

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 4/2018

Atetsolitsumabi, nivolumabi ja
pembrolitsumabi
uroteelikarsinooman hoidossa

Arviointikooste

fimea

ATETSOLITSUMABI, NIVOLUMABI JA PEMBROLISTUMABI UROTEELIKARSINOOMAN HOIDOSSA - ARVIOINTIKOOSTE

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

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 978-952-5624-83-0

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

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

Antti Hyvärinen

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

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
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 ASIAANTUNTIJA

Tapio Utriainen

Syöpatautien erikoislääkäri, LT
HYKS Syöpäkeskus
Arviointiin liittyvät sidonnaisuudet: luentopalkkio (BMS)

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

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4	3.1	Hoidon potilaskohtaiset kustannukset.....	12
RESUMÉ.....	4	3.2	Hoidon kohderyhmän koko	13
ABSTRACT.....	4	3.3	Budjettivaikutus.....	13
1 JOHDANTO.....	5	4	KOOSTE ULKOMAISISTA ARVIOINNEISTA JA KANNANOTOISTA	14
2 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	7	4.1	Englanti ja Wales (NICE).....	14
2.1 Koosteessa huomioidut tutkimukset.....	7	4.2	Kanada (CADTH).....	15
2.2 Kliininen vaikuttavuus	8	4.3	Ruotsi (TLV).....	15
2.2.1 PD-L1 -pitoisuuden vaikutus.....	10	4.4	Tanska (Medicinrådet)	16
2.3 Turvallisuus.....	11	5	POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	17
3 KUSTANNUKSET	12	LÄHTEET		19
		LIITTEET.....		21

TIIVISTELMÄ

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2018. 22 s. ISBN 978-952-5624-83-0.

Kolmelle PD-1/PD-L1-estäjälle, atetsolitsumabille, nivolumabille ja pembrolitsumabille on myönnetty käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon vuonna 2017. Fimea on julkaissut erillisen arviointiraportin jokaisesta näistä PD-1/PD-L1-estäjästä. Tässä koosteessa esitetään yhteenveto näistä arviointiraporteista ja verrataan PD-1/PD-L1-estäjiä ja niihin liittyvää tutkimusnäyttöä soveltuvin osin keskenään.

RESUMÉ

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Atezolizumab, nivolumab och pembrolizumab vid behandling av urotelial cancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2018. 22 s. ISBN 978-952-5624-83-0.

Tre PD-1/PD-L1-hämmare, atezolizumab, pembrolizumab och nivolumab har godkänts för behandling av lokalt avancerat eller metastatisk urotelial cancer. Fimea har publicerat en separat utvärderingsrapport för var och en av dessa PD-1/PD-L1-hämmare. Nuvarande dokument sammanfattar de tre bedömningsrapporterna och jämför PD-1/PD-L1-hämmarna och de tillgängliga associerade bevisen

ABSTRACT

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in the treatment of urothelial carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2018. 22 p. ISBN 978-952-5624-83-0.

Three PD-1/PD-L1 inhibitors, atezolizumab, pembrolizumab and nivolumab, have been approved for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Fimea has published a separate assessment report for each of these PD-1/PD-L1 inhibitors. The present document summarises the three assessment reports and compares the PD-1/PD-L1 inhibitors and the available associated evidence.

1 JOHDANTO

Kolmelle PD-1/PD-L1-estäjälle, atetsolitsumabille, nivolumabille ja pembrolitsumabille on myönnetty käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon vuonna 2017.

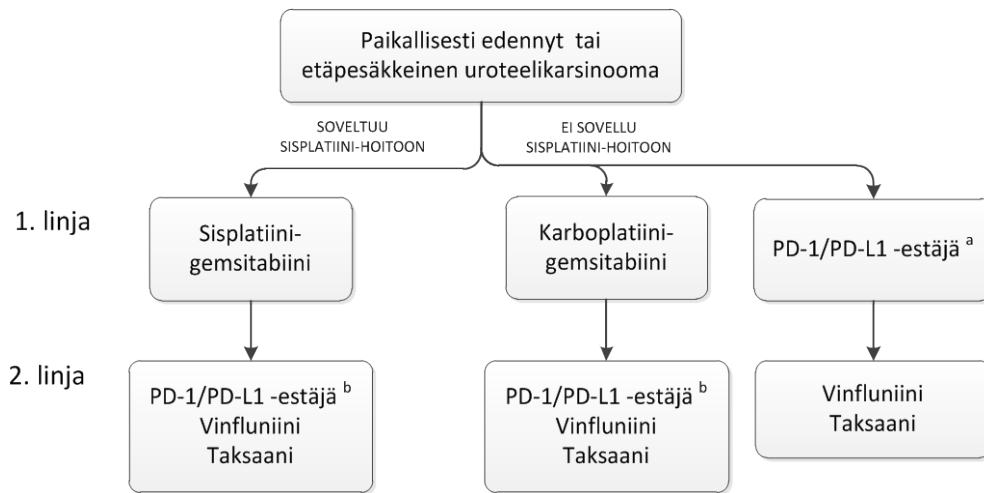
- **Atetsolitsumabi** monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai jos sispлатiiniin ei katsota sopivan potilaalle (valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi).
- **Nivolumabi** monoterapiana on tarkoitettu aikuisten paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut (valmisteyhteenveto, nivolumabi)
- **Pembrolitsumabi** monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa tai jotka eivät sovellu saamaan sispлатiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa (valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi).

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä. Suurin osa, noin 90 %, virtsateiden pahanlaatuisista kasvaimista on uroteelikarsinoomia. Lähes kaikki uroteelikarsinoomat (n. 95 %) sijaitsevat virtsarakossa. (Rintala ym. 2013a)

Virtsarakon syöpä on miesten neljänneksi yleisin syöpä Suomessa. Vuonna 2015 raportoitiin 1 270 uutta tapausta (miehet: 991, naiset: 279) (Suomen syöpärekisteri 2017). Suurin osa, noin 70–80 %, virtsarakon syövästä on diagnoosihetkellä pinnallisia. Arviolta noin 25 %:ssa tapauksista todetaan rakon lihaskerrokseen tai sen läpi ulottuva syöpä, ja noin 5 %:lla potilaista on arvioitu olevan etäpesäkkeitä taudin diagnoosihetkellä (Rintala ym. 2013b). Tarkkaa tietoa siitä, kuinka suurella osuudella potilaista löytyy etäpesäkkeitä jo taudin toteamishetkellä, ei kuitenkaan ole saatavilla (Suomen syöpärekisteri 2017).

Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ennuste on yleensä huono. Tutkimuksissa elossaoloajan mediaanin on raportoitu vaihtelevan välillä 8–16 kuukautta ensilinjan hoitoa saaneilla potilailla ja 7–9 kuukautta toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla. (von der Maase ym. 2000, De Santis ym. 2011, Bellmunt ym. 2012, Raggi ym. 2016).

Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoitona käytetään sispлатiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa. Yli 50 % potilaista ei kuitenkaan sovellu sispлатiinia sisältävään solunsalpaaja hoitoon. Potilaille, jotka eivät sovellu sispлатiini-hoitoon, käytetään karboplatiinia yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa (1. linjan hoito). Potilaille, joiden tauti etenee platinaa sisältäneen hoidon jälkeen, voidaan käyttää vinfluniinia (≥2. linjan hoito). (Witjes ym. 2017) Kliinisen asiantuntijan mukaan pieni osa potilaista voi saada 2. linjan hoitona myös taksania (paklitakselia tai dosetakselia). Yhteenveto etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman lääkehoidovaihtoehtoista on **kuviossa 1**. Osa potilaista ei sovellu solunsalpaajahoitoon tai käyttämään PD-1/PD-L1-estäjiä. Nämä potilaat ohjataan palliatiiviseen hoitoon.



Kuvio 1. Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitovaihtoehdot. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan PD-1/PD-L1-estäjille vuonna 2017.
^a atesolitsumabi tai pembrolitsumabi; ^b atesolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi.

Tässä koosteessa esitetään yhteenveto Fimean julkaisemasta kolmesta arviointiraportista ja verrataan PD-1/PD-L1-estäjiä ja niihin liittyvää tutkimusnäyttöä soveltuvin osin keskenään.

- Atesolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa (Rannanheimo ym. 2018a)
- Nivolumabi uroteelikarsinooman hoidossa (Hyvärinen ym. 2018)
- Pembrolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa (Rannanheimo ym. 2018b)

Tässä koosteissa ei jatkossa erikseen viitata näihin raporteihin. Yksityiskohtaisemmat perustelut tässä raportissa esitettyihin tuloksiin löytyvät näistä raporteista.

2 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

2.1 Koosteessa huomioidut tutkimukset

Yhteenveto arviointien yhteydessä tunnistetuista tutkimuksista on raportoitu **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointien yhteydessä tunnistetut tutkimukset (yksihaaraiset tutkimukset on merkitty sinisellä ja satunnaistetut tutkimukset vihreällä).

Tutkimus (julkaisu)	Hoito	n	Tutkimusasetelma	Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Seuranta-ajan mediaani (analyysin ajankohta)
Potilaat, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (1. linja)					
IMvigor 210 (kohortti 1) (Balar ym. 2017a)	Atetsolitsumabi	119	Faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus	ORR	17,2 kk (4.7.2016)
Keynote-052 (Balar ym. 2017b)	Pembrolitsumabi	370	Faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus	ORR	9,5 kk (9.3.2017)
Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (≥2. linja)					
IMvigor 211 (Powles ym. 2017)	Atetsolitsumabi Solunsalpaajahoito	467 464	Faasin III RCT sokkouttamaton monikeskustutkimus	OS	17,3 kk (13.3.2017)
IMvigor 210 (kohortti 2) (Rosenberg ym. 2016)	Atetsolitsumabi	310	Faasin II, yksihaarainen monikeskustutkimus	ORR	21,1 kk (4.7.2016)
Keynote-045 (Bellmunt ym. 2017)	Pembrolitsumabi Solunsalpaajahoito	270 272	Faasin III RCT sokkouttamaton monikeskustutkimus	OS, PFS	14,1 kk (18.1.2017)
CheckMate-275 (Sharma ym. 2017)	Nivolumabi	270	Faasin II, yksihaarainen monikeskustutkimus	ORR	8,3 kk ^a (2.9.2016)
CheckMate-032 (Sharma ym. 2016)	Nivolumabi	78	Faasin I/II, yksihaarainen, monikeskustutkimus	ORR ^b	9 kk ^a (24.3.2016)

ORR = objektiivinen hoitovaste (objective response rate); OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä, RCT = satunnaistettu kontrolloitu koe.

^a minimi seuranta-aika; ^b hoitavan lääkärin arvioimana. IMvigor 210, Keynote-052 ja CheckMate-275 -tutkimuksissa vasteen arvioi riippumaton arviointilautakunta tai sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho.

1. linja: potilaat, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa

Tutkimusnäyttö potilaille, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon perustuu

- **atetsolitsumabista** yksihaaraisen faasin II IMvigor 210 -tutkimuksen kohorttiin 1
- **pembrolitsumabista** yksihaaraiseen faasin II Keynote-052 -tutkimukseen.

IMvigor 210 ja Keynote-052 -tutkimuksissa ei ole vertailuryhmää, joten niiden perusteella tiedetään vain se mitä atetsolitsumabi tai pembrolitsumani-hoitoa saaneelle tutkimuskohortille tapahtui. Tutkimusten perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä atetsolitsumabin tai pembrolitsumabin vaikutuksista elossaoloaikaan, hoitovasteeseen tai elämänlaatuun vaihtoehtoihin hoitoihin verrattuna.

≥2. linja: potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa

Toisen tai myöhemmän linjan hoitona platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen

- **atetsolitsumabia** on tutkittu IMvigor 210 -tutkimuksen kohortissa 2 ja faasin III IMvigor 211 -tutkimuksessa. IMvigor 211 -tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saa-

maan joko atetsolitsumabia tai tutkijalääkärin valitsemaa solunsalpaajahoitoa. Solunsalpaajahoito oli joko paklitakseli, dosetakseli tai vinfluniini.

- **pembrolitsumabia** on tutkittu faasin III Keynote-045 -tutkimuksessa. Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan pembrolitsumabia tai tutkijalääkärin valitsemaa solunsalpaajahoitoa (paklitakseli, dosetakseli tai vinfluniini).
- **nivolumabia** on tutkittu yhdessä faasin II päätutkimuksessa (CheckMate-275) sekä faasin I/II tutkimuksessa (CheckMate-032).

Tutkimusten vertailu

Tutkimusten välillä on eroja muun muassa tutkimusväestöjen, tutkimustyyppien ja tutkimuksen toteutuksen suhteen, mikä aiheuttaa vaihtelua tutkimusten tuloksiin. Sen takia tutkimuksissa raportoituja tulosten perusteella ei suoraan voida tehdä johtopäätöksiä eri PD-1/PD-L1-estäjien paremmuudesta toisiinsa verrattuna. Samoista syistä koosteessa ei raportoida epäsuoran vertailun tuloksia, vaikka teknisesti epäsuoravertailu olisikin mahdollista pembrolitsumabin ja atetsolitsumabin välillä 2. linjan hoidossa.

Liiteessä 1 on verrattu tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden ominaispiirteitä Bellmunt-riskitekijöiden¹ osalta. Näitä riskitekijöitä ovat ECOG-suorituskykyluokka >0, hemoglobiini < 100 g/l sekä maksametastaasit. Tutkimuksissa, jotka käsittelevät ensilinjan hoitoa (IMvigor 210 ja Keynote-052), pembrolitsumabia saaneilla potilailla on huonompi toimintakyky (ECOG) kuin atetsolitsumabia saaneilla potilailla. Vastaavasti 2. tai myöhemmän linjan tutkimuksissa pembrolitsumabi-tutkimusten potilailla on enemmän riskitekijöitä kuin atetsolitsumabi- ja nivolumabi-tutkimusten potilailla.

2.2 Kliininen vaikuttavuus

Yhteenveto tutkimusten tuloksista on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Tutkimusten keskeiset tulokset PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimattomissa tutkimusväestöissä. (Yksihaaraiset tutkimukset on merkitty sinisellä ja satunnaistetut tutkimukset vihreällä)

Hoito	n	OS mediaani kk (95 % LV)	PFS mediaani kk (95 % LV)	ORR % potilaista	Lähde
Potilaat, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (1. linja)					
Atetsolitsumabi	119	15,9 (10,4–NE)	2,7 (2,1–4,2)	22,7	IMvigor 210
Pembrolitsumabi	370	11,0 (10,0–13,6)	2,3 (2,1–3,4)	29,2	Keynote-052
Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (≥2. linja)					
Atetsolitsumabi	467	8,6 (7,8–9,6)	2,1 (2,1–2,2)	13,4	IMvigor 211
Solunsalpaajahoito	464	8,0 (7,2–8,6)	4,0 (3,4–4,2)	13,4	
		HR (95 % LV) = 0,85 (0,73–0,99)			
Atetsolitsumabi	310	7,9 (6,7–9,3)	2,1 (2,1–2,1)	15,8	IMvigor 210
Pembrolitsumabi	270	10,3 (8,0–12,3)	2,1 (2,0–2,2)	21,1	Keynote-045
Solunsalpaajahoito	272	7,4 (6,3–8,1)	3,3 (2,4–3,5)	11,0	
		HR (95 % LV) = 0,70 (0,57–0,86)			
Nivolumabi	270	8,6 (6,1–11,3)	2,0 (1,9–2,6)	20,0	CheckMate-275
Nivolumabi	78	9,7 (7,3–16,2)	2,8 (1,5–5,9)	24,4	CheckMate-032

HR = hasardisuhde; LV = luottamusväli; ORR = objektiivinen hoitovaste (objective response rate); OS = kokonaiselossaoloaika; NE = ei arvioitavissa; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä

¹ Näiden riskitekijöiden ennusteellinen merkitys elinikaan on osoitettu uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, joiden tauti on edennyt ensilinjassa annetun sisplatiinihoidon jälkeen (Bellmunt ym. 2010). Tutkimuksen perusteella potilailla, joilla ei ole yhtään riskitekijää, elinajanodote taudin edettyä ensilinjassa annetun sisplatiinipohjaisen hoidon jälkeen on huomattavasti pidempi verrattuna potilaisiin, joilla on vähintään yksi riskitekijä.

1. linja: potilaat, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa

IMvigor 210 ja Keynote-052 -tutkimusten perusteella 23 % atetsolitsumabia saaneista potilaista ja 29 % pembrolitsumabia saaneista potilaista saavutti hoitovasteen. Tutkimusten perusteella vasteet voivat olla pitkäkestoisia: Kummassakaan tutkimuksessa ei ollut saavutettu vasteen keston mediaania analyysin ajankohtana². Toisin sanoen, yli puolella vasteen saaneista potilaista vaste jatkui edelleen. Atetsolitsumabia Imvigor 210 -tutkimuksessa saaneista potilaista puolet oli elossa 15,9 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Vastaavasti pembrolitsumabia Keynote-052 -tutkimuksessa saaneista potilaista elossa oli puolet 11 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta.

Sekä atetsolitsumabin että pembrolitsumabin osalta tulokset perustuvat yksihaaraisiin tutkimuksiin. Yksihaaraisten tutkimusten näytön aste hoidon vaikutuksen suuruuden arvioinnissa on hyvin matala, eikä niiden perusteella tiedetä hoidon vaikutuksen suuruutta vaihtoehtoiseen hoitoon (esimerkiksi karboplatiini + gemsitabiini) verrattuna. Lisäksi IMvigor 210 (atetsolitsumabi) ja Keynote-052 (pembrolitsumabi) -tutkimusten tuloksia ei voida verrata keskenään johtuen muun muassa eroista tutkimusväestöjen taustariskissä. Toisin sanoen, tulosten perusteella ei voida tehdä päätelmää, että pembrolitsumabi-hoidolla saavutettaisiin suuressa määrin vastaavia vasteosuuksia kuin atetsolitsumabi-hoidolla tai vastaavasti että atetsolitsumabi-hoidolla saavutettaisiin pidempi kokonaiselossaoloaika.

Atetsolitsumabia ja pembrolitsumabia saaneilla potilailla raportoidut vasteosuudet ovat vaatimattomampia kuin esimerkiksi EORTC 30986 -tutkimuksessa³, jossa ORR-osuus oli 41,2 % karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) saaneilla potilailla ja 30,3 % metotreksaattia, karboplatiinia ja vinblastiinia (M-CAVI) saaneilla potilailla (De Santis ym. 2012). Todennäköistä kuitenkin on, että vasteet ovat pidempikestoisia PD-1/PD-L1 -estäjillä kuin solunsalpaajahoidossa. EORTC 30986 -tutkimuksen elossaoloajan mediaani oli 9,3 kuukautta CG-hoitoa saaneilla potilailla ja 8,1 kuukautta M-CAVI-hoitoa saaneilla potilailla (De Santis ym. 2012). Tämän tyyppinen tulosten vertailu historialliseen dataan ei kuitenkaan ole validi tapa arvioida hoidon vaikutuksen suuruutta. Vertailemalla atetsolitsumabi- ja pembrolitsumabi-hoidon tuloksia historialliseen dataan, voidaan korkeintaan arvioida ovatko hoidon lopputulokset (esim. hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus) dramaattisesti erilaisia verrattuna aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa raportoituihin tuloksiin.

2. linja: potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa

Atetsolitsumabi-tutkimuksen (IMvigor 211) tulokset elossaoloajan (OS), elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS), vaste-osuuksien (ORR) ja elämänlaadun osalta ovat samansuuntaiset atetsolitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Noin 13 % potilaista sai vasteen hoitoon molemmissa ryhmissä. Vasteen kesto kuitenkin vaikuttaa pidemmältä atetsolitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla kuin niillä potilailla, jotka saivat solunsalpaajahoitoa (vasteen keston mediaani 21,7 kk vs. 7,4 kk). Lisäksi suurempi osa atetsolitsumabi-hoitoa saaneista potilaista on elossa vuoden kuluttua ryhmiin satunnaistamisesta (39,2 % vs. 32,4 %).

Pembrolitsumabi-hoidon sen sijaan on osoitettu pidentävän elossaoloaika (OS) sekä parantavan vaste-osuutta (ORR) solunsalpaajahoitoon verrattuna. Keynote-045 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 2,9 kuukautta pidempi pembrolitsumabi-ryhmässä verrattuna solunsalpaajahoitoryhmään (10,3 kk. vs. 7,4 kk, hasardisuhte (95 % LV) = 0,73 (0,59–0,91). Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen sai 21 % pembrolitsumabia ja 11 % solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista.

Nivolumabi-hoidon tehoa ja vaikutuksia ei ole toistaiseksi osoitettu satunnaistetussa kontrollidussa kokeessa. Nivolumabin tehonäytön kannalta keskeisessä yksihaarisessa Check-Mate-275-tutkimuksessa potilaista 20 % sai hoitovasteen ja elossaoloajan mediaani oli 8,6 kuukautta.

² IMvigor 210: analyysi 4.6.2016 (mediaani seuranta-aika 17,2 kk). Keynote-052: analyysi 9.3.2017 (mediaani seuranta-aika 9,5 kk)

³ EORTC 30986 on satunnaistettu faasin III monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan edennyt uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa ja jotka eivät soveltuneet sisplatiinia sisältävään hoitoon. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) tai metotreksaattia, karboplatiinia ja vinblastiinia, sisältävää (M-CAVI) hoitoa. (De Santis 2012).

Kuten 1. linjan hoidossakin, potilailla, jotka saavuttavat hoitovasteen, vasteet ovat pitkäkestoisia kaikissa tutkimuksissa.

2.2.1 PD-L1 -pitoisuuden vaikutus

Atetsolitsumabi-tutkimuksissa PD-L1-pitoisuuden määrittäminen tehtiin kasvaimen infiltroivista immuunisoluista, pembrolitsumabi-tutkimuksissa immuuni- ja tuumorisoluista ja nivolumabi-tutkimuksissa tuumorisoluista. Määrittäminen on myös tehty erilaisilla testausmenetelmillä⁴. Lisäksi niin sanotut vahvasti PD-L1 positiiviset kohortit oli tutkimuksissa määritetty eri tavoin. Atetsolitsumabi- ja nivolumabi-tutkimuksissa raja-arvona käytettiin ≥ 5 %:a ja pembrolitsumabi-tutkimuksissa ≥ 10 %:a. Edellä kuvatuista syistä johtuen, on epäselvää, voiko tutkimusten tuloksia verrata keskenään PD-L1 -pitoisuuksiin liittyvien tulosten osalta muutoin kuin suuntaa antavasti.

Ensilinjan hoidossa atetsolitsumabi- ja pembrolitsumabi-tutkimusten perusteella näyttää siltä, että potilaista, joiden kasvain on vahvasti PD-L1 -positiivinen (PD-L1 -pitoisuus ≥ 5 % tai ≥ 10 %), suurempi osa saavuttaa hoitovasteen (ORR) verrattuna koko tutkimusväestöön. Toisen linjan hoidossa yksihaaraisten atetsolitsumabi- ja nivolumabi-tutkimusten osalta tulos on samansuuntainen. Huomioitavaa kuitenkin on, että esimerkiksi CheckMate-275 tutkimuksessa niiden potilaiden osuus jolla oli 2–3 Bellmunt riskitekijää oli suurempi PD-L1 < 1 % -alaryhmässä kuin PD-L1 > 1 % -alaryhmässä (28 % vs. 16 %). Se miten alaryhmien välinen ero korkean riskin potilaiden osuuksissa vaikuttaa tuloksiin, on epäselvää.

Satunnaistetuissa atetsolitsumabi- ja pembrolitsumabi-tutkimuksissa (IMvigor 211 ja Keynote-045) PD-L1-pitoisuuden vaikutus hoidon tehoon on epäselvä. Atetsolitsumabin kohdalla suhteellinen vaikutus elossaoloaikaan ei eronnut atetsolitsumabi-ryhmän ja solunsalpaajaryhmän välillä (HR (95 % LV) = 0,87 (0,67–1,21)) potilailla, joiden PD-L1 -pitoisuus oli ≥ 5 %. Pembrolitsumabin kohdalla (Keynote 045-tutkimus) on viitteitä siitä, että lääkkeen suhteellinen vaikutus elossaoloaikaan voi olla parempi PD-L1-positiivisilla (PD-L1 ≥ 1 %, HR (95 % LV) = 0,59 (0,42–0,83)) kuin potilailla joiden kasvain on PD-L1 -negatiivinen (PD-L1 < 1 %, HR (95 % LV) = 0,89 (0,66–1,20)). Keynote-045 -tutkimuksessa PD-L1-ilmentymisen alaryhmät eivät kuitenkaan ole tasapainossa Bellmunt-riskitekijöiden osalta: pembrolitsumabilla hoidettujen vahvasti PD-L1-positiivisten alaryhmässä (n=74) korkean riskin⁵ potilaiden osuus on suurempi kuin koko potilasjoukossa (n = 270) (51,4 % vs. 41,1 %). Sen sijaan tutkimuksen solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista korkean riskin potilaiden osuus oli vahvasti PD-L1-positiivisten alaryhmässä (n=90) sama kuin koko potilasjoukossa (n = 272) (45,5 % vs. 45,9 %).

Taulukko 3. Objektiviisen hoitovasteen (ORR) saavuttaneiden potilaiden osuus (%) PD-L1-pitoisuuden mukaisissa ryhmissä. Tulosten luottamusvälit on raportoitu arviointiraporteissa.

Hoito (n)	n	< 1 %	≥ 1 %	≥ 5 %	≥ 10 %	Koko tutkimusväestö	Tutkimus
Potilaat, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (1. linja)							
Atetsolitsumabi	119	20,5	23,8	28,1	NA	22,7	IMvigor 210
Pembrolitsumabi	370	16,5	32,6	NA	47,3	29,2	Keynote 052
Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (≥ 2. linja)							
Atetsolitsumabi	467	NR	NR	23,0	NA	13,4	IMvigor 211
Solunsalpaajahoito	464			21,6		13,4	
Atetsolitsumabi	310	8,7	18,3	27,0	NA	15,1	IMvigor 210
Pembrolitsumabi	270	17,9	22,7	NA	20,3	21,1	Keynote 045
Solunsalpaajahoito	272	13,6	8,3		6,7	11,0	
Nivolumabi	270	15,8	25,0	30,1	NA	20,0	CheckMate-275
Nivolumabi	78	26,2	24,0	28,6	NA	24,4	CheckMate-032

NA = ei arvioitu; NR = ei raportoitu.

⁴ pembrolitsumabi (Keynote-052 ja Keynote-045): PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay; atetsolitsumabi (IMvigor 210 ja IMvigor 211): VENTANA SP142 PD-L1 immunohistochemistry assay; nivolumabi (CheckMate 275, CheckMate 032): Dako PD-L1 immunohistochemical 28-8 pharmDx kit
⁵ vähintään kaksi seuraavista: ECOG-suorituskykyluokka > 0 , hemoglobiini < 100 g/l, maksametastaasi tai hoidon päättymisestä/keskeytyksestä < 3 kuukautta

2.3 Turvallisuus

PD-1/PD-L1-estäjillä haittojen ilmaantuvuusosuudet ovat samaa suuruusluokkaa eri tutkimuksissa (**taulukko 4** ja **5**). Erityisesti hoitoon liittyvien haittojen ilmaantuvuusosuudet ovat pienempiä PD-1/PD-L1-estäjiä saaneilla potilailla verrattuna solunsalpaajahoitoa saaneisiin potilaisiin.

Taulukko 4. *Yhteenveto tutkimuksissa raportoiduista haitoista (treatment emergent adverse events).*

Tutkimus	Hoito	Haitta (aste 1–5)	Haitta (aste 3–4)	Haitta (aste 5)	Vakava haitta	Hoidon keskeytykseen johtanut haitta
1. linja						
IMvigor 210	Atetsolitsumabi (n = 119)	95,8	45,4	3,4	37,8	7,6
Keynote 052	Pembrolitsumabi (n = 370)	95,7	53,8 ^a	4,9		11,1
≥2. linja						
IMvigor 211	Atetsolitsumabi (n = 459) Solunsalpaaja (n = 443)	95,4 98,2	50,8 56,2	3,7 4,1	41,0 43,1	7,4 17,6
IMvigor 210	Atetsolitsumabi (n = 310)	97,7	60,0	1,0	46,5	3,9
Keynote 045	Pembrolitsumabi (n = 266) Solunsalpaajahoito (n = 255)	93,2 98,0	52,3 ^a 62,7 ^a	4,9 3,1	39,1 40,8	8,3 12,5
CheckMate-275	Nivolumabi (n = 270)	98,9	50,7	11,5	54,4	20,7
CheckMate-032	Nivolumabi (n = 78)	100,0	55,1	9,0	46,2	7,7

^aaste 3–5

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. Vakava haittavaikutus: lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Taulukko 5. *Yhteenveto tutkimuksissa raportoiduista hoitoon liittyvistä haitoista (treatment related adverse events).*

Tutkimus	Hoito	Haitta (aste 1–5)	Haitta (aste 3–4)	Haitta (aste 5)	Vakava haitta	Hoidon keskeytykseen johtanut haitta
1. linja						
IMvigor 210	Atetsolitsumabi (n = 119)	66,4	16,0	0,8	10,1	
Keynote 052	Pembrolitsumabi (n = 370)	61,9	15,7 ^a	0,3	9,7	5,1
≥2. linja						
IMvigor 211	Atetsolitsumabi (n = 459) Solunsalpaaja (n = 443)	69,5 89,2	19,8 42,7	0,7 1,8	15,7 24,8	3,5 14,2
IMvigor 210	Atetsolitsumabi (n = 310)	71,0	18,1	0	12,3	
Keynote 045	Pembrolitsumabi (n = 266) Solunsalpaajahoito (n = 255)	60,9 90,2	15,0 ^a 49,4 ^a	1,6 1,6	10,2 22,4	5,6 11,0
CheckMate-275	Nivolumabi (n = 270)	64,4	17,8	1,1	9,3	4,8
CheckMate-032	Nivolumabi (n = 78)	83,3	23,1	2,6	10,3	2,6

^aaste 3–5

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. Vakava haittavaikutus: lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

3 KUSTANNUKSET

3.1 Hoidon potilaskohtaiset kustannukset

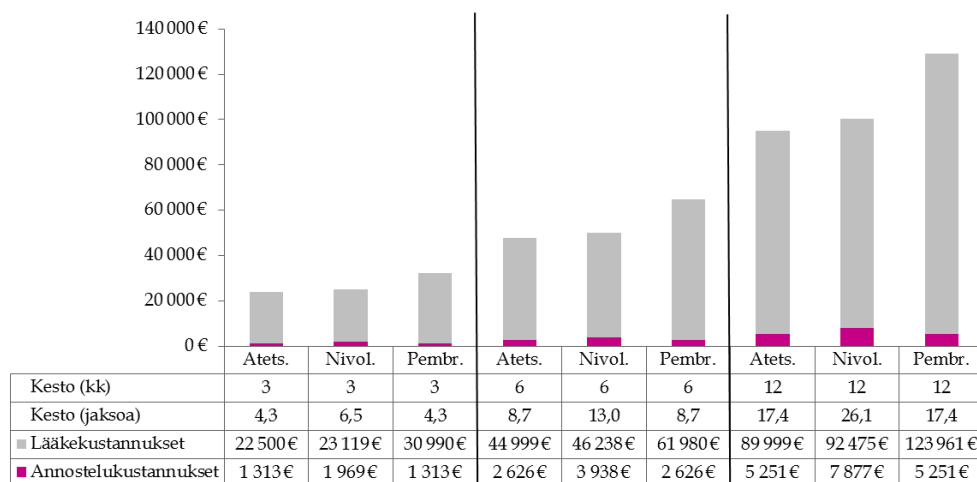
Vertailtavien hoitojen lääkekustannukset on esitetty **taulukossa 6**. Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. Hoidon keston vaikutusta PD-1/PD-L1-estäjien lääke- ja annostelukustannuksiin on esitetty **kuviossa 2**.

Taulukko 6. PD-1/PD-L1-estäjien potilaskohtaiset lääkekustannukset. Hinnat ovat verottomia tukkumyynthintoja.

Hoito	Annos / hoitajakso	Lääkekustannus (€/hoitajakso)	Lääkekustannukset (€/kk)
atetsolitsumabi	1 200 mg 3 viikon välein	5 178	7 500
nivolumabi ^a	3 mg/kg 2 viikon välein	3 547 ^a	7 703
pembrolitsumabi	200 mg 3 viikon välein	7 132	10 330

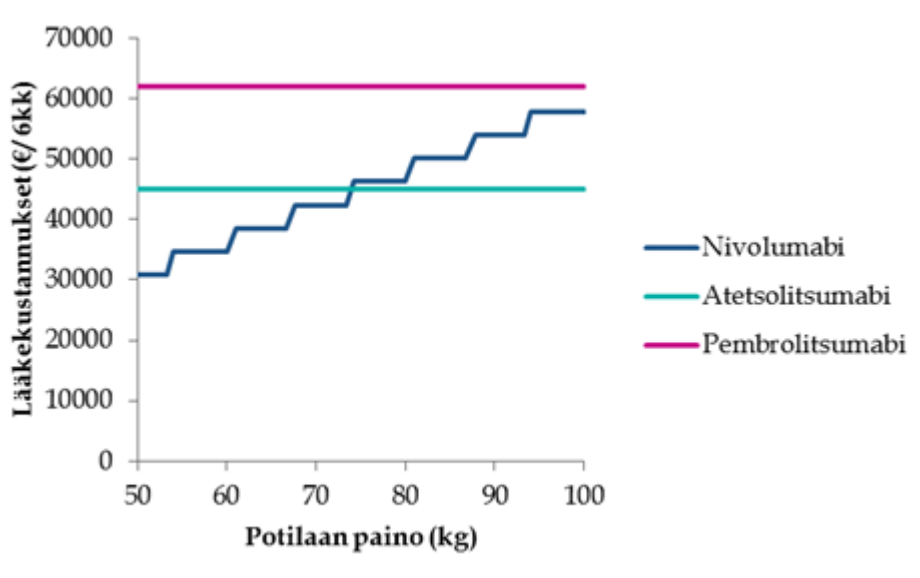
^a Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 76,7 kg olettaen, että ylijäävää osuutta lääkepakkauksesta ei voida hyödyntää. Paino vastaa keskipainoa, jota oli käytetty Ruotsissa tehdyssä uroteelikarsinoman hoitoa käsittelevässä kustannusvaikuttavuusanalysissä (TLV 2017a) Esimerkkipotilaan yhteen annokseen käytetään 230 mg nivolumabia (2 x 100 mg + 1 x 40 mg).

Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi annostellaan 30 minuuttia kestävästä infuusiosta kolmen viikon välein. Nivolumabi annostellaan laskimonsisäisenä 60 minuuttia kestävästä infuusiosta kahden viikon välein. Kaikkien infuusioiden annostelukustannuksena käytettiin syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta vuodelta 2011 (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (SVT 2017) muunnettiin vastaamaan vuoden 2017 hintatasoa. Tällöin yhden annostelukerran kustannukseksi saatiin 302 euroa.



Kuvio 2. Eripituisten hoito-ohjelmien (3kk, 6kk ja 12kk) kustannukset.

Atetsolitsumabilla ja pembrolitsumabilla annos on vakio. Nivolumabin annos määräytyy potilaan painon mukaan. **Kuviossa 3** on esitetty kuusi kuukautta kestävästä hoidon potilaskohtainen kustannus eri lääkeaineilla potilaan painon funktiona.



Kuvio 3. Potilaan painon vaikutus kuusi kuukautta kestävä hoidon lääkekustannuksiin. Kustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävää osuutta lääkepakkauksesta ei voida hyödyntää.

3.2 Hoidon kohderyhmän koko

Hoidon kohderyhmän koon ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean näkemyksen mukaan immuno-onkologista hoitoa saavien potilaiden lukumäärä voisi olla 5–10 potilasta vuosittain 1. linjan hoidossa ja 50–70 potilasta vuosittain 2. linjan hoidossa. Myyntiluvan haltijoiden arvioit hoidettavien potilaiden lukumäärästä poikkeavat jonkin verran Fimean arvioista:

- Atetsolitsumabin myyntiluvan haltijan arvion mukaan immuno-onkologiseen hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä on noin 80 potilasta 1. linjan hoidossa ja 70 potilasta 2. linjan hoidossa vuosittain (Rannanheimo ym. 2018a)
- Nivolumabin myyntiluvan haltijan arvion mukaan immuno-onkologisia hoitoja voisi 2. linjan hoidossa saada 15–18 potilasta vuodessa (Hyvärinen ym. 2018).
- Pembrolitsumabin myyntiluvan haltija on arvioinut, että immuno-onkologisia hoitoja voisi saada 4–6 potilasta 1. linjan hoidossa ja 15–21 potilasta 2. linjan hoidossa vuosittain (Rannanheimo ym. 2018b)

3.3 Budjettivaikutus

Fimean arvion mukaan

- **1. linjan hoito:** Mikäli 5–10 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabia (48 000 €/potilas) tai pembrolitsumabia (65 000 €/potilas) karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) sisältävän hoidon sijaan (5 000 €/potilas), tästä aiheutuisi noin 0,22–0,60 miljoonan euron kustannukset (lisäkustannus 43 000–60 000 €/potilas).
- **≥2. linjan hoito:** Mikäli 50–70 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabia (48 000 €/potilas), nivolumabia (50 000 €/potilas) tai pembrolitsumabi (65 000 €/potilas) vinfluniiniin sijaan (11 000 €/potilas), tästä aiheutuisi noin 1,8–3,8 miljoonan euron lisäkustannukset. (lisäkustannus 37 000–54 000 €/potilas)

Budjettivaikutus on arvioitu olettaen, että kaikilla PD-1/PD-L1-estäjillä hoidon kesto on 6 kuukautta (atetsolitsumabilla ja pembrolitsumabilla 8,7 hoitojaksoa ja nivolumabilla 13,0 hoitojaksoa) sekä 1. että ≥2. hoitolinjassa. CG-hoidon kestoksi on oletettu 3,2 kuukautta ja vinfluniini-hoidon kestoksi 2,2 kuukautta. Budjettivaikutusten arvioinnissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Keskeiset epävarmuuden lähteet budjettivaikutuksen arvioinnissa ovat hoidettavien potilaiden lukumäärä, hoidon kesto sekä lääkkeen mahdollinen hinnanalennus.

4 KOOSTE ULKOMAISISTA ARVIOINNEISTA JA KANNANOTOISTA

Luvuissa 4.1–4.4. on yhteenveto Englannin ja Walesin, Kanadan, Ruotsin ja Tanskan arvioinneista ja kannanotoista. Norjassa ei toistaiseksi ole julkaistu kannanottoa atetsolitsumabin, nivolumabin tai pembrolitsumabin käytöstä uroteelikarsinooman hoidossa (Nye Metoder 2018).

Lääkehoitojen arviointiin sovellettavat lähestymistavat ovat erilaisia eri maissa. Myös hoitojen käyttöön ja korvattavuuteen liittyvää päätöksenteossa käytetään erilaisia kriteerejä ja lähestymistapoja. Lisäksi käytännöissä, jotka liittyvä arviointien hyödyntämiseen lääkkeiden hankinnassa tai hintaneuvotteluissa on eroja maiden välillä. Sen takia toisen maan linjauksia tai päätöksiä ei voida suoraan soveltaa Suomeen.

4.1 Englanti ja Wales (NICE)

Atetsolitsumabi (1. linjan hoito)

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE⁶ suosittelee atetsolitsumabin käyttöä osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa. Suositus koskee atetsolitsumabin käyttöä hoitovaihtoehtona paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa aikuisilla potilailla, jotka eivät sovellu käyttämään sisplatiinia sisältävää hoitoa (1. linjan hoito). (NICE 2017a)

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan atetsolitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus suhde (ICER) on 44 158 £/QALY⁷ verrattuna gemsitabiinia ja karboplatiinia sisältävään hoitoon 1. linjan hoidossa. NICE:n akateemisen arviointiryhmän näkemyksen mukaan ICER on todennäköisemmin 95 211 £/QALY. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, johtuen vakavista puutteista atetsolitsumabi-hoidon kliinisessä näytössä. Tässä raportoidut tulokset perustuvat lääkkeen listahintoihin. NICE:n komitean suositus perustuu asianomaisjulkisiin alennettuihin sopimushintoihin, joita ei ole raportoitu julkisesti. (NICE 2017a)

NICE voi suositella lääkkeen käyttöä osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa tilanteissa, joissa hoidolla arvioidaan olevan uskottavaa potentiaali rutiinomaiseen käyttöön. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana kliinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollon arjessa. Cancer Drug Fund siis rahoittaa lääkkeen käytön, jotta sen käyttöönotto ei viivästy. Tarvitaan kuitenkin lisänäyttöä hoidon vaikutuksista ennen kuin sitä voidaan harkita suositeltavaksi rutiinomaiseen käyttöön. (NICE 2017b).

Atetsolitsumabin kohdalla ensisijainen lisänäytön lähde on meneillään oleva faasin III IMvigor 130 -tutkimus (ClinicalTrials.gov tunniste: NCT02807636), jossa atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta verrataan suoraan sen hoitovaihtoehtoihin. IMvigor 130 -tutkimuksen odotetaan valmistuvan kesällä 2020 (ensisijaisen tulosuuttujan osalta aineiston keruun arvioidaan päättyvän vuoden 2018 lopussa). Lisäksi analysoidaan dataa, joka kerääntyy terveydenhuollon tietovarantoon (Systemic Anti-cancer Therapy (SACT) dataset) osana atetsolitsumabin rutiinikäyttöä. Tätä dataa hyödynnetään hoidon keston ja potilaiden kokonaiseloaikojen (OS) arviointiin. (NICE 2017a)

Atetsolitsumabi (≥2. linjan hoito)

Luonnos suosituksesta, joka koskee atetsolitsumabin käyttöä potilailla, jotka ovat saaneet platinia sisältävän hoidon (≥2. linjan hoito), on julkisesti kommentoitavana 17.1.2018 saak-

⁶ NICE = The National Institute for Health and Care Excellence

⁷ QALY = laatu-painotettu elinvuosi (quality adjusted life year)

ka (NICE 2017c). Kommentoitavan olevan suositusluonnoksen mukaan atetsolitsumabia ei tulla suosittelemaan tälle potilasryhmälle. Kielteinen suositus perustuu arvioon siitä, että atetsolitsumabi-hoidon kustannukset ovat hyvin korkeat verrattuna sen odotettuihin hyötyihin.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan atetsolitsumabin ICER on 100 844 £/QALY verrattuna taksaani-hoitoon. NICE:n akateemisen arviointiryhmän näkemyksen mukaan ICER on todennäköisemmin 154 284 £/QALY. Tulokset perustuvat lääkkeen listahintoihin, mutta luonnos komitean suosituksesta perustuu asianomaisjulkisiin alennettuihin hintoihin. (NICE 2017c)

Pembrolitsumabi (1. linja ja ≥2. linja)

NICE tulee julkaisemaan kaksi suositusta pembrolitsumabista paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa.

Suosituksista, joka koskee potilaita joiden tauti on edennyt platinaa sisältäneen hoidon aikana tai sen jälkeen (≥2. linja), kommentoitavana on luonnos. Suositusluonnoksen mukaan pembrolitsumabi ei tulla suosittelemaan tälle potilasryhmälle. Lopullisen suosituksen julkaisupäivää ei ole määritetty. Kielteinen suositus perustuu arvioon siitä, että pembrolitsumabi-hoidon ICER verrattuna taksaani-hoitoon (paklitakseli tai dosetakseli) ei ole hyväksyttävä. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan pembrolitsumabin ICER on 45 833 £/QALY verrattuna taksaani-hoitoon. NICE:n akateemisen arviointiryhmän näkemyksen mukaan ICER on todennäköisemmin 51 235 £/QALY. Arvioon liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta ja NICE:n komitean näkemyksen mukaan ICER on huomattavasti suurempi kuin 51 235 £/QALY. (NICE 2017d)

Suositus, joka koskee potilaita jotka eivät sovellu sisplatiinia sisältävään hoitoon (1. linja) odotetaan julkaistavan elokuussa 2018 (NICE 2017e).

Nivolumabi

Suositus, joka koskee nivolumabin käyttöä etäpesäkkeisen tai leikkaukseen soveltumattoman uroteelikarsinooman hoidossa, odotetaan julkaistavan helmikuussa 2018. (NICE 2017f)

4.2 Kanada (CADTH)

CADTH⁸:n syöpälääkkeiden asiantuntijaneuvosto (pCODR⁹ Expert Review Committee) on julkaissut pembrolitsumabia koskevan suositusluonnoksen julkisesti kommentoitavaksi tammikuussa 2018. Suositus koskee paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoa potilailla, joiden tauti on edennyt platinaa sisältäneen hoidon aikana tai sen jälkeen tai 12 kuukauden kuluessa platinaa sisältäneen neoadjuvantti- tai adjuvanttihoiton päättymisestä. Asiantuntijaneuvosto tekee lopullisen suosituksen huomioiden sidosryhmiltä saadut kommentit. (CADTH pCODR 2018)

Asiantuntijaneuvosto on suositellut pembrolitsumabin korvattavuutta ehdollisena sille, että hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan hyväksyttävälle tasolle. Asiantuntijaneuvoston näkemyksen mukaan pembrolitsumabi-hoidolla saavutetaan kliinistä lisähyötyä solunsalpaaja-hoitoaan verrattuna mutta pembrolitsumabin hinta on liian korkea. (CADTH pCODR 2018)

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan pembrolitsumabin ICER on 126 150 CAD/QALY verrattuna paklitakseli/dosetakseli-hoitoon. pCODR:n näkemyksen mukaan ICER on todennäköisemmin 217 954–285 514 CAD/QALY. (CADTH pCODR 2018).

CADTH:n verkkosivuilla julkaistujen tietojen perusteella meneillään ei ole arviointia atetsolitsumabista tai nivolumabista uroteelikarsinooman hoidossa.

4.3 Ruotsi (TLV)

NT¹⁰-neuvosto on julkaissut suosituksen pembrolitsumabin ja nivolumabin käytöstä maarakäjien (landstingen) käyttöön (NT-rådet 2017). Suositus perustuu TLV¹¹:n raportoiimiin terve-

⁸ CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁹ pCODR = pan-Canadian Oncology Drug Review

¹⁰ NT = nya terapier

¹¹ TLV = Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

ystalousselvityksiin (TLV 2017a ja TLV 2017b). NT-neuvosto ei ole toistaiseksi julkaissut suositusta atetsolitsumabista uroteelikarsinooman hoidossa, mutta TLV:ssä on meneillään taloudellinen arviointi atetsolitsumabista uroteelikarsinooman hoidossa.

Nivolumabi ja pembrolitsumabi (≥2. linjan hoito)

Neuvoston suosituksen mukaan pembrolitsumabi on ensisijainen hoitovaihtoehto potilaille, joita on aiemmin hoidettu platinaa sisältävällä hoidolla. Nivolumabia voidaan käyttää toissijaisena vaihtoehtona. Sekä pembrolitsumabin että nivolumabin ICER verrattuna vinfluniinihoitoon on hyväksyttävä alennetulla hinnalla, joka on neuvoteltu kansallisesti myyntiluvan haltijan ja hankkijoiden kesken. (NT-rådet 2017)

Neuvosto on arvioinut sekä pembrolitsumabin että nivolumabin kliinisen vaikutuksen kohtuulliseksi (asteikolla vähäinen, kohtuullinen, suuri tai erittäin suuri).

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan pembrolitsumabin ICER-estimaatti on 540 000 SEK/QALY vinfluniinihoitoon verrattuna. TLV:n arvion mukaan ICER voi olla tätä suurempi, johtuen pembrolitsumabin kliiniseen vaikutukseen liittyvästä epävarmuudesta ja myyntiluvan haltijan lähestymistavasta OS- ja PFS-estimaattien ekstrapolointiin. Tässä raportoitu tulos perustuu lääkkeiden listahintaan. TLV:n arvion mukaan pembrolitsumabia voidaan pitää kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona alennetulla hinnalla, joka on neuvoteltu kansallisesti. Neuvoteltu hinta ei ole julkinen, eikä siihen perustuvia ICER-estimaatteja ole julkaistu. Kustannusvaikuttavuusanalyysin uskottavuus on luokiteltu kohtalaiseksi (asteikolla vähäinen, kohtalainen, suuri ja erittäin suuri).

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan nivolumabin ICER-estimaatti on 200 000–540 000 SEK/QALY verrattuna vinfluniiniin (tai tutkijalääkärin valitsemaan solunsalpaajahoittoon). TLV:n mukaan arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta johtuen elossaoloaikaan ja hoidon kestoon liittyvästä epävarmuudesta. Kustannusvaikuttavuusanalyysin uskottavuus on luokiteltu vähäiseksi (asteikolla vähäinen, kohtalainen, suuri ja erittäin suuri).

4.4 Tanska (Medicinerådet)

Nivolumabi

Tanskan Medicinerådet-neuvosto suosittelee nivolumabia uroteelikarsinooman standardihoitoksi potilaille, joiden tauti on edennyt platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen ja joiden toimintakykyluokka on 0–1. Neuvoston suositus perustuu nivolumabin kliiniseen lisähyötyyn (vähäinen) ja kohtuullisiin kustannuksiin suhteessa lisähyötyyn. Suositus perustuu nivolumabin alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen. (Medicinerådet 2017a)

Pembrolistumabi

Neuvosto suosittelee pembrolitsumabi standardihoitoksi uroteelikarsinooman hoidossa potilaille,

- jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa (1. linja) ja joiden toimintakykyluokka on 0–2.
- jotka tauti on edennyt platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen (≥2. linja) ja joiden toimintakykyluokka on 0–1.

Neuvoston suositus perustuu pembrolitsumabin kliiniseen lisähyötyyn (1. linja: vähäinen (lille) ja 2. linja: merkittävä (viktig)) ja kohtuullisiin kustannuksiin suhteessa lisähyötyyn. Suositus perustuu pembrolistumabi alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen. (Medicinerådet 2017b)

Atetsolitsumabi

Tanskassa Medicinerådet arvioi atesolitsumabia sekä uroteelikarsinooman 1. linjan että ≥2.linjan hoidossa. Tanskan arvioinnin ja kannanoton julkaisuajankohtaa ei ilmoitettu. (Medicinerådet 2018)

5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

1. linja

Näyttö atetsolitsumabin että pembrolitsumabin tehosta perustuu yksihaaraisiin faasin II tutkimuksiin. Koska näytön aste on hyvin matala, atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin tehoon liittyy huomattavaa epävarmuutta. Käytännössä hoitojen vaikutuksen suuruutta vertailuhoitoon (esimerkiksi karboplatiini + gemsitabiini) verrattuna ei tiedetä.

Tutkimusten perusteella tiedetään, että noin 23 % atetsolitsumabi-hoitoa ja 29 % pembrolitsumabi-hoitoa saaneista potilaista sai hoitovasteen, ja vasteet olivat joskus hyvin pitkäkestoisia. Lisäksi on perusteltua olettaa, että lääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantuvuusosuus on pienempi PD-1/PD-L1-estäjillä kuin solunsalpaajahoidolla.

Tutkimuksen perusteella ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoidon kohdentamista PD-L1 -pitoisuuden mukaan.

2. linja

Näyttö atetsolitsumabin että pembrolitsumabin tehosta perustuu satunnaistettuihin ja kontrolloituihin faasin III tutkimuksiin. Nivolumabi-hoidon tehoa ja vaikutuksia ei ole toistaiseksi osoitettu satunnaistetussa kontrolloidussa kokeessa.

Pembrolitsumabi-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaikaa (OS) sekä parantavan vaste-osuutta (ORR) solunsalpaajahoitoon verrattuna. Atetsolitsumabi-hoidon lopputulokset sen sijaan ovat samansuuntaiset solunsalpaajahoitoon verrattuna elossaoloajan (OS), taudin etenemisen (PFS), vaste-osuuksien (ORR) ja elämänlaadun osalta.

Kuten 1. linjan hoidossakin, potilailla jotka saavuttavat hoitovasteen, vasteet ovat pitkäkestoisia kaikissa tutkimuksissa. Lisäksi lääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantuvuusosuudet ovat pienempiä PD-1/PD-L1-estäjillä kuin solunsalpaajahoidolla. Tutkimuksen perusteella ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoidon kohdentamista PD-L1 -pitoisuuden mukaan.

Johtopäätökset

Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ennuste on yleensä huono. Myös PD-1/PD-L1-estäjien odotettu kliininen lisähyöty on rajallinen verrattuna käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Hyöty näyttää ilmenevän pitkäkestoisina hoitovasteina niillä potilailla, jotka saavuttavat hoitovasteen (13–24 % potilaista) ja lääkitykseen liittyvien haittojen pienempänä ilmaantuvuusosuuksena solunsalpaajahoitoon verrattuna.

Tutkimuksista julkaistujen alaryhmäanalyysien ei voida tunnistaa sellaisia potilaiden tai taudin ominaispiirteitä, joiden avulla hoitoa voitaisiin kohdentaa siitä todennäköisesti eniten hyötyville potilaille. Vaikka hoitojen vaikutus perustuu T-solujen PD-1-reseptorin estoon, ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoitojen kohdentamista kasvaimen PD-L1 -pitoisuuden mukaan. Lisäksi PD-L1 -testaus ei todennäköisesti ole riittävän tarkka menetelmä potilasvalinnan avuksi, koska PD-L1-ilmentymä voi kasvaimessa ja immuunisoluissa olla heterogeeninen.

Tutkimusten perusteella pembrolitsumabin vaikutus 2. linjan hoidossa sekä elossaoloaikaan (OS) että hoitovasteeseen (ORR) on osoitettu uskottavammin kuin atetsolitsumabilla ja nivolumabilla. Ensilinjan hoidossa sen sijaan sekä pembrolitsumabin että atetsolitsumabin tehoon liittyy merkittävää epävarmuutta kaikkien muiden tekijöiden paitsi hoitovasteen keston osalta. Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin todellisista eroista kliinisessä käytössä ei ole tietoa.

Tehokkaiden hoitovaihtoehtojen puuttuessa voi olla perusteltua käyttää PD-1/PD-L1-estäjiä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa potilailla, jotka eivät

sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa (1. linja) ja potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävän hoidon (≥ 2 . linja). Käytettävissä olevan tutkimusnäytön perusteella pembrolitsumabin hoidolliset vaikutukset 2. tai myöhemmän linjan hoidossa on osoitettu uskottavammin kuin atetsolitsumabin tai nivolumabin vaikutukset. Kuitenkin vain pieni osa potilaista näyttää hyötyvän PD-1/PD-L1-estäjien käytöstä solunsalpaajahoitoon verrattuna.

Esimerkiksi Ruotsissa nivolumabia ja pembrolitsumabia on suositeltu käytettäväksi ei-julkisella alennetulla hankintahinnalla uroteelikarsinooman hoidossa. Myös Suomessa atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin käytön ehdoksi olisi perusteltua asettaa merkittävä hinnan alennus erityisesti 1. linjan hoidossa (vähäisestä tutkimusnäytöstä ja näytön rajoitteista johtuen), mutta myös 2. linjan hoidossa.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, ym. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017a;389:67–76.

Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, ym. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017b;18(11):1483–92.

Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, ym. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1850–5.

Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, ym. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107–13.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, ym. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26.

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (CADTH pCODR). Pembrolizumab (Keytruda) MUC – pERC initial recommendation [julkaistu 5.1.2018]. <https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-urothelial-carcinoma-details>

De Santis M, Bellmunt J, Mead G, ym. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191–9.

Hyvärinen A, Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V. Nivolumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2018.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2014.

Medicinerådet. Atezolizumab (Tecentriq) [siteerattu 8.1.2018]. <http://www.medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/ansoegninger-under-behandling/atezolizumab-tecentriq-blaerekraeft>

Medicinerådet. Nivolumab (Opvido) til urotelialt karcinom [julkaistu 13.12.2017a]. <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>

Medicinerådet. Pembrolizumab (Keytruda) til urotelialt karcinom [julkaistu 13.12.2017b]. <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Atezolizumab for untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Technology appraisal guidance [TA492] [julkaistu 6.12.2017a]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Cancer Drug Fund [siteerattu: 18.12.2017b]. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Atezolizumab for treating metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy [ID1327] [siteerattu 18.12.2017c]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10235>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Pembrolizumab for urothelial cancer [ID1019] (haettu 18.12.2017d). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10113/documents>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial cancer where cisplatin is unsuitable ID1209 [siteerattu 18.12.2017e]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10215>

National Institute for Health and Care of Excellence (NICE). Nivolumab for treating metastatic or unresectable urothelial cancer after platinum-based chemotherapy [ID995] [siteerattu 18.12.2017f]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10163>

NT-rådet. NT-rådets yttrande till landstingen gällande Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab) vid urotelial cancer [julkaistu 16.10.2017]. http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Opdivo%20och%20Keytruda%20urotelial%20cancer%202017-10-16.pdf

Nye Metoder. Finn metode [siteerattu 8.1.2018]. <https://nyemetoder.no/metoder>

Powles T, Durán I, van der Heijden MS, ym. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 [Epub ahead of print]

Tandsvård och läkemedelsförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Opdivo vid avancerad urotelial cancer [päivitetty 15.9.2017a]. <https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Hasloekonomisk-bedomning-av-Opdivo/>

Tandsvård och läkemedelsförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Keytruda vid avancerad urotelial cancer [päivitetty 15.9.2017b]. <https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Keytruda/>

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2018a.

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Pembrolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2018b.

Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, ym. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):49–61.

Rintala E, Bono P, Joensuu H. Virtsarakon syövän patologia ja luokitus. Kirjassa: Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P, ym. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013a, s. 545–6.

Rintala E, Bono P, Joensuu H. Virtsarakon syövän epidemiologia ja etiologia. Kirjassa: Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P, ym. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013b, s. 544–5.

Sharma P, Callahan MK, Bono P, ym. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1590–8.

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, ym. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18: 312–22.

Suomen syöpärekisteri [siteerattu 9.11.2017]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>

Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, ym. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20.

Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi (Tecentriq®) [päivitetty 29.09.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 11.12.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi (Keytruda®) [päivitetty 12.10.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, ym. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068–77.

Witjes AJ, Lebret T, Comperat EM, ym. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(3):462–75.

LIITTEET

LIITE 1. Tutkimusväestöjen ominaispiirteet

Taulukko 7. Tutkimusväestöjen ominaispiirteet (1. linjan hoito)

	IMvigor 210 kohortti 1	KEYNOTE-052
Hoito	Atetsolitsumabi	Pembrolitsumabi
N	119	370
Riskitekijöidenä lukumäärä, (% potilaista)		
0	29	NR
1	56	NR
2	15	NR
ECOG luokka, (% potilaista)		
0	38	22
1	42	36
2	20	42
Maksametastaasi (% potilaista)	21	21
Hemoglobiini <10g/dl (% potilaista)	16	11

^a Riskitekijöitä ovat ECOG luokka ≥ 1 , maksametastaasi, hemoglobiini < 10 g/dl. (IMvigor 210 -tutkimuksessa huomioitiin ainoastaan ECOG luokka ≥ 1 ja maksametastaasi)

Taulukko 8. Tutkimusväestöjen ominaispiirteet (2. linjan hoito)

	IMvigor 211		IMvigor 210 kohortti 2	Keynote 045		CheckMate 275	CheckMate 032
Hoito	Atets.	Soluns.	Atets.	Pembro	Soluns.	Nivo	Nivo
N	467	464	310	270	272	275	78
Riskitekijöidenä lukumäärä, (% potilaista)							
0	31	30	27	20,0	16,2	36	35
1	46	45	38	35,6	35,7	41	50
2	18	21	29	24,4	29,4	17	10
3	5	4	7	16,7	16,5	6	5
ECOG luokka, (% potilaista)							
0	47	45	38	44,1	39,0	54	54
1	53	55	62	53,0	58,1	46	46
2			<1	0,7	1,5		
Maksametastaasi (% potilaista)	30	28	31	33,7	34,9	28	26
Hemoglobiini <10g/dl (% potilaista)	14	16	22	16,4	16,5	18	14



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

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