

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 4/2016

PD-1- JA PD-L1-VASTA-AINEET

Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönoton
kustannukset lähivuosina

fimea

PD-1- JA PD-L1-VASTA-AINEET. UUDET MAHDOLLISET KÄYTTÖAIHEET JA KÄYTTÖNOTON KUSTANNUKSET LÄHIVUOSINA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2016

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

ISBN 978-952-5624-61-8

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

KÄSIKIRJOITTAJAT

Ulla Härkönen

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

Vesa Kiviniemi

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

Johanna Laine

TtM, sh, lääketaloustieteilijä (ma.), 31.12.2015 saakka
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	3.4	Mahan, ruokatorven tai ruokatorvi- mahalaukkurajan syöpä	14
RESUMÉ	5	3.5	Pään ja kaulan levyepiteelisyöpä	14
ABSTRACT	6	3.6	Virtsarakon tai virtsateiden syöpä	14
1 JOHDANTO	7	3.7	Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä	14
2 MENETELMÄT	8	3.8	Multippeli myelooma	15
2.1 Kirjallisuushaku	8	3.9	Glioblastooma	15
2.2 Potilasmäärän arviointiin käytetyt menetelmät	8	3.10	Maksasyöpä	15
2.3 Hoidon keston arviointiin käytetyt menetelmät ..	10	3.11	Munasarjan, munanjohtimen tai vatsakalvon syöpä	15
2.4 Lääkekustannusten arviointiin käytetyt menetelmät	10	3.12	Paksu- ja peräsuolen syöpä	15
3 TULOKSET	11	3.13	Merkelinsolukarsinooma	16
3.1 Melanooma	12	3.14	Yhteenveto potilasmäärästä eri käyttöaiheissa ja arvio lääkekustannuksista	16
3.2 Keuhkosyöpä	12	4 POHDINTA	18	
3.3 Munuaissyöpä	13	LÄHTEET	19	
		LIITTEET	21	

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J, Oravilahti T, Rannanheimo P. PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet. Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönoton kustannukset lähivuosina. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-61-8.

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet ovat uusia lääkeaineita, joiden käyttöä tutkitaan monien eri syöpien hoidossa. Ensimmäiset PD-1-vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi saivat Euroopassa myyntiluvan vuonna 2015. Lisäksi faasin III tutkimuksiin on edennyt kolme PD-L1-vasta-aineiden ryhmään kuuluvaa lääkeainetta (atetsolitsumabi, avelumabi ja durvalumabi), jotka mahdollisesti ovat tulossa markkinoille lähivuosina.

Faasin III tutkimustuloksia on julkaistu nivolumabista ja pembrolitsumabista melanooman hoidossa sekä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lisäksi faasin III tutkimustuloksia on julkaistu nivolumabin käytöstä munuaissyövän hoidossa. Kaikissa näissä tutkimuksissa nivolumabin ja pembrolitsumabin teho on ollut vertailuhoitoihin nähden parempi tai vähintään yhtä hyvä. Vakavia haittavaikutuksia ja haittojen vuoksi tapahtuneita hoidon keskeytymiä esiintyy nivolumabi- ja pembrolitsumabihoidossa vähemmän kuin vertailuhoidoissa.

Meneillään on lukuisia faasin III tutkimuksia nivolumabin ja pembrolitsumabin lisäksi myös atetsolitsumabista, avelumabista ja durvalumabista useiden eri syöpien hoidossa ja eri hoitolinjoissa (ensilinjan hoito tai myöhemmän vaiheen hoito). Näin ollen on mahdollista, että PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden käyttö laajenee lähivuosina merkittävästi monien eri syöpien hoitoon.

Fimean arvion mukaan PD-1- ja PD-L1-vasta-ainehoitoja voidaan Suomessa lähivuosina käyttää noin 700–1 500 syöpää sairastavalle potilaalle vuosittain. Mikäli hoidon keskimääräinen kesto on 4,4–6,7 kuukautta, PD-1- ja PD-L1-vasta-ainehoitojen vuosittaiset lääkekustannukset voivat olla noin 24–78 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaisi jopa yli 10 prosentin kasvua sairaalalääkkeiden nykyiseen tukkumyynnin arvoon. Arvioon lääkekustannuksista vaikuttavat erityisesti potilasmäärä ja hoidon keskimääräinen kesto. Arviossa ei ole huomioitu mahdollisia alennuksia, lääkehävikkiä eikä lääkkeiden annosteluun tai haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia.

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden käyttöä tutkitaan myös yhdistelmähoitoina muiden lääkkeiden kanssa, ja yhdistelmähoitojen toteutuessa lääkekustannukset voivat olla arvioitua suuremmat. Toisaalta PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden kehittäminen usean lääkeyrityksen toimesta saattaa lisätä hintakilpailua ja auttaa hillitsemään kustannuksia. Yksi keino kustannusten kasvun hillitsemiseksi voisi olla PD-1- ja PD-L1-vasta-aineiden suunniteltuun käyttöönnottoon kytketty kilpailutus.

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet ovat laajenevan käytön ja korkeiden kustannusten vuoksi merkittävä uusi lääkeryhmä, jonka käyttöönottoa on tarpeen suunnitella ja budjettivaikutuksia ennakoita.

RESUMÉ

Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J, Oravilahti T, Rannanheimo P. PD-1- och PD-L1-antikroppar. Nya möjliga indikationer och kostnader för ibruktagning under de närmaste åren. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-61-8.

PD-1- och PD-L1-antikropparna är nya läkemedelsämnen vars användning undersöks i behandlingen av många olika cancerformer. De första PD-1-antikropparna nivolumab och pembrolizumab beviljades försäljningstillstånd i Europa 2015. Ytterligare har tre läkemedelsämnen (atezolizumab, avelumab och durvalumab) som ingår i gruppen av PD-L1-antikroppar framskridit till fas III studier. Dessa kommer eventuellt ut på marknaden under de närmaste åren.

Resultat av fas III studier har getts ut om nivolumab och pembrolizumab i behandlingen av melanom och i behandlingen av icke-småcellig lungcancer. Resultat av fas III studier har även getts ut om användning av nivolumab i behandlingen av njurcancer. I alla dessa studier har nivolumab och pembrolizumab uppvisat bättre eller minst lika bra effekt som referensbehandlingarna. Det förekommer färre allvarliga biverkningar eller avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar bland behandlingarna med nivolumab- och pembrolizumab än bland referensbehandlingarna.

Det pågår ett stort antal fas III studier inte bara om nivolumab och pembrolizumab utan även om atezolizumab, avelumab och durvalumab i behandlingen av flera olika cancerformer och i olika behandlingslinjer (första linjens behandling eller behandling i senare skede). Sålunda är det möjligt att användningen av PD-1- och PD-L1-antikroppar blir avsevärt allmännare i behandlingen av många olika cancerformer under de närmaste åren.

Fimea uppskattar att behandlingar med PD-1- och PD-L1-antikroppar kan under de närmaste åren användas i Finland på cirka 700–1 500 cancersjuka patienter årligen. Om den genomsnittliga behandlingstiden är 4,4–6,7 månader uppgår de årliga läkemedelskostnaderna för behandlingar med PD-1- och PD-L1-antikroppar till omkring 24–78 miljoner euro. Detta innebär en uppgång med till och med mer än 10 procent i det nuvarande värdet av partiförsäljningen av sjukhusläkemedel. Uppskattningen av läkemedelskostnaderna påverkas särskilt av antalet patienter och den genomsnittliga längden av behandlingen. I uppskattningen har inte beaktats eventuella rabatter, läkemedelssvinn eller kostnader i samband med doseringen av läkemedel eller behandlingen av biverkningar.

Användningen av PD-1- och PD-L1-antikroppar undersöks även som kombinationsbehandlingar med andra läkemedel och om kombinationsbehandlingarna genomförs kan läkemedelskostnaderna vara större än uppskattat. Å andra sidan utvecklas PD-1- och PD-L1-antikroppar av flera läkemedelsföretag vilket eventuellt ökar priskonkurrensen och bidrar till att bromsa kostnaderna. Ett sätt att bromsa kostnaderna kan vara konkurrensutsättning i anknytning till den planerade ibruktagningen av PD-1- och PD-L1-antikroppar.

PD-1- och PD-L1-antikroppar är på grund av mer omfattande användning och höga kostnader en betydande ny läkemedelsgrupp och därför är det nödvändigt att planera ibruktagningen och förutse budgeteffekterna.

ABSTRACT

Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J, Oravilahti T, Rannanheimo P. PD-1 and PD-L1 antibodies. New potential therapeutic indications and the related costs over the next few years. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2016. 27 p. ISBN 978-952-5624-61-8.

PD-1 and PD-L1 antibodies are new type of treatments currently being studied as potential treatments for various cancers. The first PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab were granted a marketing authorisation in Europe in 2015. In addition, three medicinal substances categorised as PD-L1 antibodies (atezolizumab, avelumab and durvalumab) are now being tested in phase III trials and may be available in the markets in the next few years.

Phase III research results have been published on the use of nivolumab and pembrolizumab in the treatment of melanoma and non-small-cell lung cancer. In addition, phase III research results have been published on the use of nivolumab in the treatment of renal-cell carcinoma. All studies have shown that nivolumab and pembrolizumab are more effective than, or at least as effective as, comparators. Serious adverse events and discontinuation of therapy due to adverse events are less common in the case of nivolumab and pembrolizumab therapy than with comparators.

In addition to nivolumab and pembrolizumab, potential new treatments currently being researched in numerous phase III studies include atezolizumab, avelumab and durvalumab (first-line or later-stage treatment). It is therefore possible that PD-1 and PD-L1 antibodies will soon be more extensively used in the treatment of many different cancers.

Fimea estimates that some 700–1,500 Finnish cancer patients per year could be given PD-1 and PD-L1 antibody treatment in the next few years. If the average duration of treatment was 4.4–6.7 months, the annual pharmaceutical costs of the PD-1 and PD-L1 antibody therapies could be approximately EUR 24–78 million; an increase of more than 10 per cent in the wholesale value of hospital-only pharmaceuticals. The estimated pharmaceutical costs depend on the number of patients and the average duration of the treatment. No account was taken of discounts, wastage of medicines, the costs associated with dosage or treatment of adverse events.

The use of PD-1 and PD-L1 antibodies in combination with other medicines is also being researched; if such combination therapies will be used, their pharmaceutical costs could be higher than estimated. On the other hand, the development of PD-1 and PD-L1 antibodies by multiple pharmaceutical companies may increase price competition and help to control costs. Linking planned uptake of new therapies to the tendering process could be one possibility for managing increasing costs.

Due to their increasingly extensive use and high costs, PD-1 and PD-L1 antibodies represent a significant new group of medicines which requires careful planning of uptake and forecasting of budget impact.

1 JOHDANTO

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet (jatkossa PD-(L)1-vasta-aineet) ovat uusia lääkeaineita, joiden käyttöä tutkitaan monien eri syöpien hoidossa. Koska markkinoille on tulossa uusia tämän ryhmän lääkeaineita ja hoitojen käyttöaiheet ovat laajentumassa, tulee näillä lääkkeillä hoidettavien potilaiden määrä todennäköisesti lisääntymään lähitulevaisuudessa.

PD-(L)1-vasta-ainehoidon potilaskohtaiset lääkekustannukset voivat olla yli 90 000 euroa vuodessa (Härkönen ym. 2015). Mikäli näillä lääkkeillä hoidetaan satoja potilaita vuodessa, niiden vuosittaisen kokonaismyynnin arvo voi olla kymmeniä miljoonia euroja. Koska julkisen talouden säästöpainetta kohdistuvat myös terveydenhuoltoon, on entistä tärkeämpää ennakoita uusien kalliiden lääkkeiden käyttöönottoa ja käytöstä aiheutuvia kustannuksia.

PD-(L)1-vasta-ainehoidon tavoitteena on mahdollistaa immuunijärjestelmän aktivoituminen, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. T-solujen pinnalla on PD-1 (programmed death-1) -reseptoreita, jotka välittävät inhiboivaa eli T-solujen aktivoitumista estävää signalointia. PD-L1 ja PD-L2 ligandien sitoutuminen PD-1 reseptoriin vähentää T-solujen aktivoitumista. Antigeeneja esittelevät solut ja myös syöpäsolut useissa syöpäsairauksissa ilmentävät PD-L1 ja PD-L2 ligandeja ja voivat tällä tavoin puolustautua T-solujen hyökkäystä vastaan. (Lu ym. 2015)

Tämä PD-1-signalointireitti on yksi kohde uusille immunologisille syöpähoidoille. Siihen kohdennetut lääkehoidot voidaan vaikutusmekanisminsa perusteella jakaa kahteen ryhmään:

- PD-1-vasta-aineet estävät T-solun pinnalla olevan PD-1-reseptorin sitoutumista kasvaimen PD-L1-ligandiin.
- PD-L1-vasta-aineet estävät kasvaimen PD-L1-ligandien sitoutumista T-solun PD-1-reseptoriin.

Ensimmäisten PD-1-vasta-aineiden nivolumabin ja pembrolitsumabin tutkimustulokset ovat olleet lupaavia, ja nämä lääkeaineet saivat Euroopassa myyntiluvan vuonna 2015. Molempia käytetään edenneen melanooman hoitoon, ja nivolumabilla on lisäksi käyttöaihe edenneen ei-pienisoluisen levyepiteeliperäisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Helmikuussa 2016 nivolumabi sai Euroopan lääkeviraston myyntilupaa puoltavan kannanoton myös edenneen munuaissyövän sekä ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Nämä käyttöaiheen laajennukset odottavat vielä Euroopan komission hyväksyntää. Kehitteillä on myös muita PD-1- tai PD-L1-vasta-aineiden ryhmään kuuluvia lääkeaineita, jotka mahdollisesti ovat tulossa markkinoille lähivuosina.

Tämän selvityksen tarkoituksena on kartoittaa käytössä olevia ja lähivuosina mahdollisesti käyttöön tulevia PD-1- ja PD-L1-vasta-aineita, niiden mahdollisia uusia käyttöaihteita sekä ennakoita näihin hoitoihin liittyviä lääkekustannuksia Suomessa.

2 MENETELMÄT

Kirjallisuushaun tavoitteena oli tunnistaa PD-(L)1-vasta-aineiden ryhmään kuuluvat lääkeaineet ja selvittää niiden uusia käyttöaiheita. Potilasmäärää ja hoidon keskimääräistä kestoa arvioitiin, jotta voitaisiin määrittää PD-(L)1-vasta-ainehoitojen vuotuinen budjettivaikutus Suomessa.

2.1 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaut tehtiin PubMed- ja Clinical Trials -tietokantoihin joulukuun 2015 ja helmikuun 2016 välisenä aikana. Hakujen tavoitteena ensimmäisessä vaiheessa oli tunnistaa PD-1- tai PD-L1-vasta-aineiden ryhmään kuuluvat lääkeaineet, joista on jo valmistunut tai joista on meneillään faasin III kliinisiä tutkimuksia. Tällaisia lääkeaineita ovat avelumabi, atetsolitsumabi, durvalumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi (Lu ym. 2015, Reichert 2015, Zheng & Zhou 2015). Selvityksen ulkopuolelle rajattiin PD-(L)1-vasta-aineet, joiden kehitystyö ei vielä ole edennyt faasin III tutkimuksiin. Selvityksessä ei myöskään käsitellä mahdollisia PD-L2-vasta-aineita tai PD-L2-fuusioproteiineja, koska niistä ei löydetty julkaistuja tai meneillään olevia faasin III tutkimuksia. Hakujen toisessa vaiheessa tunnistettiin ne faasin III tutkimukset, joita näistä viidestä lääkeaineesta on julkaistu tai meneillään.

Varmuudella ei tiedetä, johtavatko kaikki faasin III tutkimukset lääkkeen myyntilupaan kyseisessä käyttöaiheessa. Tämä epävarmuus huomioiden meneillään olevien tutkimusten tarkastelujaksoksi rajattiin viisi vuotta nykyhetkestä eteenpäin. Mukaan otettiin tutkimukset, jotka ovat jo käynnistyneet (potilaiden rekrytointi aloitettu viimeistään tammikuussa 2016) ja joissa aineistonkeruun odotetaan päättyvän ensisijaisen tulostuottajan osalta viimeistään vuoden 2020 loppuun mennessä. Meneillään olevilla tutkimuksilla tässä yhteydessä tarkoitetaan tutkimuksia, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu (liitteet 1–5). Julkaistuja faasin III tutkimustuloksia on lyhyesti kuvattu luvussa 3 ja liitteessä 6.

2.2 Potilasmäärän arviointiin käytetyt menetelmät

Fimea pyysi arviota potilasmäärästä PD-(L)1-vasta-aineiden mahdollisissa uusissa käyttöaiheissa nivolumabin ja pembrolitsumabin myyntiluvan haltijoilta sekä niiltä lääkeyrityksiltä, joiden tutkimusvalmisteita atetsolitsumabi, avelumabi ja durvalumabi ovat. Osa lääkeyrityksistä ei esittänyt lukumääräistä arviota lainkaan. Toiset esittivät perusteltuja arvioita, jotka pohjautuivat kirjallisuudesta saataviin tietoihin sekä Suomen Syöpärekisterin ilmaantuvuus- ja kuolleisuuslukuihin. Koska lääkeyritysten toimittamassa materiaalissa ja näkemyksissä oli suurta vaihtelua, arvio potilasmäärästä perustuu Fimean omiin laskelmiin.

Fimean arvio pohjautuu pääasiassa Suomen Syöpärekisterin mukaisiin ilmaantuvuuslukuihin sekä kasvaimen levinneisyyteen diagnoosihetkellä (taulukko 1). Fimean arvion mukaan todennäköisin ensilinjan syöpähoitojen kohderyhmä voisi olla ainakin ne potilaat, joiden tauti ei ole leikkauksella poistettavissa (taulukon 1 sarake "levinnyt laajemmin"). Toisen hoitolinjan potilasmäärää arvioitaessa Fimean oletuksena oli, että osuus on 50 % ensilinjan hoitoa saaneiden potilaiden määrästä (ellei toisin ole mainittu).

Taulukko 1. Uusien syöpätapausten määrät ja levinneisyys primaaripaikoittain keskimäärin vuosina 2009-2013 (Suomen Syöpärekisteri, 8.10.2015).

Primaari-paikka	ICD-10-koodi	Uusien tapausten määrä	LEVINNEISYYS				Kuolleiden määrä v.2013
			Paikallinen	Levinnyt paikallisesti ¹	Levinnyt laajemmin ²	Ei tietoa ³	
Keuhkot, henkitorvi	C33-34	2 501	250	233	1 241	778	2 225
Munuaiset	C64	906	331	52	238	285	372
Suu ja nielu	C00-14	602	168	132	91	210	209
Maha ja ruokatorvi	C15-16	919	101	91	354	374	740
Paksu- ja peräsuoli	C18-20	2 835	468	741	846	779	1 197
Maksa	C22	481	76	13	120	272	395
Virtsarakko ja virtsatiet ⁴	C65-68	1 156	631	41	110	374	95
Rinta ⁵	C50	4 717	2 269	1 472	231	745	874
Munasarjat	C56	470	73	21	241	135	293

¹Paikallisesti edennyt, kasvaa viereisiin kudoksiin tai metastasoinut vain alueellisiin imusolmukkeisiin.

²Metastasoinut kauemmas tai levinnyt viereisiin kudoksiin tai metastasoinut kauemmas kuin alueellisiin imusolmukkeisiin.

³Ei tietoa levinneisyydestä tai levinneisyyden laajuus epäselvä.

⁴Sisältää uroteelin PUNLMP- sekä karsinooma in situ -tapaukset.

⁵Vain naiset, ei sisällä karsinooma in situ -muutoksia.

Joidenkin syöpien osalta tehtiin tarkentavia laskelmia ja arvioitiin kirjallisuuden perusteella PD-(L)1-vasta-ainehoidon piiriin kuuluvien potilaiden määrää. **Keuhkosyövän** osalta arvio potilasmäärästä laskettiin seuraavien periaatteiden mukaan:

- Syöpärekisterin luvut sisältävät sekä keuhkosyövän että henkitorven syövän. Henkitorven syövän ilmaantuvuus on hyvin pieni, hollantilaisten ilmaantuvuuslukujen (0,142/100 000, Honings ym. 2007) pohjalta arvioituna noin 8 potilasta Suomessa vuosittain. Näin ollen laskelmassa oletettiin, että Syöpärekisterin luvut kuvastavat pääasiassa keuhkosyövän ilmaantuvuutta.
- 85–90 % keuhkosyövästä on histologialtaan ei-pienisoluisia (Reck ym. 2014).

Lisäksi oletettiin, että histologiasta riippumatta kaikkien keuhkosyöpien levinneisyys diagnosihetkellä on samankaltainen. Vastaavanlainen oletus tehtiin myös muissa syövässä (esim. rintasyöpä, paksu- ja peräsuolisyyöpä), joissa arvioitiin histologisiin, geneettisiin tai hormonaalisiin alaryhmiin kuuluvien potilaiden määrää.

Kolmoisnegatiivisen rintasyövän osalta arvio potilasmäärästä laskettiin seuraavien periaatteiden mukaan:

- Diagnosihetkellä noin 5 %:lla potilaista on etäpesäkkeitä, mutta aiemmin hoidettu varhaisvaiheen rintasyöpä uusiutuu myöhemmin etäpesäkkeisenä tautina noin 15–20 %:lla potilaista (Mattson & Huovinen 2015). Taulukossa 1 esitetty kuolleiden määrä (n = 874) on 18,5 % keskimääräisestä vuosittaisesta ilmaantuvuudesta, joten kuolleiden määrän katsottiin kuvaavan levinnyttä tautia sairastavien potilaiden määrää.
- 10–20 % kaikista rintasyövästä on kolmoisnegatiivisia eli hormonireseptorinegatiivisia ja HER2-negatiivisia (Boyle 2012, Hurvitz & Mead 2016, Kumar & Aggarwal 2016).

Munasarjasyövän osalta arvio potilasmäärästä laskettiin seuraavien periaatteiden mukaan:

- Leikkaus on munasarjasyövän keskeinen hoitomuoto, ja lähes aina leikkaushoitoon liitetään solunsalpaajahoito (Puistola & Leminen 2013). Näin ollen ensilinjan hoitoa saavia potilaita olisi Suomessa vuosittain 470 (taulukko 1).

- Munasarjasyövän osalta tämä luku voi olla lievä yliarvio, mutta toisaalta Syöpärekisterin lukuun ei sisälly munanjohtimen tai vatsakalvon syöpä, joiden hoidossa avelumabin käyttöä myös tutkitaan. Uusia munanjohdinsyöpiä todetaan Suomessa vuosittain 60–80 (Grénman & Leminen 2013), mutta primaarin vatsakalvon syövän ilmaantuvuudesta ei ole tarkkaa tietoa.
- Suurin osa potilaista saa hyvän hoitovasteen leikkaus- ja solunsalpaajahoidon jälkeen. 75 %:lla tauti kuitenkin uusiutuu 2–5 vuoden kuluessa (Puistola & Leminen 2013). Näin ollen toisen linjan hoitoa saa Suomessa vuosittain arviolta 350 potilasta. Toistaiseksi ei ole meneillään yhtään faasin III tutkimusta, jossa PD-(L)1-vasta-aineiden käyttöä tutkittaisiin munasarjasyövän ensimmäisen linjan hoidossa.

Melanooman, multipelin myelooman ja merkelinsolukarsinooman osalta potilasmäärän arvioinnin perusteet on esitetty alaluvuissa 3.1, 3.8, ja 3.13. Muiden syöpien osalta on käytetty taulukon 1 mukaisia levinneisyyslukuja, ellei toisin ole mainittu.

2.3 Hoidon keston arviointiin käytetyt menetelmät

PD-(L)1-hoidon keskimääräistä kestoja ei toistaiseksi tiedetä yhdestäkään faasin III tutkimuksesta. Usein hoito lopetetaan, kun tauti etenee tai potilas kuolee, joten Fimean arvio hoidon kestoista perustuu PFS-mediaaniin (elossaoloaika ennen taudin etenemistä) kahdeksassa eri tutkimuksessa (CheckMate 037, CheckMate 066, CheckMate 067, CheckMate 017, CheckMate 057, CheckMate 025, KEYNOTE-006 ja KEYNOTE-010). Näistä tutkimuksista laskettiin nivolumabi- ja pembrolitsumabiryhmien¹ potilasmäärillä painotettu PFS-mediaanin keskiarvo, joka oli noin 4,4 kuukautta.

Kaikissa yllä mainituissa tutkimuksissa PFS-jakauma oli vino, joten PFS-mediaani jäänee huomattavasti lyhyemmäksi kuin keskimääräinen elossaoloaika ennen taudin etenemistä. PFS-keskiarvoa näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan tiedetä. Lisäksi on huomioitava, että yllä mainituissa CheckMate-tutkimuksissa nivolumabihoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas oli kliinisesti hyötynyt hoidosta eikä se aiheuttanut oleellisia haittavaikutuksia. Esimerkiksi CheckMate 017 -tutkimuksessa 21 % nivolumabiryhmän potilaista jatkoi hoitoa taudin etenemisen jälkeen, ja vastaava luku CheckMate 057- ja CheckMate 025 -tutkimuksissa oli 24 % ja 44 %. KEYNOTE-tutkimuksissa pembrolitsumabihoidon kesto oli rajattu 24 kuukauteen, taudin etenemiseen tai muista syistä johtuvaan keskeyttämiseen.

Näistä syistä johtuen arvioitiin, että PFS-mediaani on todennäköisesti aliarvio hoidon keskimääräisestä kestoista. PFS:n vinosta jakaumasta johtuen hoidon keskimääräinen kesto (keskiarvo) voi olla huomattavasti PFS-mediaania suurempi. Näin ollen hoidon keskimääräisen keston ylärajan arvioitiin olevan 50 % painotettua PFS-mediaania suurempi. Fimean arvion mukaan on todennäköistä, että hoidon keskimääräinen kesto sijoittuu välille 4,4–6,7 kuukautta.

PD-(L)1-vasta-aineita tullaan käyttämään monien eri syöpien hoitoon, ja hoidon keston vaikuttanee myös sairaudelle ominainen elossaoloennuste. Esimerkiksi maksasyöpään sairastuneilla suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnoosista on 7–9 % ja keuhkosyövässä 9–13 % (Suomen Syöpärekisteri). Vastaava luku virtsarakon ja virtsateiden syövässä on 65–75 % ja naisten rintasyövässä jopa 90 % (Suomen Syöpärekisteri). On todennäköistä, että joissakin sairauksissa PD-(L)1-vasta-ainehoidojen kesto on edellä arvioitua aikajaksoa lyhyempi ja joissakin sairauksissa pidempi.

2.4 Lääkekustannusten arviointiin käytetyt menetelmät

PD-(L)1-hoidon oletettiin maksavan 7 800 euroa kuukaudessa potilasta kohti. Oletus on keskiarvo nivolumabihoidon (7 509 euroa) ja pembrolitsumabihoidon (8 051 euroa) keskimääräisistä lääkekustannuksista kuukaudessa (Härkönen ym. 2015). Laskelmassa ei ole huomioitu mahdollisia alennuksia, lääkehävikkiä eikä lääkkeiden annosteluun tai haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia.

¹ KEYNOTE-006-tutkimuksesta käytettiin niiden potilaiden määrää, jotka oli satunnaistettu saamaan pembrolitsumabia 10 mg/kg kolmen viikon välein. KEYNOTE-010-tutkimuksesta käytettiin niiden potilaiden määrää, jotka oli satunnaistettu saamaan pembrolitsumabia 2 mg/kg kolmen viikon välein.

3 TULOKSET

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoja voi Suomessa lähivuosina käyttää noin 700–1 500 syöpää sairastavaa potilasta vuodessa. Tällöin PD-(L)1-vasta-ainehoitojen vuotuiset lääkekustannukset voivat olla 24–78 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaisi jopa yli 10 prosentin kasvua sairaalalääkkeiden nykyisen tukkumyynnin arvoon. Arvioon lääkekustannuksista vaikuttavat erityisesti potilasmäärä ja hoidon keskimääräinen kesto.

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin viisi PD-(L)1-vasta-aineiden ryhmään kuuluvaa lääkeainetta:

- atetsolitsumabi (MPDL3280A)
- avelumabi (MSB0010718C)
- durvalumabi (MEDI4736)
- nivolumabi
- pembrolitsumabi

Näistä kolme ensin mainittua ovat PD-L1-vasta-aineita ja kaksi viimeisintä ovat PD-1-vasta-aineita. Lisäksi tunnistettiin yli 10 erilaista syöpätyyppiä, joiden hoidossa näiden lääkeaineiden käyttöä tutkitaan (faasissa III). Meneillään olevia tutkimuksia tunnistettiin yhteensä 50 kappaletta (taulukko 2), ja julkaistuja tuloksia löytyi yhteensä kahdeksasta faasin III tutkimuksesta. Tulokset esitetään sairauskohtaisesti alaluvuissa 3.1–3.13. Lopuksi esitetään yhteenveto arvioidusta potilaiden kokonaismäärästä sekä PD-(L)1-vasta-ainehoidon vuosittaisista lääkekustannuksista (alaluku 3.14).

Taulukko 2. Meneillään olevien faasin III tutkimusten lukumäärä lääkeaineiden ja sairauksien mukaan.¹

Sairaus	Tutkimusten lukumäärä					Yhteensä
	Atetsolitsumabi	Avelumabi	Durvalumabi	Nivolumabi	Pembrolitsumabi	
Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä	5	1	4	3	3	16
Mahan, ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä		2		2	3	7
Melanooma				4	3	7
Pään/kaulan syöpä			2	1	2	5
Virtsarakon tai virtsateiden syöpä	1		1		1	3
Kolmoisnegatiivinen ² rintasyöpä	1				1	2
Multipple myelooma					2	2
Munuaissyöpä	1			1		2
Pienisoluihin keuhkosyöpä				2		2
Glioblastooma				1		1
Maksasyöpä				1		1
Munasarjan, munanjohtimen tai vatsakalvon syöpä		1				1
Paksu-/peräsuolen syöpä					1	1
Yhteensä	8	4	7	15	16	50

¹Mukana ovat tutkimukset, joissa potilaiden rekrytointi on alkanut viimeistään tammikuussa 2016 ja aineiston keruun odotetaan päättyvän ensisijaisen tulosmuuttujan osalta viimeistään joulukuussa 2020. Mukana ovat vain sellaiset tutkimukset, joista ei vielä ole julkaistu tuloksia.

²hormonireseptorinegatiivinen ja HER2-negatiivinen.

60 % meneillään olevista tutkimuksista on niin sanottuja monoterapia-tutkimuksia ja 40 % on sellaisia, joissa PD-(L)1-vasta-aineiden käyttöä tutkitaan yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden kanssa. Osa yhdistelmähoidoissa käytettävistä lääkkeistä on niin sanottuja perinteisiä solunsalpaajia, mutta joukossa on myös tutkimuksia, joissa PD-(L)1-vasta-aineita käytetään yhdessä muiden uusien ja kalliiden syöpälääkkeiden (esim. ipilimumabi, tremelimumabi) kanssa.

3.1 Melanooma

Euroopan komissio on kesällä 2015 myöntänyt nivolumabille ja pembrolitsumabille myyntiluvan edenneen melanooman hoitoon.

Melanooman osalta ensimmäisiä tuloksia on julkaistu neljästä tutkimuksesta: CheckMate 037 (Weber ym. 2015), CheckMate 066 (Robert ym. 2015a), CheckMate 067 (Larkin ym. 2015) ja KEYNOTE-006 (Robert ym. 2015b). Näiden tutkimusten tuloksia on käsitelty tarkemmin Fimean aiemmassa arviointiraportissa (Härkönen ym. 2015).

Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi nivolumabin ja pembrolitsumabin käyttöä melanooman hoidossa selvitetään yhteensä seitsemässä meneillään olevassa faasin III tutkimuksessa (liitteet 4 ja 5). Tutkimukset keskittyvät pääosin ensimmäiseen hoitolinjaan leikkaushoitoon soveltumattomilla potilailla tai potilailla, joiden kasvain on leikkauksessa poistettu. Atetsolitsumabin, avelumabin tai durvalumabin käyttöä melanooman hoidossa ei toistaiseksi tutkita faasin III tutkimuksissa.

Fimean arvion mukaan (Härkönen ym. 2015) Suomessa on vuosittain noin 40–60 PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvaa potilasta, joiden melanoomakasvaimessa ei ole BRAF-mutaatiota. Arvio pohjautuu kansainvälisiin hoitosuosituksiin, joiden mukaan BRAF-mutaation omaavaa edennyttä melanoomaa hoidetaan ensisijaisesti BRAF-estäjillä.

3.2 Keuhkosityöpä

Nivolumabi hyväksyttiin EU-alueella edenneen levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon heinäkuussa 2015. Lisäksi helmikuussa 2016 nivolumabi sai Euroopan lääkeviraston myyntilupaa puoltavan kannanoton myös ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon (EMA 2016). Tämä käyttöaiheen laajennus odottaa vielä Euroopan komission hyväksyntää. Pembrolitsumabille on Yhdysvalloissa myönnetty käyttöaihe edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon: hoidon edellytyksenä tässä käyttöaiheessa on, että potilaan tauti on edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana tai jälkeen, ja että kasvain on PD-L1-positiivinen (FDA 2015b).

3.2.1 Julkaistut faasin III tutkimustulokset

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän osalta PD-1-vasta-aineiden käyttöön liittyviä faasin III tutkimustuloksia on julkaistu kolmesta tutkimuksesta (CheckMate 017, CheckMate 057, KEYNOTE-010). Tutkimusten keskeiset tulokset on esitetty liitteessä 6. Pienisoluisen keuhkosityövän osalta faasin III -tutkimustuloksia ei toistaiseksi ole julkaistu.

CheckMate 017 -tutkimuksessa nivolumabia (n = 135) verrattiin dosetakseliin (n = 137) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka sairastivat ei-pienisoluista levyepiteeliperäistä keuhkosityöpää ja joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen (Brahmer ym. 2015).

CheckMate 057 -tutkimuksessa nivolumabia (n = 292) verrattiin dosetakseliin (n = 290) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka sairastivat ei-pienisoluista ei-levyepiteeliperäistä keuhkosityöpää ja joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana tai jälkeen (Borghaei ym. 2015).

Faasin II/III KEYNOTE-010 -tutkimuksen aineisto koostui potilaista, jotka sairastivat edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (Herbst ym. 2015). Suurin osa kasvaimista (70 %) oli ei-levyepiteeliperäisiä, 21 % oli levyepiteeliperäisiä ja 8 %:n histologia oli muu tai tuntematon. Kaikki kasvaimet olivat PD-L1-positiivisia (tumour proportion score ≥ 1 % eli PD-L1-ilmentyminen (ekspressio) havaittiin vähintään yhdessä prosentissa kasvainsoluja). Potilaat olivat aiemmin saaneet platinapohjaista kemoterapiaa, ja mikäli kasvain oli EGFR- tai ALK-positiivinen, heitä oli hoidettu myös asianmukaisella tyrosiinikinaasi-inhibiittorilla. Potilaat sa-

tunnaistettiin saamaan kolmen viikon välein pembrolitsumabia 2 mg/kg (n = 345), pembrolitsumabia 10 mg/kg (n = 236) tai dosetakselia (n = 343).

CheckMate 017-, CheckMate 057- ja KEYNOTE-010 -tutkimuksissa nivolumabin ja pembrolitsumabin teho oli vertailuhoitoin nähden parempi tai vähintään yhtä hyvä. Joissakin alaryhmäanalyysissä havaittiin, että esimerkiksi kasvaimen histologialla (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) tai PD-L1-ilmentymisellä voi olla vaikutusta hoidon tehoon. Kaikissa yllä mainituissa tutkimuksissa nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiili oli suotuisa vertailuhoitoin nähden. Vakavia haittavaikutuksia sekä hoidon keskeytymisiä haittavaikutusten vuoksi esiintyi nivolumabi- ja pembrolitsumabiryhmissä vähemmän kuin vertailuryhmissä. (Liite 6)

3.2.2 Meneillään olevat faasin III tutkimukset

Kaikkien PD-(L)1-vasta-aineiden (atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi) tehoa ja turvallisuutta tutkitaan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (yhteensä 16 faasin III tutkimusta, liitteet 1–5). Näissä tutkimuksissa käsitellään sekä ensimmäisen että myöhempien linjojen hoitoa, ja osa tutkimuksista keskittyy rajattuun potilasjoukkoon kuten PD-L1-selekoituun tai ei-levyepiteeliperäiseen syöpään. Lisäksi nivolumabin käyttöä tutkitaan pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa (kaksi faasin III tutkimusta, liite 4).

Lääkeyritys, jonka tutkimusvalmiste durvalumabi on, ilmoitti, että durvalumabille tullaan todennäköisesti hakemaan myyntilupaa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon kolmannessa hoitolinjassa vuoden 2017 aikana. Myyntilupahakemus tulee perustumaan meneillään olevaan yksihaaraiseen faasin II rekisteröintitutkimukseen (NCT02087423).

3.2.3 Arvio potilasmäärästä

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisessa hoitolinjassa on Suomessa vuosittain noin 530–560.

Mikäli hoito rajataan vain PD-L1-positiivisiin² kasvaimiin, kuten on tehty FDA:n (2015) myöntämässä pembrolitsumabin käyttöaiheessa sekä useissa meneillään olevissa tutkimuksissa (liitteet 1, 2 ja 5), potilasmäärä on pienempi, mahdollisesti noin 42–44 % yllä esitetystä määrästä (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015). Nivolumabin käyttöaiheeseen tällaista rajauksista ei kuitenkaan näyttäisi tulevan (EMA 2016).

Mikäli PD-(L)1-vasta-aineet saavat käyttöaiheen myös pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon CheckMate 331- ja/tai CheckMate 451 -tutkimusten mukaisesti (liite 4), potilasjoukko voi olla noin 60–90 henkilöä edellä mainittua suurempi (yhteensä 590–650 potilasta). Mikäli PD(L)1-vasta-aineiden käyttöaihe laajenee ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäiseen hoitolinjaan, voi hoidon piiriin kuuluvien keuhkosityöpäpotilaiden kokonaismäärä olla Suomessa vuosittain noin 1 120–1 210.

3.3 Munuaissyöpä

Nivolumabi on helmikuussa 2016 saanut Euroopan lääkeviraston myyntilupaa puoltavan kannanoton edenneen munuaissyövän toisen linjan hoitoon (EMA 2016). Tämä käyttöaihe odottaa vielä Euroopan komission hyväksyntää.

3.3.1 Julkaistut ja meneillään olevat faasin III tutkimukset

Munuaissyövän osalta ensimmäisiä tuloksia on julkaistu CheckMate 025 -tutkimuksesta (Motzer ym. 2015), jossa nivolumabia (n = 410) verrattiin everolimusiiniin (n = 411). Potilaat olivat saaneet 1–2 aikaisempaa antiangiogeenista hoitoa ja korkeintaan 3 systeemistä onkologista hoitajaksoa. Tutkimuksen keskeiset tulokset on esitetty liitteessä 6. Nivolumabiryhmän potilailla kokonaselossaoloajan mediaani oli pidempi kuin everolimusiiniryhmän potilailla, mutta taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) osalta ei havaittu vastaavaa tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä. Vakavia haittavaikutuksia sekä hoidon keskeytymisiä haittavaikutusten vuoksi esiintyi nivolumabiryhmässä vähemmän kuin everolimusiiniryhmässä.

² PD-L1-ilmentyminen (ekspresso) kasvaimessa on vähintään 1 %

Atetsolitsumabin ja nivolumabin käyttöä munuaissyövän ensimmäisen linjan hoidossa tutkitaan meneillään olevissa faasin III tutkimuksissa (liitteet 1 ja 4).

3.3.2 Arvio potilasmäärästä

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita munuaissyövän toisessa hoitolinjassa on Suomessa vuosittain noin 120. Mikäli PD-(L)1-vasta-aineiden käyttöaihe laajenee IMmotion151- ja/tai CheckMate 214 -tutkimusten mukaisesti (liitteet 1 ja 4) myös munuaissyövän ensimmäisen linjan hoitoon, arvioitu potilasjoukko voi olla kaksinkertainen (n = 240).

3.4 Mahan, ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta mahan, ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoitoon. Näistä käyttöaiheista ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia. Meneillään on seitsemän tutkimusta, jossa tutkitaan avelumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksia ja turvallisuutta näissä käyttöaiheissa (liitteet 2, 4 ja 5). Näissä tutkimuksissa käsitellään sekä ensimmäisen että myöhempien linjojen hoitoa.

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita mahan, ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 350.

3.5 Pään ja kaulan levyepiteelisyöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta pään ja kaulan levyepiteelisyövän hoitoon. Tästä käyttöaiheesta ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta durvalumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin osalta on meneillään yhteensä viisi tällaista tutkimusta (liitteet 3–5). Näissä tutkimuksissa käsitellään sekä ensimmäisen että myöhempien linjojen hoitoa.

Lääkeyritys, jonka tutkimusvalmiste durvalumabi on, ilmoitti, että durvalumabille tullaan todennäköisesti hakemaan myyntilupaa PD-L1-positiivisen pään tai kaulan alueen levyepiteelisyövän hoitoon toisessa hoitolinjassa vuoden 2017 aikana. Myyntilupahakemus tulee perustumaan meneillään olevaan yksihaaraiseen faasin II rekisteröintitutkimukseen (NCT02207530).

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita pään ja kaulan levyepiteelisyövän ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 90.

3.6 Virtsarakon tai virtsateiden syöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta virtsarakon tai virtsateiden syövän hoitoon. Näistä käyttöaiheista ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta atetsolitsumabin, durvalumabin ja pembrolitsumabin osalta on meneillään yhteensä kolme tällaista tutkimusta (liitteet 1, 3 ja 5). Näissä tutkimuksissa käsitellään sekä ensimmäisen että myöhempien linjojen hoitoa.

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita virtsarakon tai virtsateiden syövän ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 110.

3.7 Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta kolmoisnegatiivisen eli hormonireseptorinegatiivisen ja HER2-negatiivisen rintasyövän hoitoon. Tästä käyttöaiheesta ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin osalta on meneillään yhteensä kaksi tällaista tutkimusta (liitteet 1 ja 5). IMpassion130-tutkimus käsittelee ensimmäisen linjan hoitoa ja KEYNOTE-119-tutkimus toisen ja kolmannen linjan hoitoa.

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 90–175.

3.8 Multippeli myelooma

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta multippelin myelooman eli luuytimen syövän hoitoon. Tästä käyttöaiheesta ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta pembrolitsumabin osalta on meneillään kaksi tällaista tutkimusta (liite 5). KEYNOTE-185-tutkimus käsittelee ensimmäisen linjan hoitoa ja KEYNOTE-183-tutkimus käsittelee kolmannen tai myöhemmän linjan hoitoa.

Multippeli myelooma todetaan Suomessa vuosittain noin 370 henkilöllä (Engholm ym. 2015). Fimean arvion mukaan lähes kaikki potilaat tulevat jossain vaiheessa tarvitsemaan hoitoa, ja vain pieni osa diagnoosin saaneista potilaista on sellaisia, joilla hoidon aloittamisen kriteerit eivät koskaan täyty. Tarkkoja prosenttiosuuksia ei ole tiedossa, mutta Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita multippelin myelooman ensimmäisen linjan hoidossa voisi Suomessa vuosittain olla noin 300–350.

3.9 Glioblastooma

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta glioblastooman hoitoon. Tästä käyttöaiheesta ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta nivolumabin osalta on meneillään yksi tällainen tutkimus, joka käsittelee ensimmäisen tai myöhemmän linjan hoitoa (liite 4).

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita glioblastooman ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 50–150.

Glioblastooma on yleisin ja pahanlaatuisin (gradus IV) keskushermostokasvain, jonka osuus on arviolta noin 25 % kaikista keskushermostokasvaimista (Kallio & Mäenpää 2015). Vuonna 2013 Suomessa todettiin 612 uutta aivojen tai keskushermoston kasvainta, mutta tämä syöpärekisterin luku pitää sisällään myös hyvänlaatuiset kasvaimet (ICD-10-koodit C70-72, D32-33 ja D 42-43). Näin ollen voidaan vain karkeasti todeta, että glioblastooman vuosittainen ilmaantuvuus Suomessa on alle 150 potilasta. Glioblastooman hoidossa käytetään lähes aina onkologisia hoitoja (sädehoito + sytostaatit) leikkaushoidon tukena, koska kasvaimen täydellinen poisto leikkaamalla ei usein ole mahdollista (Lääkäriin käsikirja 2014).

3.10 Maksasyöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta maksasyövän hoitoon. Tästä käyttöaiheesta ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta nivolumabin osalta on meneillään yksi tällainen tutkimus, joka käsittelee ensimmäisen linjan hoitoa (liite 4).

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita maksasyövän ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 120.

3.11 Munasarjan, munanjohtimen tai vatsakalvon syöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta munasarjan, munanjohtimen tai vatsakalvon syövän hoitoon. Näistä käyttöaiheista ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta avelumabin osalta on meneillään yksi tällainen tutkimus (liite 2). Tutkimuksessa on mukana potilaita, joiden tauti on uusiutunut platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen.

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita munasarjan, munanjohtimen tai vatsakalvon syövän toisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 350.

3.12 Paksu- ja peräsuolen syöpä

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta paksu- ja peräsuolisyyövän hoitoon. Näistä käyttöaiheista ei myöskään ole julkaistu faasin III tutkimustuloksia, mutta pembrolitsumabin osalta on meneillään yksi tällainen tutkimus (liite 5). Tässä KEYNOTE-177-tutkimuksessa on mukana ensimmäisen linjan hoitoa saavia potilaita, joilla on MMR-geenien yhden alleelin ituratamutaatio (Mismatch Repair Deficiency, dMMR) tai mikrosatelliitti-instabiilius (Microsatellite Instability-High, MSI-H). Kyseiseen joukkoon kuuluu noin 15 % kaikista paksu- ja peräsuolisyyövistä (Järvinen ym. 2013, Seppälä ym. 2016).

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoitoon soveltuvia potilaita paksu- ja peräsuolisyövän ensimmäisen linjan hoidossa on Suomessa vuosittain noin 130.

3.13 Merkelinsolukarsinooma

PD-(L)1-vasta-aineilla ei toistaiseksi ole EU-alueella tai Yhdysvalloissa virallista käyttöaihetta merkelinsolukarsinooman hoitoon, eikä tähän käyttöaiheeseen liittyen ole julkaistuja tai meneillään olevia faasin III tutkimuksia.

Lääkeyritys, jonka tutkimusvalmiste avelumabi on, toi esiin keväällä 2016 valmistuvan faasin II tutkimuksen. Sokkouttamattomassa yksihaarisessa JAVELIN Merkel 200 - monikeskustutkimuksessa (NCT02155647) selvitetään avelumabin tehoa ja turvallisuutta merkelinsolusyövän toisen linjan hoidossa. Merkelinsolusyöpä on harvinainen ja huonoennusteinen ihosyöpä, ja lääkeyrityksen arvion mukaan hoidon kohderyhmään kuuluvia potilaita on Suomessa vuosittain noin 15.

3.14 Yhteenvedo potilasmäärästä eri käyttöaiheissa ja arvio lääkekustannuksista

Jo käytössä olevien tai lähiaikoina todennäköisesti hyväksyttävien käyttöaiheiden osalta PD-(L)1-vasta-ainehoitosten vuosittaiseksi potilasmääräksi Suomessa arvioitiin noin 690–740 (melanooma 1. linja, ei-pienisoluihin keuhkosityöpä ja munuaissyöpä 2. linja). Mikäli muut tutkimuksen kohteena olevat käyttöaiheet toteutuvat, voi vuotuinen potilasmäärä olla suurimmillaan noin 2 400–3 400. Tämä kuvastaa todennäköisesti maksimaalista potilasmäärää, sillä laskelmissa ei ole huomioitu markkinaosuutta, jolla PD-(L)1-vasta-aineet tulisivat korvaamaan jo käytössä olevia hoitoja. (Taulukko 3)

Taulukko 3. Arvio PD-(L)1-vasta-ainehoidon kohderyhmään kuuluvien uusien potilaiden lukumäärästä Suomessa vuosittain.

Sairaus	Arvioitu potilasmäärä
Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä	530–560 ² (1 050–1 120 ¹)
Mahan, ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä	350 ¹
Melanooma	40–60 ¹
Pään/kaulan levyepiteelisyöpä	90 ¹
Virtsarakon tai virtsateiden syöpä	110 ¹
Kolmoisnegatiivinen ³ rintasyöpä	90–175 ¹
Multippeli myelooma	300–350 ¹
Munuaissyöpä	120 ² (240 ¹)
Pienisoluihin keuhkosityöpä	60–90 ²
Glioblastooma	50–150 ¹
Maksasyöpä	120 ¹
Munasarjan, munanjohtimen tai vatsakalvon syöpä	350 ²
Paksu-/peräsuolen syöpä	130 ¹
Merkelinsolukarsinooma	15
Yhteensä	2 355–3 350

¹ensimmäisen linjan hoito

²toisen linjan hoito

³hormonireseptorinegatiivinen ja HER2-negatiivinen

Uusien lääkkeiden markkinaosuuksien ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. PD-(L)1-vasta-aineet tulevat todennäköisesti osittain korvaamaan syövän hoidossa nykyisin käytettäviä lääkkeitä. Lisäksi ne ovat yksi lisävaihtoehto nykyisten hoitomuotojen rinnalla ja niitä tullaan todennäköisesti käyttämään myös yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden

kanssa. Fimean arvion mukaan Suomessa PD-(L)1-vasta-ainehoitojen piiriin voisi tulla 700–1 500 potilasta vuosittain. Mikäli hoidon keskimääräinen kesto on 4,4–6,7 kuukautta ja yhden hoitokuukauden potilaskohtaiset lääkekustannukset 7 800 euroa, PD-(L)1-vasta-ainehoitojen lääkekustannukset ovat 24–78 miljoonaa euroa vuodessa.

Taulukossa 4 on esitetty arvioita siitä, miten potilasmäärän ja hoidon keston vaihtelu vaikuttavat hoidon kustannuksiin. PD-(L)1-vasta-aineiden käytön yleistyessä ja käyttöaiheiden laajentuessa kustannukset todennäköisesti kasvavat vähitellen.

Taulukko 4. *Arvio PD-(L)1-vasta-ainehoidon lääkekustannuksista (milj. eur) vuosittaisen potilasmäärän ja hoidon keskimääräisen keston mukaan. Arvio perustuu nivolumabin ja pembrolitusmabin verottomiin tukkuhintoihin sekä oletukseen, että potilaan paino on keskimäärin 77,95 kg.*

Potilasmäärä	KESKIMÄÄRÄINEN HOIDON KESTO				
	3 kk	6 kk	9 kk	12 kk	24 kk
500	11,7	23,4	35,1	46,8	93,6
1000	23,4	46,8	70,2	93,6	187,2
2000	46,8	93,6	140,4	187,2	374,4
3000	70,2	140,4	210,6	280,8	561,6

4 POHDINTA

Faasin III tutkimustuloksia on julkaistu nivolumabista ja pembrolitsumabista melanooman hoidossa sekä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lisäksi faasin III tutkimustuloksia on julkaistu nivolumabin käytöstä munuaissyövän hoidossa. Kaikissa näissä tutkimuksissa nivolumabin ja pembrolitsumabin teho on ollut vertailuhoitoin nähden parempi tai vähintään yhtä hyvä. Vakavia haittavaikutuksia ja haittojen vuoksi tapahtuneita hoidon keskeytymisiä on esiintynyt nivolumabi- ja pembrolitsumabihoidossa vähemmän kuin vertailuhoidoissa.

Meneillään on lukuisia faasin III tutkimuksia nivolumabin ja pembrolitsumabin lisäksi myös atetsolitsumabista, avelumabista ja durvalumabista useiden eri syöpien hoidossa ja eri hoitolinjoissa (ensilinjan hoito tai myöhemmän vaiheen hoito). Näin ollen on mahdollista, että PD-(L)1-vasta-aineiden käyttö tulee laajenemaan monien eri syöpien hoitoon, ja hoitojen kohderyhmä on tulevaisuudessa huomattavasti nykyistä suurempi. PD-(L)1-vasta-aineiden kehittäminen usean lääkeyrityksen toimesta saattaa lisätä hintakilpailua ja auttaa hillitsemään hoitokustannuksia.

Fimean arvion mukaan PD-(L)1-vasta-ainehoidojen piiriin voi Suomessa lähivuosina tulla noin 700–1 500 potilasta vuosittain. Mikäli hoidon keskimääräinen kesto on 4,4–6,7 kuukautta, PD-(L)1-vasta-ainehoidojen lääkekustannukset voivat olla noin 24–78 miljoonaa euroa vuodessa. PD-(L)1-vasta-aineiden käyttöä tutkitaan myös yhdistelmähoitoina muiden (kalliiden) lääkkeiden kanssa (liitteet 1-5, Larkin ym. 2015), ja yhdistelmähoitojen toteutuessa hoidon lääkekustannukset voivat olla arvioitua suuremmat. Yhdysvalloissa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolle on jo myönnetty käyttöaihe melanooman hoitoon (FDA 2015a).

Kustannus- ja budjettivaikutusarvioihin liittyy merkittäviä epävarmuuden lähteitä. Arvion suuruus riippuu ensisijaisesti hoidon kestosta, arvioidusta potilasmäärästä, mahdollisista sairaalakohtaisista alennuksista sekä PD-(L)1-vasta-aineiden tulevasta markkinaosuudesta. Myös se on epävarmaa, saavatko kaikki selvityksen kohteena olleet lääkeaineet myyntiluvan, ja mitkä tulevat olemaan niiden käyttöaiheet. Todennäköistä kuitenkin on, että budjettivaikutus tulee olemaan joitakin kymmeniä miljoonia euroja, eli jopa yli 10 % sairaalalääkkeiden vuositaisesta tukkumyynnistä. Yksi keino kustannusten hillitsemiseksi voisi olla PD-(L)1-vasta-aineiden suunniteltuun käyttöönottoon liittyvä kilpailutus.

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627-39.
- Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 2012 Aug;23 Suppl 6:vi7-12.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Milter MC, Ólafsdóttir E, Petersen T, Trykker H, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Versio 7.2 [päivitetty 16.12.2015]. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu> [siteerattu 16.2.2016]
- European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22–25 February 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002474.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [siteerattu 29.2.2016]. Tekstiviite (EMA 2016).
- Grénman S, Leminen A. Munanjohdinsyövän yleisyys, oireet ja hoito. Kirjassa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.). Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim, 5. uudistettu painos 2013, s.642-3.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW ym. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 18. pii: S0140-6736(15)01281-7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. [Epub ahead of print]
- Honings J, van Dijk JA, Verhagen AF ym. Incidence and treatment of tracheal cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):968-76.
- Hurvitz S, Mead M. Triple-negative breast cancer: advancements in characterization and treatment approach. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016 Feb;28(1):59-69.
- Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K ym. PD-1-vasta-aineet edenneen melanooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2015. 27 s. ISBN 978-952-5624-54-0. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/PD-1-vasta-aineet+edenneen+melanooman+hoidossa/23127462-de16-4d5b-9b69-11b8df7da1b1> [siteerattu 29.12.2015].
- Järvinen HJ, Kouri M, Österlund P. Paksusuolen ja peräsuolen syövän genetiikka. Kirjassa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.). Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim, 5. uudistettu painos 2013, s. 485-9.
- Kallio M, Mäenpää H. Aivo- ja selkäydinkasvaimet. Lääkärin käsikirja 2015. http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=glioblastooma [siteerattu 3.2.2016]
- Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Feb;293(2):247-69
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34.
- Lu J, Lee-Gabel L, Nadeau MC ym. 2015: Clinical evaluation of compounds targeting PD-1/PD-L1 pathway for cancer immunotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Dec;21(6):451-67.
- Lääkärin käsikirja 2014. Glioblastooma (Orphanet). Artikkelin tunnus: ykt01805 (088.100). http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=glioblastooma [siteerattu 15.2.2016]
- Mattson J, Huovinen R. Levinneen rintasyövän hoito. *Duodecim* 2015;131:1033-40
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF ym. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
- Puistola U, Leminen A. Munasarjasyövän hoito. *Duodecim* 2013;129:1917-24.
- Reck M, Popat S, Reinmuth N ym. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Supplement 3): iii27–iii39.
- Reichert JM 2015: Antibodies to watch in 2016. *MAbs* 2015 Dec 14:0 [epub ahead of print]
- Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–30. Tekstiviite (Robert ym. 2015a)
- Robert C, Schachter J, Long GV ym. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32. Tekstiviite (Robert ym. 2015b)
- Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:233-40
- Suomen Syöpärekisteri, päivitetty 08.10.2015. www.syoparekisteri.fi [siteerattu 8.1.2016].
- Suomen Syöpärekisteri. Syöpäpotilaiden eloonjäämisluvut koko maassa. http://www.cancer.fi/@Bin/112195946/Elossaoluluvut_koko_maa.pdf [siteerattu 18.2.2016]

U.S. Food and Drug Administration. Nivolumab in combination with ipilimumab.
<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm465274.htm> [siteerattu 2.3.2016]. Tekstiviite (FDA 2015a)

U.S. Food and Drug Administration. Pembrolizumab Injection.
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465650.htm> [siteerattu 29.12.2015]. Tekstiviite (FDA 2015b)

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D ym. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375–84.

Zheng P, Zhou Z 2015: Human Cancer Immunotherapy with PD-1/PD-L1 Blockade. *Biomark Cancer*. 2015 Sep 20;7(Suppl 2):15-8.

LIITE 1. Atetsolitsumabiin (MPDL3280A) liittyvät meneillään olevat faasin III tutkimukset¹, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu.

Tutkimus	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttaja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulosmuuttajan osalta
NCT02409342 IMpower110	PD-L1-selekoitu ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (stage IV), 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi sisplatiini+pemetreksedi karboplatiini + pemetreksedi 	400	PFS	4/2018
NCT02409355 IMpower111	PD-L1-selekoitu ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (stage IV), 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi gemsitabiini+sisplatiini gemsitabiini+karboplatiini 	400	PFS	7/2019
NCT02367781 IMpower 130	ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (stage IV), 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi+karboplatiini+nab-paklitakseli karboplatiini+nab-paklitakseli 	550	PFS	7/2018
NCT02366143 IMpower 150	ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (stage IV), 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi + karboplatiini + paklitakseli +/- bevasitsumabi karboplatiini + paklitakseli +bevasitsumabi 	1 200	PFS	1/2017
NCT02008227 OAK	ei-pienisolainen keuhkosityöpä (stage IIIb-IV), kun tauti on edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana/jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi dosetakseli 	1 225	OS	6/2017
NCT02302807 IMvigor211	paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt virtsarakon syöpä, kun tauti on edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana/jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi Kemoterapia (vinfluniini, paklitakseli tai dosetakseli) 	767	OS	1/2017
NCT02425891 IMpassion130	paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt kolmois-negatiivinen (eli hormonireseptorinegatiivinen ja HER2-negatiivinen) rintasyöpä, 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi + nab-paklitakseli lume+nab-paklitakseli 	350	PFS	5/2019
NCT02420821 IMmotion151	paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt leikkaukshoitoon soveltumaton munuais-syöpä, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> atetsolitsumabi + bevasitsumabi sutinibi 	550	PFS	6/2020

¹Mukaan otettiin tutkimukset, joissa potilaiden rekrytointi on alkanut tammikuun 2016 loppuun mennessä ja aineiston keruu ensisijaisen tulosmuuttajan osalta odotetaan päättyvän viimeistään joulukuussa 2020.

OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); BSC: tukihoido (best supportive care).

LIITE 2.

Avelumabiin (MSB0010718C) liittyvät meneillään olevat faasin III tutkimukset¹, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu.

Tutkimus	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttaja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulosmuuttujan osalta
NCT02625610 JAVELIN Gastric 100	leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti edennyt tai metastasoinut mahan tai GEJ:n adenokarsinooma, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> • avelumabi, (ylläpitohoito) • kemoterapia 	629	OS	11/2018
NCT02625623 JAVELIN Gastric 300	leikkaushoitoon soveltumaton uusiutuva tai metastasoinut mahasyöpä tai ruokatorvimaalaukkurajan (GEJ) adenokarsinooma, 3.linja	<ul style="list-style-type: none"> • avelumabi+BSC • lääkärin valitsema hoito (irinotekaani tai paklitakseli)+BSC 	330	OS	2/2018
NCT02576574 JAVELIN Lung 100	PD-L1-positiivinen NSCLC, uusiutuva tai stage IV, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> • avelumabi • platinapohjainen kemoterapia 	420	PFS	2/2018
NCT02580058 JAVELIN OVARIAN 200	munasarjan/munanjohtimen/ peritoniumin syöpä, tauti uusiutunut platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> • avelumabi • avelumabi+pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini • pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini 	550	OS	2/2018

¹Mukaan otettiin tutkimukset, joissa potilaiden rekrytointi on alkanut tammikuun 2016 loppuun mennessä ja aineiston keruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta odotetaan päättyvän viimeistään joulukuussa 2020.

NSCLC: ei-pienisolainen keuhkosyöpä (non-small-cell lung cancer); OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); BSC: tukihoido (best supportive care); BOR: paras kokonaisuhoitovaste, osittainen tai täydellinen (best overall response).

LIITE 3.
Durvalumabiin (MEDI4736) liittyvät meneillään olevat faasin III tutkimukset¹, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu.

Tutkimus	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulosmuuttujan osalta
NCT02125461 PACIFIC	paikallisesti edennyt leikkaushoitoon soveltumaton NSCLC (stage III), platinapohjaisen kemoterapian jälkeen, kun tauti ei ole edennyt	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 lume 	702	OS, PFS	5/2017
NCT02542293 NEPTUNE	NSCLC (stage IV), 1.linja (ei aiempaa hoitoa uusiutuneeseen tai metastasoineeseen tautiin)	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736+tremelimumab standardihoito (platinapohjainen kemoterapia) 	800	OS	9/2018
NCT02352948 ARCTIC	paikallisesti edennyt leikkaushoitoon soveltumaton NSCLC (stage IIIb-IV), 3. linja tai myöhempi	Hoitohaarat PD-L1-positiivisilla: <ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 standardihoito Hoitohaarat PD-L1-negatiivisilla: <ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 MEDI4736+tremelimumab tremelimumab standardihoito 	900	OS, PFS	2/2017
NCT02453282 MYSTIC	NSCLC (stage IV), 1.linja (ei aiempaa hoitoa uusiutuneeseen tai metastasoineeseen tautiin)	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 MEDI4736+tremelimumab standardihoito (platinapohjainen kemoterapia) 	675	PFS	3/2017
NCT02551159 KESTREL	metastasoivat pään/kaulan levyepiteelikarsinoma, 1. linja (ei aiempaa systeemistä kemoterapiasta uusiutuneeseen/levinneeseen tautiin)	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 MEDI4736+tremelimumabi standardihoito 	628	PFS, OS	11/2017
NCT02369874	uusiutuva tai metastasoivat pään/kaulan levyepiteelikarsinoma, platinapohjaisen hoidon jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 MEDI4736+tremelimumabi standardihoito 	720	OS, PFS	9/2018
NCT02516241	leikkaushoitoon soveltumaton (stageIV) virtsarakon syöpä, 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 MEDI4736+tremelimumab standardihoito 	525	PFS	11/2017

¹Mukaan otettiin tutkimukset, joissa potilaiden rekrytointi on alkanut tammikuun 2016 loppuun mennessä ja aineiston keruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta odotetaan päättyvän viimeistään joulukuussa 2020.

NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (non-small-cell lung cancer); OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival).

LIITE 4. Nivolumabiin liittyvät meneillään olevat faasin III tutkimukset¹, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu.

Tutkimus	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulosmuuttujan osalta
NCT02339571 (faasi II/III)	leikkaushoitoon soveltumabon melanoma (stage III-IV)	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi+ipilimumabi+sargramostim nivolumabi+ipilimumabi 	400	OS	6/2017
NCT02224781	edennyt BRAFV600-mutaatiopositiivinen melanooma	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi+ipilimumabi (edeltävä hoito dabrafenibi+trametinibi) dabrafenibi+trametinibi (edeltävä hoito nivolumabi+ipilimumabi) 	300	OS rate	4/2016
NCT02388906 CheckMate 238	melanooma stage IIIb/c tai IV, radikaalin leikkaushoidon jälkeen (uusiutumisen ehkäisy)	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi ipilimumabi 	800	RFS	11/2018
NCT02599402 CheckMate 401	melanooma (stage III/IV), 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi+ipilimumabi, jonka jälkeen nivolumabi-monoterapia (ei vertailuhoitoa) 	615	haittavaikutukset	12/2018
NCT02477826 CheckMate 227	NSCLC (stage IV), ei aiempaa systeemistä syöpähoitoa	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi nivolumabi+ipilimumabi nivolumabi+platinum-doublet-kemoterapia platinum-doublet-kemoterapia 	1 980	OS, PFS	1/2018
NCT02041533 CheckMate 026	NSCLC (stage IV), ei aiempaa systeemistä syöpähoitoa	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi tutkijan valitsema kemoterapia 	535	PFS	10/2016
NCT02066636 CheckMate 153	edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt NSCLC (stage IIIb/IV), 2.linja tai myöhempi	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi (ei vertailuhoitoa) 	1 380	haittavaikutukset	3/2019
NCT02538666 CheckMate 451	pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC) (extensive stage), platinapohjaisen 1.linjan kemoterapian jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi nivolumabi+ipilimumabi lume 	810	OS, PFS	10/2018
NCT02481830 CheckMate 331	pienisoluinen keuhkosityöpä, platinapohjaisen kemoterapian jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi kemoterapia (topotekaani tai amrubisiini) 	480	OS	5/2018
NCT02267343	edennyt tai uusiutuva mahasyöpä ml. ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä	<ul style="list-style-type: none"> ONO-4538 (= nivolumabi) lume 	480	OS	8/2017
NCT02569242	edennyt tai uusiutuva ruokatorven syöpä, standardikemoterapian jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> ONO-4538 (= nivolumabi) dosetakseli tai paklitakseli 	390	OS	9/2019
NCT02017717 CheckMate 143	Glioblastooma gradus IV, 1.linja tai myöhempi	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi nivolumabi+ipilimumabi bevasitsumabi 	440	OS, turvallisuus, siedettävyys	6/2017
NCT02231749 CheckMate 214	edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt munuaissyöpä, 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi+ ipilimumabi sutinibi 	1 070	PFS, OS	11/2017
NCT02105636 CheckMate 141	pään/kaulan levyepiteelisyöpä (stage III/IV), platinapohjaisen hoidon jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi tutkijan valitsema hoito 	360	OS	10/2016
NCT02576509 CheckMate 459	edennyt hepatosellulaarinen karsinoma, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi sorafenibi 	726	TTP, OS	6/2018

¹Mukaan otettiin tutkimukset, joissa potilaiden rekryointi on alkanut tammikuun 2016 loppuun mennessä ja aineiston keruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta odotetaan päättyvän viimeistään joulukuussa 2020. NSCLC: ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (non-small-cell lung cancer); OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); RFS: elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (recurrence free survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); TTP: time to progression; OS rate: niiden potilaiden osuus, jotka ovat elossa 2 vuoden seurannan jälkeen.

LIITE 5. Pembrolitsumabiin liittyvät meneillään olevat faasin III tutkimukset¹, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu.

Tutkimus	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keruu päättyy ²
NCT02506153	melanoma (stage III-IV), leikkauksen jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi interferoni alfa-2B 	1 378	OS, PD-L1-status, RFS	6/2020
NCT02263508 MASTERKEY-265	leikkaushoitoon soveltumaton melanooma (stage IIIb-IVM1c). BRAF-villityypin kasvainten osalta ei sallittu edeltäviä onkologisia hoitoja. BRAF-positiivisten kasvainten osalta sallittiin yksi aiempi hoitolinja	<ul style="list-style-type: none"> Taimogene Laherparep-vec+pembrolitsumabi lume+pembrolitsumabi 	660	PFS, OS, toksisuus	9/2018
NCT02362594 KEYNOTE-054	Korkean riskin melanooma (stage III), radikaalin leikkauksen jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi lume 	900	RFS	12/2018
NCT02142738 KEYNOTE-024	vahvasti PD-L1-ekspressoiva NSCLC (stage IV), 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi platinapohjainen kemoterapia (5 eri yhdistelmävaihtoehtoa) 	300	OS, ORR	6/2016
NCT02220894 KEYNOTE-042	PD-L1-positiivinen edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt NSCLC, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi platinapohjainen kemoterapia 	1 240	OS	6/2018
NCT02578680 KEYNOTE-189	ei-levyepiteeliperäinen NSCLC (stage IV), 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi+sisplatiini/karboplatiini+permetreksiidi lume+sisplatiini/karboplatiini+permetreksiidi. Jos tauti etenee, mahdollisuus saada pembrolitsumabia 	570	PFS	9/2017
NCT02370498 KEYNOTE-061	mahan tai GEJ:n adenokarsinooma, platina-fluoropyrimidiinipohjaisen hoidon jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi paklitakseli 	720	PFS, OS	5/2018
NCT02494583 KEYNOTE-062	mahan tai ruokatorvi-mahalaukkurajan (GEJ) adenokarsinooma, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi pembrolitsumabi+sisplatiini+5FU/kapesitabiini lume+sisplatiini+5FU/kapesitabiini 	750	PFS, OS	4/2019
NCT02564263 KEYNOTE-181	ruokatorven tai GEJ:n karsinooma, 2.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi tutkijan valitsema standardihoito (dosetakseli/paklitakseli/irinotekaani) 	600	PFS, OS	6/2018
NCT02358031 KEYNOTE-048	pään/kaulan levyepiteelisyöpä, 1.linja (uusiutuva tai metastasoinut tauti)	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi pembrolitsumabi+sisplatiini/karboplatiini+5FU setuksimabi + sisplatiini/karboplatiini + 5FU 	780	PFS	11/2017
NCT02252042 KEYNOTE-040 ³	pään/kaulan levyepiteelisyöpä, platinapohjaisen hoidon jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi tutkijan valitsema standardihoito 	600	PFS, OS	4/2017
NCT02576977 KEYNOTE-183	multippeli myelooma, 3.linja tai myöhempi	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi+pomalidomidi+deksametasoni pomalidomidi+deksametasoni 	300	PFS	7/2017
NCT02579863 KEYNOTE-185	multippeli myelooma, 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi+lenalidomidi+deksametasoni lenalidomidi+deksametasoni 	640	PFS	4/2018
NCT02256436 KEYNOTE-045	virtsaiteiden syöpä, platinapohjaisen hoidon jälkeen (korkeintaan 2 edeltävää hoitolinjaa)	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi paklitakseli tai dosetakseli tai vinfluniini 	470	OS, PFS	1/2017
NCT02563002 KEYNOTE-177	dMMR tai MSI-H Paksu-/peräsuolen karsinooma (stage IV), 1.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi tutkijan valitsema kemoterapia (6 eri vaihtoehtoa) 	270	PFS	8/2019
NCT02555657 KEYNOTE-119	etäpesäkkeitä lähettänyt kolmoisnegatiivinen rintasyöpä (eli hormonireseptorinegatiivinen ja HER2-negatiivinen), mTNBC, 2. tai 3.linja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolitsumabi kemoterapia 	600	PFS, OS	5/2017

¹Mukaan otettiin tutkimukset, joissa potilaiden rekrytointi on alkanut tammikuun 2016 loppuun mennessä ja aineiston keruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta odotetaan päättyvän viimeistään joulukuussa 2020.

²ensisijaisen tulosmuuttujan osalta.

³Clinical Trials -tietokannan mukaan tähän tutkimukseen liittyvä review-julkaisu (Guo & Califano, Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jul;24(3):397-407.

NSCLC: ei-pienisolulinen keuhkosityöpä (non-small-cell lung cancer); OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); RFS: elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (recurrence free survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); DFS: tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); 5FU: 5-fluorourasiili.

LIITE 6.
Yhteenveto keskeisistä keuhkosityöpään ja munuaissyöpään liittyvistä tutkimustuloksista (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015, Herbst ym. 2015, Motzer ym. 2015)

	NSCLC, levyepiteeliperäinen		NSCLC, ei-levyepiteeliperäinen		NSCLC		MUNUAISSYÖPÄ	
	CheckMate 017 ² (2. linja)		CheckMate 057 ¹ (2. tai 3. linja)		KEYNOTE-010 (2. linja tai myöhempi)		CheckMate 025 ² (2.-4. linja ⁴)	
	Nivolumabi	Dosetakseli	Nivolumabi	Dosetakseli	Pembrolitsumabi ³	Dosetakseli	Nivolumabi	Everolimuusi
OS-mediaani (kk)	9,2	6,0	12,2	9,4	10,4	8,5	25,0	19,6
HR	0,59 (95 % LV 0,44–0,79)		0,72 (95 % LV 0,60–0,88)		0,71 (95 % LV 0,58–0,88)		0,73 (95 % LV 0,57–0,93)	
PFS-mediaani (kk)	3,5	2,8	2,3	4,2	3,9	4,0	4,6	4,4
HR (LV)	0,62 (95 % LV 0,47–0,81)		0,92 (95 % LV 0,77–1,11)		0,88 (95 % LV 0,74–1,05)		0,88 (95 % LV 0,75 – 1,03)	
12 kk elossaolo-osuus	42 %	24 %	51 %	39 %	43 %	35 %	-	-
ORR	20 %	9 %	19 %	12 %	18 %	9 %	25 %	5 %
Vakavat haittavai- kutukset⁵	6,9 %	55,0 %	10,5 %	53,7 %	11,8 %	33,7 %	19 %	37 %
Hoidon keskeyt- täminen haittavai- kutusten vuoksi	3,1 %	10,1 %	4,9 %	14,9 %	4,4 %	10,0 %	7,6 %	13,1 %

¹Muut tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (18.3.2015), mutta OS-tulokset lisäseurannan jälkeen (2.7.2015).

²tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (interim analysis).

³Pembrolitsumabi-annos 2 mg/kg 3 viikon välein. Tulokset koko tutkimuspopulaatiosta (PD-L1-ilmentymä vähintään 1 %:ssa kasvainsoluja).

⁴Potilaat olivat saaneet 1–2 aikaisempaa antiangiogeenista hoitoa ja korkeintaan 3 systeemistä onkologista hoitojaksoa.

⁵Hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset. Haitta-aste 3-4 (1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus).

NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosityöpä; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; OS: kokonaiselossaoloaika; -: tieto ei saatavilla; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); kk: kuukautta.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Mikrokatu 1, Kuopio