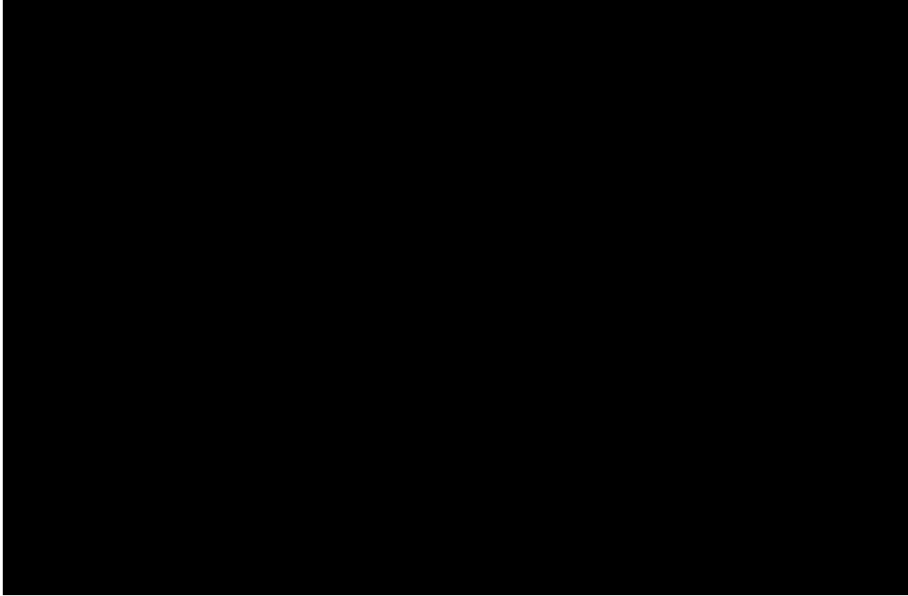
4.1.2. Terveysvaikutusten (OS ja PFS) mallintaminen

Semiplimabin vaikutusten mallintaminen

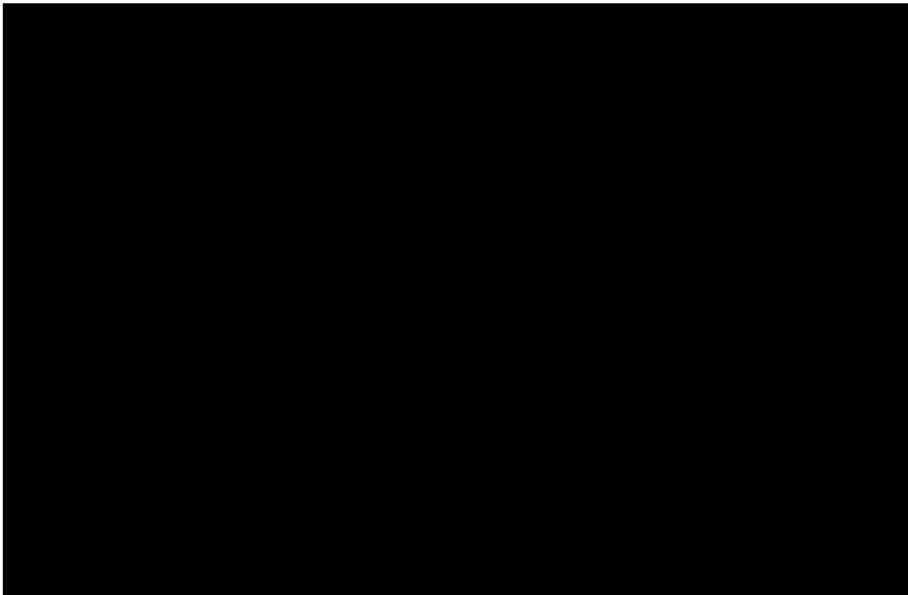
Semiplimabi-hoidon OS- ja PFS-tulosten mallinnus (ekstrapolointi) perustuu 193 potilaan tuloksiin tutkimuksessa 1540 (lokakuu 2018, seuranta-ajan mediaani koko tutkimuspopulaatiossa 9,4 kuukautta⁴). Myyntiluvan haltija ekstrapoloi tutkimuksen Kaplan-Meier-tulokset 30 vuoden seuranta-ajalle sovitamalla potilastason dataan erilaisia parametrisia funktioita. Mallinnus tehtiin erikseen OS- ja PFS-muuttujille. Suhteellisen vaaran oletuksen (proportional hazard assumption) ei oletettu täyttyvän, koska semiplimabin ja solunsalpaajahoidon vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Perusanalyysissä sekä OS- että PFS-tulosten ekstrapolointi perustui lognormal-jakaumaan (**kuviot 6 ja 7**) kolmen ensimmäisen vuoden ajalta. Kuukaudesta 36 eteenpäin OS- ja PFS-hasardit oletettiin yhteneväiseksi vertailuhaaran (solunsalpaajahoidon) hasardien kanssa. Tämä näkyy punaisissa OS- ja PFS-käyrissä kuukauden 36 kohdalla (**kuviot 6 ja 7**). [REDACTED]

⁴ Seuranta-ajan mediaani oli 16,5 kuukautta kohortissa 1 (cutoff date 20.9.2018), 9,3 kuukautta kohortissa 2 (10.10.2018) ja 8,1 kuukautta kohortissa 3 (20.9.2018) (EPAR 2019)



Kuvio 6. Kokonaiselossaoloajan ekstrapolointi semiplimabi- ja solunsalpaajahaaroissa. **KM:** Kaplan-Meier



Kuvio 7. PFS-ekstrapolointi semiplimabi- ja solunsalpaajahaaroissa. **KM:** Kaplan-Meier

Solunsalpaajahoidon vaikutusten mallintaminen

Solunsalpaajahoidon OS- ja PFS-tulosten ekstrapolointi perustuu 18 potilaan tuloksiin retrospektiivisessä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Jarkowski ym. 2016, seuranta-ajan mediaani 42,8 kuukautta). Nämä potilaat olivat saaneet platinaa sisältävää hoitoa monoterapiana tai yhdistelmähoitona. Ei tiedetä, kuinka suuri osa potilaista oli saanut esimerkiksi sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa. Myyntiluvan haltijan mallissa tämä platinaa sisältävä hoito kuitenkin rinnastettiin sisplatiini-5-fluorourasiili-hoitoon, ja hoidon kustannukset laskettiin sisplatiini-5-fluorourasiili-yhdistelmähoidon mukaisesti.

Myyntiluvan haltija ekstrapoloi tutkimuksen Kaplan-Meier-tulokset 30 vuoden seuranta-ajalle sovittamalla potilastason dataan erilaisia parametrisia funktioita. Mallinnus tehtiin erikseen OS- ja PFS-muuttujille. Perusanalyysissä OS-tulosten ekstrapolointi perustui Gompertz -jakaumaan (**kuvio 6**) ja PFS-tulosten ekstrapolointi Weibull -jakaumaan (**kuvio 7**). Mallinnuksen perusteella elossaolo-osuus 5 vuoden kohdalla on ■■■ (kuvio 6) ja PFS-osuus ■■■ (kuvio 7).

4.1.3. Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan mallissa hoidon kesto rinnastettiin aikaan, jonka potilas on pre-progression-tilassa mallinnuksen mukaisesti. Hoidon oletettiin siis päättyvän, kun tauti etenee tai potilas kuolee. Hoidon keston ylärajaksi määriteltiin kuitenkin semiplimabi-haarassa [REDACTED]. Se vastaa hoidon enimmäiskestoja 1540-tutkimuksen kohorteissa 1 ja 2 (kohortissa 3 enimmäiskesto oli [REDACTED] viikkoa). Koska osa potilaista keskeyttää hoidon haittavaikutuksen tai muun syyn vuoksi, tämä oli mahdollista huomioida mallissa skenaarioanalyysinä hasardisuhteen avulla (1540-tutkimuksessa hasardisuhde 0,82; 95 %:n LV 0,62–1,10). **Liitteessä 2** oleva kuva havainnollistaa PFS-muuttujan ja hoidon todellisen keston välistä suhdetta tutkimuksessa 1540.

Myyntiluvan haltijan mallissa hoidon keston rajaaminen vaikuttaa semiplimabi-hoidon kustannuksiin, mutta ei hoidollisiin vaikutuksiin. Hoidollisten vaikutusten oletettiin kestävän enintään 36 kuukautta, jonka jälkeen OS- ja PFS-tulosten hasardisuhde rinnastettiin solunsalpaajahaaran hasardisuhteeseen.

Solunsalpaajahoidon enimmäiskesto oli myyntiluvan haltijan mallissa 3 kuukautta eli noin 4,2 sykliä. Tämä perustui myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan arvioon.

4.1.4. Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin asteen 3–5 haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista mukana olevissa tutkimuksissa. Solunsalpaajahoidon osalta myyntiluvan haltija hyödynsi pään ja kaulan levyepiteelisyöpään liittyvää tutkimusta (Vermoken ym. 2013), koska Jarkowski ym. 2016 ei raportoinut haittavaikutuksia.

Haittojen oletettiin vaikuttavan sekä potilaiden elämänlaatuun että hoidon kustannuksiin yhden syklin ajan (30 päivää). Vaikutukset huomioitiin kertaalleen hoidon alussa. Asteen 3–4 haittojen elämänlaatuvaikutus oli [REDACTED] utiliteettipisteen menetys haittavaikutuksesta riippuen.

4.1.5. Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Tutkimuksessa 1540 mitattiin elämänlaatatietoa syöpäspesifisellä EORTC QLQ-C30 -mittarilla. Kustannusvaikuttavuusanalyysiä varten nämä elämänlaatatulokset muunnettiin vastaamaan yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatumittaristoa, EQ-5D. Perusanalyysissä muunnos perustuu Longworth ym. 2014 algoritmiin, ja utiliteetti-arvot määriteltiin erikseen taudin etenemisen mukaisille tiloille (etenemisvapaa/edennyt tauti), hyödyntäen Iso-Britannian väestöön perustuvia tietoja (UK specific tariffs). Näissä utiliteettiarvoissa on huomioitu 1540-tutkimuksen mukainen ikä- ja sukupuolijakauma:

- etenemisvapaa tauti [REDACTED]
- edennyt tauti [REDACTED]

4.1.6. Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin suorat terveydenhuollon kustannukset maksajan näkökulmasta. Tämä tarkoittaa lääke- ja annostelukustannuksia, seurantakustannuksia ja hoidon alussa (pre-progression-tilassa) kertaalleen huomioituja haittavaikutusten hoidon kustannuksia.

Lääkekustannukset laskettiin tukkumyyntihinnoin, halvimmalla mahdollisella milligrammahinnalla. Tämä tarkoittaa, että pakkauksesta mahdollisesti yli jäävää lääkemäärää ei laskettu mukaan kustannuksiin. Lääkehävikin rahallinen arvo on solunsalpaajahoidossa kuitenkin vähäinen. Semiplimabin annostelussa ei synny lääkehävikkiä, koska vakioannos aikuisille on yksi pakkaus eli 350 mg. Myyntiluvan haltijan ilmoittama hinta semiplimabi-pakkaukselle on 5 756,40 €.

Semiplimabi- tai solunsalpaajahoidon jälkeen, kun tauti on edennyt, seuraavaksi hoidoksi oletettiin palliatiivinen hoito. Siten kaikille potilaille huomioitiin kertaluontoisena kustannuksena saattohoidon kustannukset (4 693,68 €). Muita myyntiluvan haltijan mallissa käytettyjä yksikkökustannuksia kuvataan tarkemmin **liitteessä 3**. Terveystenhuollon resurssien käyttö vaihtelee mallissa jonkin verran taudin tilan mukaisesti (etenemisvapaa / edennyt tauti).

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin keskeisimmät tulokset on koottu **taulukkoon 12**. Mallinnuksen perustuen semiplimabi-hoidolla saavutetaan keskimäärin [REDACTED] lisäelinvuotta ja [REDACTED] laatu-painotettua lisäelinvuotta (QALY)

platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (sisplatiini + 5-fluorourasiili) verrattuna. Lisäkustannukset ovat ████████ € potilasta kohden ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on ████████ €/QALY.

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset. Analyysissä on oletettu, että semiplimabi-hoito kestää enintään █████ kuukautta ja solunsalpaajahoito enintään 3 kuukautta. Sekä kustannukset että hoitotulokset on diskontattu 3 %:n vuotuisella korolla. Elinvuodet esitetään myös ilman diskonttausta.

| | Semiplimabi-hoito | Solunsalpaajahoito (sisplatiini + 5FU) | Semiplimabin ja solunsalpaajahoidon välinen erotus |
|---|-------------------|--|--|
| Elinvuodet | | | |
| Elinvuodet yhteensä (ei diskontattu) | ████ | ████ | ████ |
| • Ennen taudin etenemistä (ei diskontattu) | ████ | ████ | ████ |
| • Taudin etenemisen jälkeen ^a (ei diskontattu) | ████ | ████ | ████ |
| Elinvuodet yhteensä (diskontattu) | ████ | ████ | ████ |
| Diskontatut laatupainotetut elinvuodet (QALY) | | | |
| Laatupainotetut elinvuodet yhteensä | ████ | ████ | ████ |
| • Ennen taudin etenemistä | ████ | ████ | ████ |
| • Taudin etenemisen jälkeen ^a | ████ | ████ | ████ |
| • Haittavaikutusten vuoksi menetetyt | ████ | ████ | ████ |
| Diskontatut kustannukset (€) | | | |
| Ennen taudin etenemistä | | | |
| • Lääkekustannukset | ██████ | ████ | ██████ |
| • Annostelukustannukset | ██████ | ██████ | ████ |
| • Seurantakustannukset | ██████ | ██████ | ██████ |
| Taudin etenemisen jälkeen^a | | | |
| • Lääkekustannukset | █ | █ | █ |
| • Annostelukustannukset | █ | █ | █ |
| • Seurantakustannukset | ██████ | ██████ | ██████ |
| Haittavaikutusten hoidon kustannukset | ████ | ████ | ████ |
| Kustannukset yhteensä | ██████ | ██████ | ██████ |
| Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, ICER (€/QALY) | | | ██████ |

^aTaudin etenemisen jälkeen kaikkien potilaiden oletettiin saavan palliatiivista hoitoa ja kaikille potilaille huomioitiin kertaluontoinen saattohoidon kustannus.

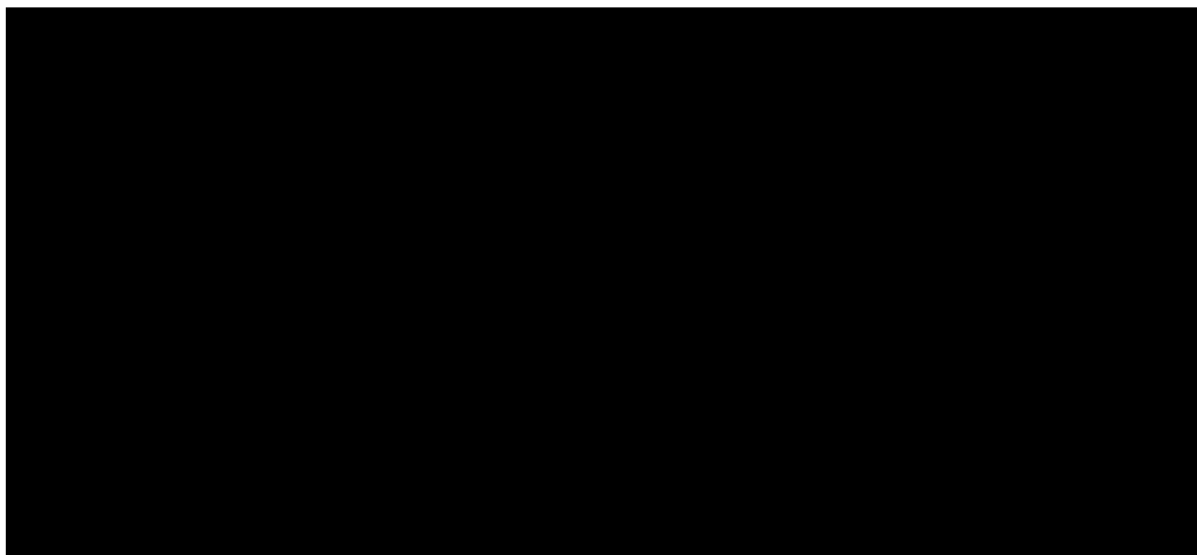
Herkkyyss- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija suoritti useita skenaarioanalyyskejä, joissa käytettiin vaihtoehtoista vertailuhoidoa (tukihoito), lyhyempää semiplimabi-hoidon kestoa (enintään 12 kk), sekä erilaisia menetelmiä hoitovaikutusten ekstrapolaatiolle ja utiliteetille. Skenaarioanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 4**.

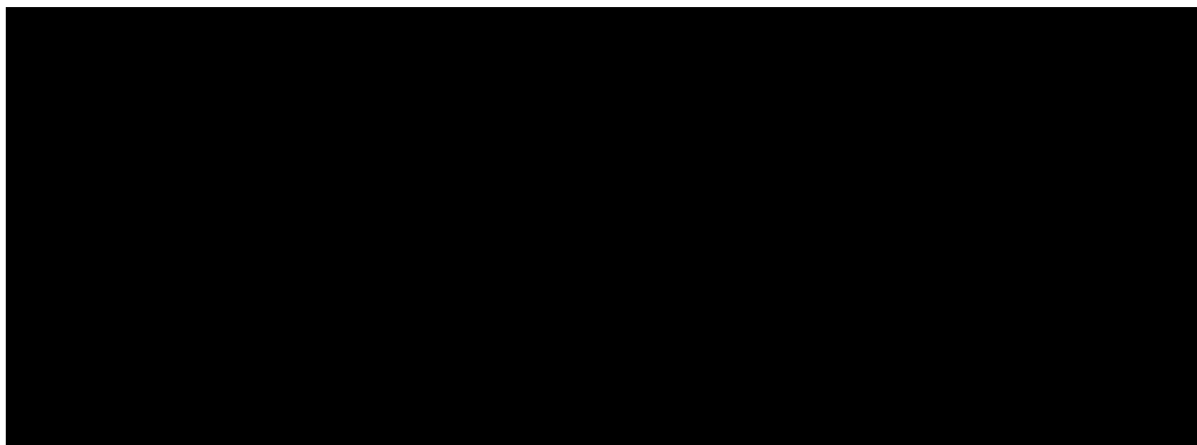
Esimerkiksi skenaarioanalyysissä, jossa semiplimabia verrattiin tukihoidon (best supportive care), ICER oli ████████ €/QALY (**liite 4**). Tukihoidolla tarkoitettiin palliatiivista hoitoa. Oletuksena oli, että tukihoidon saaville potilaille ei muodostu lääk- tai annostelukustannuksia eikä haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia tai utiliteettimuutoksia. Näillä potilailla hoidon kustannukset (██████ €/potilas) muodostuivat seurantakustannuksista. Tukihoito-skenaariossa oletettiin, että kaikilla malliin mukaan tulevilla potilailla tauti on edennyt. Semiplimabin ja

tukihoidon välinen vertailu tehtiin naiivina vertailuna, ja tukihoidon OS-tulosten ekstrapolointi perustui 20 potilaan tuloksiin retrospektiivisessä tutkimuksessa (Sun ym. 2019). Nämä potilaat olivat immunokompetentteja⁵ potilaita, joilla pään tai kaulan alueen ihon okasolusyöpä oli uusiutunut⁶ aiemman leikkaus- ja sädehoidon jälkeen, eivätkä he soveltuneet parantavaan leikkaukseen. Kyseissä tutkimuksessa nämä potilaat saivat palliativista sädehoitoa, palliativista solunsalpaajahoitoa, setuksimabia tai saattohoitoa.

Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien (**kuvio 8**) perusteella kokonaiselossaoloajan ekstrapoloinnissa tehdyt valinnat ovat merkittävimpiä kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen vaikuttavia tekijöitä. Lisäksi myyntiluvan haltijan mallissa tarkasteltiin kustannusvaikuttavuusanalyysin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyyssanalyysin avulla (**kuvio 9**).



Kuvio 8. Yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien tulokset.



Kuvio 9. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyykäyrä.

⁵ Immunokompetentillä tarkoitettiin tässä yhteydessä immunosuppression vastakohtaa. Immunosuppressiivisiksi luokiteltiin potilaat, joilla oli krooninen hematologinen maligniteetti, HIV, AIDS tai jotka saivat immunosuppressiivista hoitoa elinsiirteen vuoksi. Immunosuppression huomioiminen oli tärkeää epäsuoran vertailun vuoksi, koska faasin II semiplimabi-tutkimuksessa (1540) immunosuppressio tai immunosuppressiivinen lääkitys olivat keskeisiä poissulkukriteereitä.

⁶ Uusiutumisella tarkoitettiin uusiutumista paikallisesti tai etäpesäkkeisenä (locoregional or distant recurrence).

4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuloksista (**taulukko 12**) nähdään, että semiplimabi näyttäisi solunsalpaajahoidon verrattuna pidentävän erityisesti elossaoloaika taudin etenemisen jälkeen. Mallinnuksen mukaan semiplimabi-haaran potilaille kertyy keskimäärin ■■■ diskonttaamatonta elinvuotta taudin etenemisen jälkeen. Se on ■■■ vuotta enemmän kuin solunsalpaajahaarassa.

Fimean näkemyksen mukaan mallinnuksen tuloksiin liittyy poikkeuksellisen paljon epävarmuustekijöitä. Semiplimabi-tutkimuksen lyhyt seuranta-aika (mediaani 9,4 kuukautta), vertailuhoidon puute ja pieneen (n = 18) retrospektiiviseen aineistoon perustuva naiivi vertailu ovat niin merkittäviä epävarmuustekijöitä, ettei kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Keskeisin epävarmuus liittyy hoidollisten vaikutusten mallintamiseen pitkällä aikavälillä (30 vuotta). Alla esitetään tarkempia perusteluita ja yhteenvetoa myös muista tekijöistä, jotka Fimean näkemyksen mukaan aiheuttavat epävarmuutta myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

Epäsuora vertailu ja mallinnuksen tulokset ovat ristiriitaisia

Edellä mainittujen mallintamiseen liittyvien epävarmuustekijöiden lisäksi on syytä huomioida, että PFS-muuttujan osalta myyntiluvan haltijan mallinnuksen tulokset ovat ristiriitaisia epäsuoran vertailun tuloksiin (**luku 3.4**) nähden.



Semiplimabi-hoidon ja hoitovaikutusten kesto

Myyntiluvan haltijan mallissa semiplimabi-hoidon enimmäiskesto rajattiin ■■■ kuukauteen. Rajausta perustuu tutkimukseen 1540, jossa kohorttien 1 ja 2 potilaat saivat hoitoa enintään ■■■ viikon eli noin ■■■ kuukauden ajan. Kohortissa 3 hoidon enimmäiskesto oli lyhyempi, 54 viikkoa. Semiplimabin käyttöaiheessa hoidon kestoa ei ole rajattu aikaperusteisesti.

Mallinnuksen perusteella 2 vuoden PFS-osuus oli semiplimabi-haarassa ■■■ % ja 5 vuoden PFS-osuus ■■■ %. Mikäli hoidon kesto rajattaisiin taudin etenemisen mukaan ilman aikaa perustuvaa enimmäiskesto, ICER-arvo olisi noin ■■■■ €/QALY eli ■■■ % suurempi kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä. Mallin rakenteellisena haasteena kuitenkin on, että hoidon enimmäiskeston muuttaminen vaikuttaa vain kustannuksiin, mutta ei hoidollisiin vaikutuksiin. Hoidolliset vaikutukset säilyvät mallissa samanlaisina riippumatta siitä, valitaanko hoidon keston ylärajaksi esimerkiksi 6 kuukautta tai ei rajausta lainkaan. Fimean näkemyksen mukaan malli ei siten anna realistisia mahdollisuuksia kustannusvaikuttavuuden arvioimiseen hoidon keston mukaisesti. Erilaisten skenaariotulosten esittäminen olisi tärkeää, koska semiplimabi-hoidon optimaalista kestoa ei tiedetä.

Myyntiluvan haltijan mallissa semiplimabin hoidollisten vaikutusten oletettiin jatkuvan vähintään ■■■ kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Tämä on pääteltävissä siitä, että hoidon enimmäiskestoksi oli rajattu ■■■ kuukautta ja hoitovaikutuksia ekstrapoloitiin 36 kuukauteen saakka tietyillä funktioilla, jonka jälkeen OS- ja PFS-tulosten hasardi oletettiin yhteneväiseksi vertailuhaaran (solunsalpaajahoidon) hasardin kanssa. Myyntiluvan haltijan taustadokumentista ei käy ilmi, mihin tämä 36 kuukauden oletus perustuu. Myyntiluvan haltija kuitenkin toteaa, että se on hyvin konservatiivinen oletus. Iso-Britannian arviointiviranomainen NICE (2019) toteaa omassa dokumentaatioissaan, että tällainen hoitovaikutuksen rajausta ("3-year treatment benefit after 24 months of therapy") voidaan hyväksyä, mutta se ei ole näyttöön perustuvaa.

Potilaiden ikä ja mallin aikahorisontti

Potilaiden iän keskiarvo mallinnuksen alussa on 71,1 vuotta ja se perustuu tutkimuksen 1540 aineistoon. Mallin aikahorisontti on 30 vuotta, eli kaikkien potilaiden odotetaan kuolevan seurannan loppuun mennessä. Suomessa vuosina 2013–2017 ihon okasolusyöpään sairastuneista henkilöistä 52 % oli vähintään 80-vuotiaita, eli mediaani-ikä oli hieman yli 80 vuotta (Suomen Syöpärekisteri 2019). Mikäli potilaiden keski-ikä mallinnuksen alussa olisi 80 vuotta ja aikahorisontti 20 vuotta, ICER-arvo olisi ■■■■ €/QALY. Se on ■■■ % suurempi kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysin ICER.

4.4. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimea ei tehnyt omaa kustannusvaikuttavuuden perusanalyysiä tässä arvioinnissa. Kuten **luvussa 4.3** esitetään, tutkimusnäyttöön ja mallintamiseen liittyy poikkeuksellisen paljon epävarmuustekijöitä. Fimean näkemyksen mukaan herkkyys- ja skenaarioanalyysit eivät riitä kattamaan tätä epävarmuutta, joten kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella ei ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Myös NICE:n arviointiryhmä on päätenyt samankaltaiseen päätelmään ja esittää lähinnä erilaisia skenaarioita, jotka perustuvat optimistisiin/pessimistisiin oletuksiin (NICE 2019). Erilaisilla oletuksilla semiplimabin ICER-haarukka solunsalpaajahoitoon verrattuna on 35 000–73 000 £/QALY. Lyhyt yhteenveto NICE:n arvioinnista sekä muiden maiden meneillään olevista arvioinneista on **liitteessä 5**.

4.5. Pohdinta

Fimean näkemyksen mukaan semiplimabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy poikkeuksellisen paljon epävarmuustekijöitä. Siksi analyysin perusteella ei ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Keskeisimmät epävarmuustekijät liittyvät semiplimabin hoitovaikutukseen sen vertailuhoitoin verrattuna sekä hoidon ja hoitovaikutuksen kestoon.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli perustui semiplimabin vaikutusten osalta 193 potilaan kohorttitutkimukseen, jossa seuranta-ajan mediaani oli 9,4 kuukautta. Se tarkoittaa, että puolella potilaista seuranta-aika oli lyhyempi kuin 9,4 kuukautta. Vaikutuksia mallinnettiin 30 vuoden ajalle, ja niitä verrattiin naiivina vertailuna solunsalpaajahoitoon. Solunsalpaajahoidon vaikutusten mallintaminen perustui 18 potilaan retrospektiiviseen aineistoon.

Mallinnuksen perusteella semiplimabi näyttäisi pidentävän erityisesti elossaoloaikaa taudin etenemisen jälkeen solunsalpaajahoitoon verrattuna. Semiplimabi-hoito lopetetaan taudin edettyä. Myyntiluvan haltijan mallissa semiplimabi-hoidon kesto rajattiin enintään ■ kuukauteen ja hoitovaikutuksen kesto enintään 36 kuukauteen. Semiplimabin hoidollisten vaikutusten oletettiin siis jatkuvan vähintään ■ kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Hoitovaikutuksen jatkuminen tällä tavoin, semiplimabi-hoidon lopettamisen jälkeen, ei toistaiseksi ole näyttöön perustuva oletus.

5. Kustannukset ja budjettivaikutus

5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Semiplimabi-hoidon kustannuksia verrattiin sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoon. Kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi toteutettiin Fimeassa, ja myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja hyödynnettiin vain joidenkin yksityiskohtien osalta (esim. potilasmäärä, vertailuhoidon kesto). Arvioinnissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset. Oheislääkityksen (esi- ja tukilääkitys), haittojen hoidon sekä muita terveydenhuollon kustannuksia tai epäsuoria kustannuksia ei huomioitu laskelmissa. Laskelmat tehtiin heinäkuun 2019 listahinnoin, käyttäen halvinta mahdollista pakkausta tai pakkausyhdistelmää. Mahdollisia sairaaloiden saamia alennuksia lääkkeen hinnasta ei huomioitu. Lääkehävikki laskettiin mukaan kustannuksiin eli oletuksena oli, ettei pakkauksesta mahdollisesti yli jäävää lääkettä voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Semiplimabin annostelussa ei synny lääkehävikkiä.

Lääke- ja annostelukustannukset

Lääkekustannukset laskettiin esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 165,7 cm, paino 76,7 kg ja ihon pinta-ala 1,88 m². Pituus- ja painotiedot saatiin Finterveys 2017 -tutkimuksesta (Koponen ym. 2018) ja ne suhteutettiin ihon okasolusyövän ilmaantuvuuteen sukupuolen ja iän mukaisesti (Suomen Syöpärekisteri 2019). Ihon pinta-ala laskettiin Mostellerin (1987) kaavalla. Potilaan koko vaikuttaa vain vertailuhoidon annosteluun. Hoitovaihtoehtojen syklikohtainen annostelu ja yhden hoitosyklin lääkekustannukset on esitetty **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset hoitosykliä kohden.

| Lääkeaine | Annostelu | Lääkekustannukset ^a per hoitosykli (21 pvä) |
|------------------|--|---|
| Semiplimabi | 350 mg i.v., 3 viikon välein | 5 756 € |
| Sisplatiini | 100 mg/m ² i.v., 3 viikon välein | 71 € |
| 5-fluorourasiili | 1 000 mg/m ² /vrk i.v., 3 viikon pituisen hoitosyklin päivinä 1–4 | 133 € |

i.v.: annostelu laskimoon

^aKustannukset on laskettu tukkumyyntihinnoin esimerkkipotilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,88 m². Potilaan koko ei vaikuta semiplimabin annosteluun.

Annostelukustannuksena käytettiin semiplimabille samaa avohoitokäynnin hintaa kuin myyntiluvan haltijan mallissa (308,59 euroa/kerta). 5-fluorourasiili annostellaan neljä vuorokautta kestäväenä infuusiona (hoitosyklin päivät 1–4), joten sisplatiinin ja fluorourasiilin annostelukustannuksena käytettiin indeksikorjattua syöpätautien vuodeosaston hoitopäivähintaa, 604,97 euroa/päivä (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2019).

Hoidon kesto

Semiplimabi-hoidon tarkkaa keskimääräistä kestoja ei tiedetä. Fimean arvio hoidon kestosta perustuu valmisteyhteenvetä ohjeeseen, jonka mukaan ”hoitoa voidaan jatkaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä”. Pivotaalitutkimuksessa 1540 PFS-mediaani oli 18,4 kuukautta (18,4 kk kohortissa 1⁷, 10,4 kuukautta kohortissa 3⁸ ja mediaania ei ollut saavutettu kohortissa 2⁹) (EPAR 2019). Fimean arviossa käytettiin koko tutkimuspopulaation PFS-mediaania, joista vähennettiin haittatapahtuman vuoksi keskeyttäneiden osuus, 7,8 %. Laskennallisesti oletettiin, että keskeyttäneillä potilailla hoidon kesto oli puolta lyhyempi kuin muilla potilailla. Näin ollen semiplimabi-hoidon kestoksi arvioitiin 17,7 kuukautta. On mahdollista,

⁷ Kohortti 1: etäpesäkkeinen tauti, semiplimabin annostelu 3 mg/kg 2 viikon välein (n = 59). Data cut-off 20.9.2018, seuranta-ajan mediaani 16,5 kuukautta.

⁸ Kohortti 3: etäpesäkkeinen tauti, semiplimabin annostelu 350 mg 3 viikon välein (n = 56). Data cut-off 20.9.2018, seuranta-ajan mediaani 8,1 kuukautta

⁹ Kohortti 2: paikallisesti edennyt tauti, semiplimabin annostelu 3 mg/kg 2 viikon välein (n = 78). Data cut-off 10.10.2018, seuranta-ajan mediaani 9,3 kuukautta.

että tämä on aliarvio hoidon kestosta, koska arvio perustuu keskeneräiseen tutkimukseen ja kaikissa kohorteissa PFS-mediaania ei ollut saavutettu.

Vertailuhoidon (sisplatiini + 5-fluorourasiili) kestoksi oletettiin 3 kuukautta eli noin 4,2 hoitosykliä. Samaa oletusta käytettiin myös myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa, joskin mallinnuksen mukaisesti osa potilaista lopetti hoidon aiemmin taudin etenemisen vuoksi. Fimean arvioissa oletettiin, että kaikilla vertailuhoitoaaran potilailla hoito kestää 3 kuukautta.

5.2. Potilaskohtaiset kustannukset

Taulukossa 14 esitetään arvio potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista. Jos semiplimabi-hoidon kesto on 17,7 kuukautta, yhden potilaan lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 155 000 euroa. Se on noin 144 000 euroa enemmän kuin 3,0 kuukautta kestävä sisplatiini-5-fluorourasiilihoitoon kustannukset.

Taulukko 14. Potilaskohtaiset kustannukset hoidon keston mukaan.

| Hoitovaihtoehto | 1 kk hoito | Semiplimabi-hoito 17,7 kk, Sisplatiini + 5-fluorourasiili-hoito 3,0 kk |
|--|--------------|--|
| Semiplimabi (lääke + annostelu), € | 8 785 | 155 333 |
| Lääke, € | 8 338 | 147 430 |
| Annostelu, € | 447 | 7 903 |
| Sisplatiini + 5-fluorourasiili (lääke + annostelu) , € | 3 801 | 11 403 |
| Lääke, € | 296 | 888 |
| Annostelu, € | 3 505 | 10 515 |
| Semiplimabi-hoidon lisäkustannus (lääke + annostelu), € | 4 984 | 143 930 |

5.3. Budjettivaikutukset

Potilasmäärä

Vuonna 2017 ihon okasolusyöpä (diagnosikoodi C44) todettiin Suomessa 1 678 henkilöllä ja siihen kuoli 41 henkilöä (Suomen Syöpärekisteri 2019). Useimmiten syöpä on kokonaan poistettavissa leikkaamalla, eikä systeemistä hoitoa tarvita. Myyntiluvan haltija arvioi, että semiplimabi-hoidon piiriin tulisi vuosittain noin 20–24 uutta potilasta. Arvio vaikuttaa uskottavalta.

Budjettivaikutukset

Mikäli 20–24 potilasta saa semiplimabi-hoitoa keskimäärin 17,7 kuukauden ajan, lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä 3,1–3,7 miljoonaa euroa. Se on 2,9–3,5 miljoonaa euroa enemmän kuin saman potilasmäärän hoitaminen maksaisi 3 kuukautta kestävällä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoidolla.

5.4. Pohdinta

Fimean arvion mukaan semiplimabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset potilasta kohden ovat 155 000 euroa, jos hoito kestää 17,7 kuukautta. 20–24 potilaan hoitaminen maksaisi 3,1–3,7 miljoonaa euroa.

Semiplimabi-hoidon kesto on merkittävin epävarmuustekijä, joka vaikuttaa kustannuksiin ja budjettivaikutuksiin. Pivotaalitutkimuksen (1540) tuloksia on toistaiseksi julkaistu ajankohdasta, jolloin eri kohorteissa seuranta-ajan mediaani oli vain 8,1–16,5 kuukautta¹⁰. Tutkimuksen kohorteissa 1 ja 2 hoidon enimmäiskesto oli 96 viikkoa (22 kuukautta) ja kohortissa 3 se oli 54 viikkoa. Valmisteyhteenvedossa hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti vaan taudin etenemisen tai toksisuuden mukaan. Mikäli semiplimabia tullaan käyttämään

¹⁰ Seuranta-ajan mediaan oli 9,4 kuukautta koko tutkimuspopulaatiossa

valmisteyhteenvedon mukaisesti, hoidon keskimääräinen kesto saattaa olla Fimean arviota pidempi ja siten myös kustannukset voivat olla arvioitua suuremmat. Esimerkiksi Englannin ja Walesin arviointiviranomainen (NICE 2019) on suosituksessaan rajannut semiplimabi-hoidon enimmäiskeston 24 kuukauteen.

6. Johtopäätökset

- Semiplimabi on ensimmäinen systeminen hoito, jolla on käyttöaihe edenneeseen ihon okasolusyöpään.
- Tutkimusnäyttö semiplimabin vaikutuksista perustuu pääosin yhteen faasin II yksihaaraiseen tutkimukseen, jossa ei ole vertailuhoitoa.
- Tutkimuksessa 44 % potilaista saavutti hoitovasteen ja suurin osa hoitovasteista oli osittaisia hoitovasteita. Aiemmin reaali maailman aineistossa havaitut hoitovasteosuudet muilla hoitovaihtoehdoilla ovat olleet 18–26 %. Toisaalta myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun perusteella [REDACTED].
- Semiplimabi-hoidossa hoitovasteen saaneilla potilailla vasteet olivat pääsääntöisesti pitkäkestoisia. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, johtavatko hoitovasteet elinajan pidentymiseen.
- Yksihaarisessa tutkimusasetelmassa ei voida luotettavasti mitata hoidon vaikutusta elossaoloaikaan. Lisäksi tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi niin lyhyt (seuranta-ajan mediaani on 8,1–16,5 kuukautta tutkimuskohortista riippuen), että vaikutuksista elossaoloaikaan ei voida tehdä muutoinkaan luotettavia johtopäätöksiä.
- Myyntiluvan haltijan epäsuorien vertailujen perusteella semiplimabilla saavutetaan [REDACTED]. Näytön aste jää kuitenkin vääjäämättä alhaiseksi tällaisissa epäsuorissa vertailuissa, minkä vuoksi tuloksiin tulee suhtautua varauksin.
- Tutkimusnäyttöön liittyvien epävarmuuksien vuoksi semiplimabin myyntilupa on ehdollinen. Keskeisimmät epävarmuustekijät liittyvät annostukseen, PD-L1-pitoisuuden rooliin biomarkkerina (tehoa ennustavana tekijänä) sekä hoidon vaikutuksiin pitkällä aikavälillä.
- Semiplimabi- hoidon havaitut haittavaikutukset vastasivat tyypillisiä PD-1/PD-L1-immunoterapian yhteydessä koettuja haittavaikutuksia, eikä uusia turvallisuuteen liittyviä uhkia ole havaittu.
- Myyntiluvan haltijan toimittaman arvion mukaan semiplimabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin [REDACTED] €/QALY solunsalpaajahoitoon verrattuna. Fimean arvion mukaan tutkimusnäyttöön ja mallintamiseen liittyy poikkeuksellisen paljon epävarmuustekijöitä, eikä kustannusvaikuttavuudesta voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Tämän vuoksi Fimea ei esitä omaa arviotaan inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta.
- Fimean arvion mukaan semiplimabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset potilasta kohden ovat 155 000 euroa, jos hoito kestää 17,7 kuukautta. Mikäli uusia semiplimabilla hoidettavia potilaita olisi 20–24, budjettivaikutus olisi 2,9–3,5 miljoonaa euroa solunsalpaajahoitoon verrattuna. Budjettivaikutusarviossa keskeisin epävarmuustekijä on hoidon kesto.
- Kokonaisuudessaan semiplimabi-hoidon tutkimusnäyttö on toistaiseksi erittäin vähäistä. Tämä heijastuu hoidollisiin vaikutuksiin sekä kustannusvaikuttavuuteen liittyvänä tiedon puutteena. Käyttöönottoa on vaikea perustella toistaiseksi saatavilla olevaan näyttöön perustuen. Toisaalta edenneen ihon okasolusyöpään hoitoon ei ole muitakaan vakiintuneita hoitovaihtoehtoja.

Lähteet

- Alam, M. & Ratner, D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975–983.
- Cowey CL, Robert NJ, Davies K. ym. Treatment patterns and outcomes among patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a US community oncology setting. *J Clin Oncol* 2019;37(15)suppl.e21033.
- Dereure O, Missan H, Girard C. ym. Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients. *Dermatology* 2016;232:721–730.
- European Medicines Agency. Assessment report. Libtayo (EPAR). International non-proprietary name: cemiplimab. First published 5.7.2019 [siteerattu 1.10.2019].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Gold KA, Kies MS, William WN, Jr. ym. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018;124(10):2169–2173.
- Hillen U, Leiter U, Haase S. ym. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018;96:34–43.
- Jarkowski A 3rd, Hare R, Loud P, ym. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):545–548.
- Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos 2014 [siteerattu 11.7.2019].
http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1991;67(8):2030–2.
- Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A. ym. toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017 -tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos [siteerattu 11.7.2019].
<http://www.julkari.fi/handle/10024/136223>
- Kuznar W. New Cemiplimab Analyses in Advanced Cutaneous SCC Show Durable Responses. PD-L1, tumor mutational burden were not strong predictors of response. Katharine Price & Michael Midgen paneelikeskustelu ASCO 2019 -konferenssissa [siteerattu 20.8.2019]. <https://www.medpagetoday.com/reading-room/asco/skin-cancer/80880>
- Lindström LS, Yip B, Lichtenstein P. ym. Etiology of familial aggregation in melanoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(8):1639–43.
- Longworth L, Yang Y, Young T. ym. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1–224.
- Lu S, Stein JE, Rimm DL. ym. Comparison of Biomarker Modalities for Predicting Response to PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. Published online July 18, 2019;5(8):1195–1204.
- Maubec E, Petrow P, Scheer-Senarich I. ym. Phase II Study of Cetuximab As First-Line Single-Drug Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419–26.
- Midgen MR. TMB and the Rationale Behind Targeting PD-1 in CSCC. Published Online:12:34 PM, Wed October 31, 2018 [siteerattu 25.7.2019]. <https://www.targetedonc.com/investigator-perspectives/metastatic-csc/tmb-and-the-rationale-behind-targeting-pd1-in-csc>.
- Midgen MR, Rischin D, Schmults CD. ym. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:341–351.

Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS. ym. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). J Clin Oncol. 2019;37(suppl 15;abstr 6015).

Mosteller, RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987;22;317(17):109.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA592] Published date: 07 August 2019. [siteerattu 16.8.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592>

Picard A, Pedeutour F, Peyrade F ym. Association of oncogenic mutations in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinomas treated with cetuximab. JAMA Dermatology. 2017;153(4):291–298.

Sadek H, Azli N, Wendling JL. ym. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. Cancer 1990;66(8):1692–6.

Shin DM, Glisson BS, Khuri FR. ym. Phase II study of induction chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin (TIC) for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2002;95(2):322–30.

Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM ym. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. J Natl Cancer Inst. 2013;6;105(5):350–60.

Stratigos A, Garbe C, Lebbe C. ym. On behalf of the European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015;51(14):1989–2007.

Sun L, Chin RI, Gastman B. ym. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. JAMA Dermatol. 2019;155(4):442–447.

Suomen Syöpärekisteri [siteerattu 5.7.2019]. <https://syoparekisteri.fi/>

Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannat. Kuntatalous vanhat perusvuodet tehtäväalueittain [siteerattu 10.7.2019]. http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_hin_jmhi/?tablelist=true

Vanhakendover L, Lebas E, Libon F. ym. Locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab. Rev Med Liege. 2019;74 (7–8):436–440.

Valmisteyhteenveto, semiplimabi (Libtayo®). First published 5.7.2019 [siteerattu 1.10.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_fi.pdf

Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I. ym. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013;14 (8):697–710.

William WN, Jr., Feng L, Ferrarotto R. ym. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(6):1110–1113.e2.

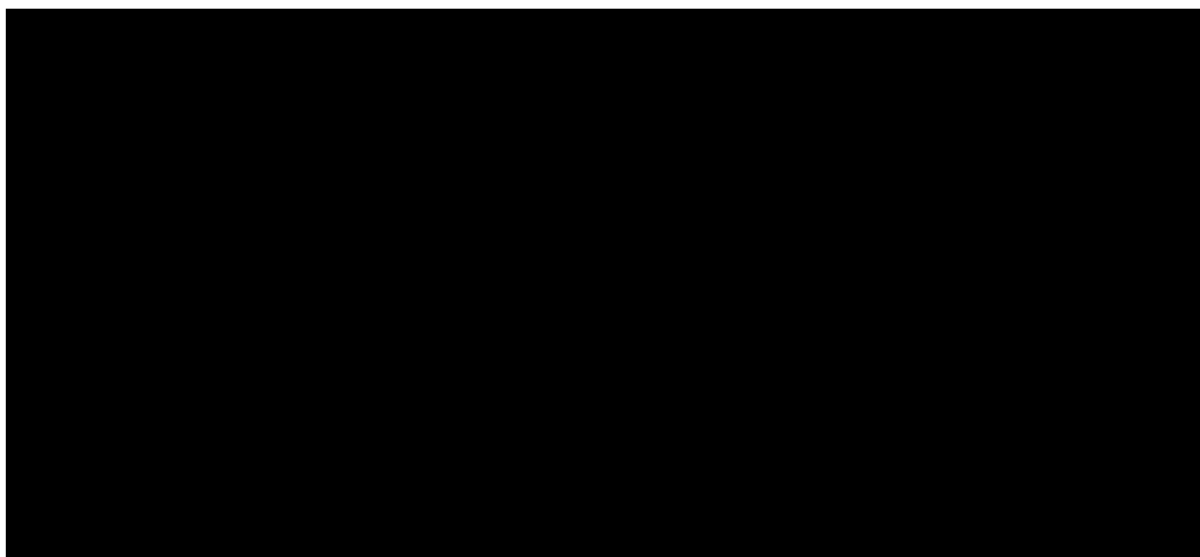
Liitteet

Liite 1. Semiplimabi-tutkimuksen tutkimusväestö

Liitetaulukko 1. Tutkimuksen 1540 tutkimusväestön perustiedot

| | Kohortti 1 (mCSCC annos painon mukaan) | Kohortti 2 (laCSCC) | Kohortti 3 (mCSCC kiinteä annos) | Yhteensä |
|---|---|------------------------|--|--------------|
| N | 59 | 55 | 23 | 137 |
| Ikä | | | | |
| keskiarvo | 70,4 | 71,6 | 67,1 | 70,3 |
| Vaihteluväli min–max | 38–93 | 45–96 | 38–87 | 38–96 |
| < 65 vuotta | 16 (27,1 %) | 16 (29,1 %) | 7 (30,4 %) | 39 (28,5 %) |
| ≥ 65 vuotta | 43 (72,9 %) | 39 (70,9 %) | 16 (69,6 %) | 98 (71,5 %) |
| Sukupuoli | | | | |
| Mies | 54 (91,5 %) | 42 (76,4 %) | 21 (91,3 %) | 117 (85,4 %) |
| Nainen | 5 (8,5 %) | 13 (23,6 %) | 2 (8,7 %) | 20 (14,6 %) |
| Paino keskiarvo (kg) | 85,04 | 77,02 | 82,23 | 81,35 |
| ECOG toimintakyky | | | | |
| 0 | 23 (39,0 %) | 31 (56,4 %) | 8 (34,8 %) | 62 (45,3 %) |
| 1 | 36 (61,0 %) | 24 (43,6 %) | 15 (65,2 %) | 75 (54,7 %) |
| Vähintään yksi edeltävä systeminen hoito | 33 (55,9 %) | 12 (21,8 %) | 10 (43,5 %) | 55 (40,1 %) |
| Vähintään yksi kirurginen hoito | 58 (98,3 %) | 49 (89,1 %) | 19 (82,6 %) | 126 (92,0 %) |
| Kolme tai useampia kirurgista hoitoa | 46 (77,9 %) | 44 (80,0 %) | 15 (65,2 %) | 105 (76,7 %) |
| Vähintään yksi edeltävä sädehoito | 50 (84,7 %) | 33 (60,0 %) | 15 (65,2 %) | 98 (71,5 %) |

Liite 2. Semiplimabi-hoidon keston ja PFS-muuttujan välinen suhde faasin II tutkimuksessa 1540



Liitekuvio 2. Time to end of treatment and progression-free survival in the phase II trial. **PFS:** progression free survival. Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

Liite 3. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt yksikkökustannukset

Liitetaulukko 3. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt yksikkökustannukset

| Resource item | Unit cost | Source |
|--|-------------------|--|
| Drug acquisition and administration costs | | |
| Cemiplimab, drug acquisition | 8337.64 €/month | MAH cost-effectiveness model |
| Cemiplimab, drug administration | 446.97 €/month | MAH cost-effectiveness model |
| Cisplatin + 5FU, drug acquisition | 180.11 €/month | MAH cost-effectiveness model |
| Cisplatin + 5FU, drug administration | 1787.89 €/month | MAH cost-effectiveness model |
| Health care unit costs | Unit cost* | |
| Palliative surgery | 214.00 € | HUS Palveluhinnasto 2019. QWW99 Muu iho- ja ihonalaiskudosleikkauksen uusintaleikkaus. |
| Oncologist visit | 140.00 € | HUS Palveluhinnasto 2019. Käyntihinta 1182005 Syöpätautien osasto 7, Syöpätautien klinikka |
| GP visit | 117.74 € | Kapiainen et al. 2014 (2011). Lääkäri vastaanottokäynti. Inflated cost to year 2018. |
| Blood test | 6.37 € | Kapiainen et al. 2014 (2011) 2474 Perusverenkuva ja trombosyytit (B-PVK+T), 2382/3622 Natrium (S/P-Na), 4594 C-reaktiivinen proteiini (P-CRP). Finnish KOL. Inflated cost to year 2018. Finnish KOL. Inflated cost to year 2018. |
| Nurse wound management (primary health care) | 51.38 € | Kapiainen et al. 2014 (2011) Sairaanhoitaja vastaanottokäynti. Inflated cost to year 2018. |
| Wound dressings | 6.75 € | Mepore haavasidos (https://www.sairaalatukku.com/mepore-leikatt-itsekiinn-haava.html) |
| Nurse tissue viability nurse | - | Not applicable in Finland |
| Clinical nurse specialist | 140.00 € | HUS Palveluhinnasto 2019. Käyntihinta 1182005 Syöpätautien osasto 7, Syöpätautien klinikka. |
| Palliative RT | 120.00 € | HUS Palveluhinnasto 2019. WF004ZX012 Sädehoito primaarikasvaimen palliatiivisena hoitona. |
| Complex palliative RT | - | Not applicable in Finland |
| Unit costs of adverse events | Unit cost* | |
| Skin infection | 154.06 € | DRG 2016. 909O Ihosairaus, lyh h. Inflated cost to year 2018. |
| Hypercalcaemia | 2529.04 € | DRG 2016. 297 Ravitsemuksellinen tai muu metabolinen häiriö, aikuinen, ei komplisoitunut. Inflated cost to year 2018. |
| Fatigue | 3717.37 € | DRG 2016. 455. Vamma, myrk/lääk haittav, ei kompl. Inflated cost to year 2018. |
| Infection | 262.53 € | DRG 2016. 918O Infektio, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä. Inflated cost to year 2018. |
| Infusion related reactions | 262.53 € | DRG 2016. 918O Infektio, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä. Inflated cost to year 2018. |
| Rash, acne | 154.06 € | DRG 2016. 909O Ihosairaus, lyh h. Inflated cost to year 2018. |
| Tumor bleeding | 140.00 € | Assumed to be the cost of visit at oncology department. HUS Palveluhinnasto 2019. Käyntihinta 1182005 Syöpätautien osasto 7, Syöpätautien klinikka. Inflated cost to year 2018. |
| Hypokalaemia | 2529.04 € | DRG 2016. 297 Ravitsemuksellinen tai muu metabolinen häiriö, aikuinen, ei komplisoitunut. Inflated cost to year 2018. |
| Stomatitis or oral mucositis | 187.95 € | DRG 2016. 903O Suun, korvan, nenän tai kurkun sairaus, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä. Inflated cost to year 2018. |

| | | |
|---------------------|-----------|---|
| Neutropenia | 248.60 € | DRG 2016. 916O Hematologia, lyh h. Inflated cost to year 2018. |
| Anaemia | 3228.76 € | DRG 2016. 395 Punasolusairaus, aikuinen. Inflated cost to year 2018. |
| Thrombocytopenia | 2210.50 € | DRG 2016. 066 Nenäverenvuoto. Inflated cost to year 2018. |
| Febrile neutropenia | 4187.86 € | DRG 2016. 399 Retikuloendoteliaali- tai immuunijärjestelmän sairaus, ei komplisoitunut. Inflated cost to year 2018. |

MAH: Marketing Authorisation Holder; **5FU:** 5-fluorouracil; **GP:** General Practitioner; **RT:** radiotherapy

*Sourced costs were inflated to year 2018 using Finnish healthcare price index, base year= 2010.

Liite 4. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset

Liitetaulukko 4. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

| Parameter | Base case analysis | Scenario | Cost Difference (€) | QALY difference | ICER (€/QALY) |
|------------|--------------------|------------|---------------------|-----------------|---------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liite 5. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitetaulukko 5. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

| Maa (arviointiviranomainen) | Suositus tai kannanotto |
|------------------------------|--|
| Englanti & Wales (NICE 2019) | <p>Semiplimabia suositellaan yhdeksi hoitovaihtoehdoksi paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen ihon okasolusyöpään, kun parantava leikkaus tai sädehoito eivät tule kyseeseen. Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai enintään 24 kuukautta. Hoidon edellytyksenä on MEA-sopimuksen (Managed Entry Agreement) noudattaminen, ja hoito rahoitetaan syöpärahas-ton (Cancer Drug Fund) kautta. Potilaiden tulee olla hyväkuntoisia (ECOG 0–1).</p> <p>Semiplimabin lisähyötyä elossaoloaikaan ei tiedetä. Tämä johtuu osittain siitä, että odotettavissa olevaa elinaikaa nykyisillä hoidoilla ei myöskään tunneta tarkasti.</p> <p>Suosituksen päivitys alkaa heinäkuussa 2021, jolloin tutkimuksesta 1540 on saatavilla pitkän aikavälin OS- ja PFS-dataa. Lisätietoa kerätään myös potilaista, jotka saavat nykyistä standardihoitoa edenneeseen ihon okasolusyöpään tai jotka saavat semiplimabi-hoitoa syöpärahas-ton puitteissa. NICE arvioi, että semiplimabi-hoitoa saisi syöpärahas-ton kautta enintään 229–411 potilasta vuosittain.</p> |
| Skotlanti (SMC) | arviointi käynnissä, suunniteltu valmistuvan Q1/2020 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cemiplimab-libtayo-full-smc2216/ [siteerattu 1.10.2019] |
| Kanada (CADTH) | Arviointi käynnissä https://cadth.ca/cemiplimab-libtayo-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-details [siteerattu 1.10.2019] |
| Ruotsi (TLV) | arviointi käynnissä https://tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html [siteerattu 1.10.2019] |
| Norja (Nye Metoder) | Arviointi käynnissä https://nyemetoder.no/metoder/cemiplimab [siteerattu 1.10.2019] |
| Tanska (Medicinrådet) | Arviointi käynnissä https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/cemiplimab-libtayo [siteerattu 1.10.2019] |

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, sans-serif font. The letter "f" is blue with a small pink horizontal bar at its top. The letters "i", "e", "a", and "e" are also blue, while "m" is a darker shade of blue. The background consists of overlapping, semi-transparent teal and light blue geometric shapes.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet

Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-05-0