

Fimea kehittää,  
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 3/2018

PEMBROLITSUMABI  
UROTEELIKARSINOOMAN  
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

# PEMBROLITSUMABI UROTEELIKARSINOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2018

Julkaisuajankohta tammikuu 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](http://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut)

2. korjattu painos

ISBN 978-952-5624-82-3

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 asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4	3.3.4	Elämänlaatu .....	17
RESUMÉ.....	5	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	17
ABSTRACT.....	6	3.5	Turvallisuus.....	19
1 JOHDANTO.....	7	3.6	Lisänäytön kerääminen.....	21
2 PEMBROLITSUMABI JA SEN HOITOVAIHTOEHDOT .....	9	3.7	Pohdinta .....	21
2.1 Pembrolitsumabi ja sen käyttöaiheet .....	9	4 KUSTANNUKSET .....		23
2.2 Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitovaihtoehdot .....	9	4.1 Pembrolitsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinnat .....		23
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS .....	11	4.2 Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusarvio .....		23
3.1 Pembrolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	11	4.3 Fimean kommentit ja arvio budjettivaikutuksesta .....		27
3.2 Meneillään olevat tutkimukset .....	13	4.3.1 Fimean kommentit.....		27
3.3 Pembrolitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin .....	14	4.3.2 Fimean arvio potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista .....		28
3.3.1 Kokonaiselossaoloaika .....	15	4.3.3 Fimean arvio hoidon kohderyhmän koosta... ..		30
3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä .....	15	4.3.4 Fimean arvio budjettivaikutuksesta .....		31
3.3.3 Hoitovaste .....	16	4.4 Pohdinta .....		31
		LÄHTEET .....		33
		LIITTEET.....		35

# TIIVISTELMÄ

---

**Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Pembrolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2018. 39 s. ISBN 978-952-5624-82-3.**

Pembrolitsumabi on PD-1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke. Sitä voidaan käyttää muiden käyttöaiheiden ohella paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (≥2. linja) tai jotka eivät sovellu saamaan sislatiinia sisältävää hoitoa (1. linja).

Näyttö pembrolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta uroteelikarsinooman hoidossa perustuu faasin III satunnaistettuun Keynote-045 -tutkimukseen ≥2. linja hoidon osalta ja 1.linjan osalta faasin II yksiaaraiseen Keynote-052 -tutkimukseen.

Keynote-045 -tutkimuksessa potilaat (n = 542), joita oli aiemmin hoidettu platinapohjaisilla lääkkeillä, saivat joko pembrolitsumabia tai solunsalpaajaa (vinfluniini, paklitakseli tai dose-takseli). Tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 2,9 kuukautta pidempi pembrolitsumabi-ryhmässä verrattuna solunsalpaajahoitoryhmään (10,3 kk. vs. 7,4 kk, hasardisuhde (95 % LV) = 0,73 (0,59–0,91)). Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen sai 21 % pembrolitsumabia ja 11 % solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista. Lisäksi pembrolitsumabia saaneilla potilailla raportoitiin vähemmän haittoja kuin solunsalpaajahoitoryhmässä. Keynote-052 -tutkimuksessa potilaat (n = 370), joita ei voitu hoitaa sislatiinilla, saivat pembrolitsumabia. Potilaista 29 % sai täydellisen tai osittaisen hoitovasteen.

Edellä esitetyt tulokset koskevat kasvaimen PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimatonta tutkimusväestöä. Tutkimusten perusteella ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoidon kohdentamista PD-L1 -pitoisuuden mukaan. Tutkimusten perusteella näyttää siltä, että pieni osa potilaista saa pembrolitsumabi-hoidosta pitkäkestoisen hyödyn, ja sen vuoksi heillä myös hoidon kesto on pidempi. Tutkimuksista julkaistujen alaryhmäanalyysojen perusteella ei kuitenkaan voida tunnistaa sellaisia potilaiden tai taudin ominaispiirteitä, joiden avulla hoitoa voitaisiin riittävällä varmuudella kohdentaa siitä todennäköisesti eniten hyötyville potilaille.

Pembrolitsumabi-hoito maksaa noin 38 000–63 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 3,4–5,7 kuukautta. Yhden potilaan pembrolitsumabi-hoidon (3,4 kk) lisäkustannus CG-hoitoon (3,2 kk) verrattuna on noin 32 000 euroa. Vastaavasti pembrolitsumabi-hoidon (5,7 kk) lisäkustannus vinfluniini-hoitoon (2,2 kk) verrattuna on noin 52 000 euroa ja taksani-hoitoon verrattuna vielä enemmän. Arvioissa on huomioitu lääke- annostelu-, seuranta- ja haittojen hoidon kustannukset. Fimean arvioin mukaan vuosittain 5–10 potilasta voisi saada PD-1/PD-L1-estäjää 1. linjan hoitona ja 50–70 potilasta ≥2. linjan hoitona. Sekä hoidon kohderyhmän koon että hoidon keston arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Pembrolitsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat suuret verrattuna hoidon odotettuun lisähyötyyn ja hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuteen nähden erityisesti paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa. Mikäli pembrolitsumabia käytetään tässä käyttöaiheessa, olisi perusteltua, että käytön ehdoksi asetetaan merkittävä hinnanalennus ainakin 1. linjan hoidossa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# RESUMÉ

---

**Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Pembrolizumab vid behandling av urotelialcancer. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2018. 39 s. ISBN 978-952-5624-82-3.**

Pembrolizumab är ett cancerläkemedel som tillhör läkemedelsgruppen PD-1-hämmare. Utöver andra indikationer kan det användas för behandling av lokalt avancerat eller metastaserat urotelial cancer hos vuxna som tidigare har behandlats med platinabaserad kemoterapi (≥ 2:a linjen) eller som inte kan behandlas med cancerläkemedel som innehåller cisplatin (1:a linjen).

Bevisen på effekten och säkerheten av pembrolizumab vid behandling av urotelial cancer baseras på den randomiserade fas III studie, Keynote-045, för ≥ 2:a linjens behandling och den enarmade fas II studie, Keynote-052, för 1:a linjens behandling.

I den Keynote-045 studie fick patienterna (n = 542), som tidigare hade behandlats med platinabaserade läkemedel, antingen pembrolizumab eller provarens val av kemoterapi med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. I studien var medianen för överlevnadstid 2,9 månader längre i pembrolizumab-gruppen jämfört med kemoterapigruppen (10,3 mån. mot 7,4 mån., HR (95 % KI) = 0,73 (0,59–0,91)). Komplet eller partiellt respons fick 21 % av patienterna som hade fått pembrolizumab och 11 % av patienterna som hade fått kemoterapi. Dessutom rapporterades mindre biverkningar bland patienterna som hade fått pembrolizumab än i gruppen för kemoterapi.

I den Keynote-052 studie fick de patienter (n = 370), som inte kunde behandlas vid cisplatin, pembrolizumab. Av patienterna fick 29 % komplett eller partiellt response.

De ovanstående resultaten gäller en provningspopulation som inte har utsetts enligt av PD-L1 tumöruttryck. Baserat på provningarna finns det inte tillräckligt med stöd för riktad behandling enligt av PD-L1 tumöruttryck. Enligt provningarna verkar det som om en liten del av patienterna får långvarig nytta av behandlingen med pembrolizumab och därför är även behandlingstiden längre för dem. Enligt de publicerade subgruppsanalyserna från provningarna är det dock inte möjligt att identifiera vilka patienter eller sjukdomsegenskaper som skulle bidra till att man med tillräcklig säkerhet skulle kunna rikta den till de patienter som sannolikt skulle ha störst nytta av den.

Pembrolizumabbehandling kostar 38 000–63 000 euro per patient när behandlingstiden är 3,4–5,7 månader. Den extra kostnaden för pembrolizumabbehandling (3,4 mån.) av en patient jämfört med behandling vid carboplatin och gemsitabine (3,2 mån) är 32 000 euro. På motsvarande sätt är den extra kostnaden för pembrolizumabbehandling (5,7 mån.) jämfört med vinfluninbehandling (2,2 mån.) cirka 52 000 euro och jämfört med taxanbehandling ännu högre. Bedömningen tar hänsyn till kostnaderna för läkemedel, administrering, uppföljning och behandling av biverkningar. Enligt Fimeas bedömning kunde årligen 5–10 patienter få en PD-1/PD-L1-hämmare som 1:a linjens behandling och 50–70 patienter som ≥ 2:a linjens behandling. Bedömningen av både storleken på behandlingens målgrupp och behandlingstiden är förenad med avsevärd osäkerhet.

De extra kostnaderna för pembrolizumabbehandling är stora jämfört med den förväntade extra nyttan av behandlingen och med tanke på osäkerheten gällande det terapeutiska värdet särskilt vid första linjens behandling av lokalt avancerat eller metastaserat urotelial cancer. Om pembrolizumab används för denna indikation vore ett motiverat villkor för användningen en avsevärd prisnedsättning åtminstone vid 1:a linjens behandling.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlens behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# ABSTRACT

---

**Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Pembrolizumab in the treatment of urothelial carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 3/2018. 39 p. ISBN 978-952-5624-82-3.**

Pembrolizumab is a PD-1 inhibitor that, in addition to its other therapeutic indications, can be used for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy ( $\geq 2$ nd line) or who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy (1st line).

The evidence of the safety and efficacy of pembrolizumab in the treatment urothelial carcinoma is based on a phase III randomised Keynote-045 study for  $\geq 2$ nd line treatment, and for 1st line treatment, a phase II single-arm Keynote-052 study.

In the Keynote-045 study, patients ( $n = 542$ ) who had previously been treated with platinum-containing medicines were randomized to receive either pembrolizumab or chemotherapy (vinflunine, paclitaxel or docetaxel). In the study, the median survival was 2.9 months longer in the pembrolizumab group compared to the chemotherapy group (10.3 months vs. 7.4 months, hazard ratio (95% CI) = 0.73 (0.59–0.91). Complete or partial response was achieved by 21% of the patients who received pembrolizumab and 11% of the patients who received chemotherapy. Additionally, fewer adverse events were reported for the patients who received pembrolizumab than in the group that received chemotherapy. In the Keynote-052 study, patients ( $n = 370$ ) who could not be treated with cisplatin received pembrolizumab. Complete or partial response was achieved by 29% of the patients.

The results above pertain to a study population that is non-selected according to the tumour PD-L1 expression. The studies do not offer enough evidence that would support targeting the treatment based on the PD-L1 expression. Based on the studies, it seems that a small percentage of patients achieve long-term clinical benefit from pembrolizumab treatment, and also the duration of their treatment is longer. However, based on the subgroup analyses, no such patient or disease characteristics can be identified based on which the treatment could be targeted with sufficient certainty at patients who are likely to benefit from it most.

The cost of pembrolizumab treatment is around EUR 38 000–63,000 per patient when the duration of treatment is 3.4–5.7 months. The additional costs of the pembrolizumab treatment (3.4 months) of one patient as compared to the CG treatment (3.2 months) are EUR 32,000. Conversely, the additional cost of pembrolizumab treatment (5.7 months) as compared to vinflunine treatment (2.2 months) is around EUR 52,000, and even more when compared to taxane treatment. The medicine, administration, follow-up and treatment costs of adverse events were taken into account in the assessments. According to Fimea's estimate, 5–10 patients per year could receive PD1/PD-L1 inhibitor as a 1st line treatment and 50–70 patients as a  $\geq 2$ nd line treatment. The assessment of both the size of the target population and the duration of the treatment involve considerable uncertainty.

The additional costs of pembrolizumab treatment are high compared to the expected additional benefits and the uncertainty over therapeutic value in the first-line treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in particular. If pembrolizumab were used for this therapeutic indication, it would be justified that a significant reduction in price be imposed as a precondition of its use, at least in first-line treatment.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# 1 JOHDANTO

---

Suurin osa, noin 90 %, virtsateiden pahanlaatuisista kasvaimista on uroteelikarsinomia. Uroteelikarsinoma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä. Lähes kaikki uroteelikarsinomat (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). Noin 62 % diagnoosin saaneista potilaista oli yli 70-vuotiaita ja 46 % yli 75-vuotiaita. (Suomen syöpärekisteri 2017)

Suurin osa, noin 70–80 %, virtsarakon syövästä on diagnoosihetkellä pinnallisia (Tis, Ta, T1<sup>1</sup>) (Rintala ym. 2013a). Arviolta noin 25 %:ssa tapauksista todetaan rakon lihaskerrokseen tai sen läpi ulottuva syöpä (T2-4a<sup>1</sup>), ja noin 5 %:lla potilaista on arvioitu olevan etäpesäkkeitä (N1-3 tai M1<sup>1</sup>) taudin diagnoosihetkellä (Rintala ym. 2017b). Tarkkaa tietoa siitä, kuinka suurella osuudella potilaista löytyy etäpesäkkeitä jo taudin toteamishetkellä, ei kuitenkaan ole saatavilla<sup>2</sup>.

Pinnallisen taudin ennuste on hyvä. Rakko- ja virtsateidensyöpien suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua syövän toteamisesta on miehillä 78 prosenttia ja naisilla 71 prosenttia (Suomen syöpärekisteri 2017). Etäpesäkkeisessä taudissa ennuste on kuitenkin yleensä huono: mediaani elossaoloaika on tutkimuksissa 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. 2012, Bellmunt ym. 2012, Raggi ym. 2016).

Etäpesäkkeisen taudin hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkää elinaikaa, hyvää elämänlaatua ja hoitovastetta mahdollisimman vähin haitoin. Pembrolitsumabi on PD-1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke. Se on monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinoman hoitoon aikuisille, jotka

- ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (≥2. linja) tai
- eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (1. linja).

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää pembrolitsumabi-monoterapian hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uroteelikarsinoman hoidossa. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

Pembrolitsumabin lisäksi kahdella muulla PD-1/PD-L1-estäjällä, nivolumabilla ja atezolitsumabilla, on käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon. Fimea arvioi myös nämä hoidot ja julkaisee tulokset erillisinä raporteina. Lisäksi Fimea julkaisee myös lyhyen yhteenvedon, jossa kaikkien kolmen PD-1/PD-L1-estäjän tutkimusnäyttöä verrataan keskenään.

---

<sup>1</sup> TNM-luokitus: Tis = carcinoma in situ, Ta = ei-invasiivinen papillaarinen karsinoma, T1 = tuumori tunkeutuu subepiteeliseen sidekudokseen, T2 = tuumori tunkeutuu lihakseen, T3 = tuumori tunkeutuu rakkoa ympäröiviin kudoksiin, T4a = tuumori tunkeutuu eturauhasen stroomaan, kohtuun tai emättimeen, T4b = tuumori tunkeutuu lantion tai vatsaontelon seinämään, N1-3 = etäpesäkkeitä imusolmukkeissa, M1 = etäpesäkkeitä kauempana.

<sup>2</sup> Suomen syöpärekisterin tilastoissa rakko ja virtsatie syövän levinneisyys:

- tuntematon 39 % tapauksista,
- paikallinen 48 % tapauksista,
- ei paikallinen, vain alueelliset imusolmukemetastaasit 2 % tapauksista,
- metastasoinut tai tunkeutuu viereisiin kudoksiin 3 % tapauksista,
- ei paikallinen, ei tietoa laajuudesta 3 % tapauksista,
- paikallisesti kehittynyt kasvain, kasvain tunkeutuu viereisiin kudoksiin 2 % tapauksista
- ei paikallinen, myös kaukaiset imusolmukemetastaasit 2 % tapauksista. (Suomen syöpärekisteri 2017)

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, <ul style="list-style-type: none"><li>– jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solusalpaajahoidoa (≥2. linja)</li><li>– joille sisplatiinia sisältävä hoito ei sovellu (1. linja)</li></ul>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Pembrolitsumabi-monoterapia
<b>Vertailuhoito</b>	Potilaat, joille sisplatiinia sisältävä hoito ei sovellu (1. linja) <ul style="list-style-type: none"><li>– Karboplatiini + gemsitabiini (CG)</li></ul> Potilaat, jotka ovat saaneet platinaa sisältävän hoidon (≥2. linja) <ul style="list-style-type: none"><li>– Vinfluniini</li><li>– Taksaani</li></ul>
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuus (response rate) Vasteen kesto Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset



# 2 PEMBROLITSUMABI JA SEN HOITOVAIHTOEHDOT

---

## 2.1 Pembrolitsumabi ja sen käyttöaiheet

Pembrolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

Tämä arviointi käsittelee pembrolitsumabi-monoterapiaa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa. Hoidon edellytyksenä on, että potilaat ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa tai he eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

Lisäksi pembrolitsumabi voidaan käyttää monoterapiana aikuispotilaille

- edenneen melanooman hoitoon,
- paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon (≥ 2. linjan hoito),
- metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon (1. linjan hoito),
- relapsoituneen tai refraktorisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon.

Aikuisten kerta-annos uroteelikarsinooman hoidossa on 200 mg. Pembrolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

Pembrolitsumabi-hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Jos havaitaan vähäisiä viitteitä taudin etenemisestä, suositellaan pembrolitsumabi-hoidon jatkamista, kunnes taudin eteneminen on varmistunut. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi).

## 2.2 Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitovaihtoehdot

Suomessa ei ole laadittu kansallista hoitosuosittelua uroteelikarsinooman hoitoon. Kliinisen asiantuntijan mukaan Suomen hoitokäytännöt mukailevat Euroopan urologiyhdistyksen (EAU, European Association of Urology) suositusta (Witjes ym. 2017).

### Etäpesäkkeinen tauti

Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoitona käytetään sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. EAU:n suosituksen mukaan sisplatiini-hoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on

- heikentynyt toimintakyky (WHO/ECOG > 1),
- munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus (GFR) < 60 ml/min),
- kuulon alenema (vaikeusaste ≥ 2),
- perifeerinen neuropatia tai
- sydämen vajaatoiminta (NYHA III).

Yli 50 % potilaista ei sovellu sisplatiinia sisältävään solunsalpaaja hoitoon. (Witjes ym. 2017)

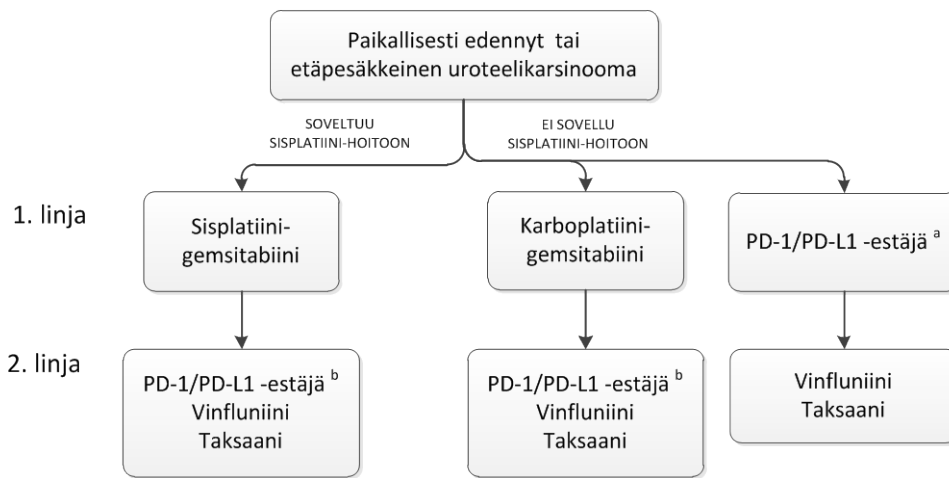
Potilaille, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon, käytetään karboplatiinia yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa (1. linjan hoito). Potilaille, joiden tauti etenee platinaa sisältäneen hoidon jälkeen, voidaan käyttää vinfluniinia (≥2. linjan hoito). Kliinisen asiantuntijan mukaan

pieni osa potilaista voi saada 2. linjan hoitona myös taksaania (paklitakselia tai dosetakselia).

Pembrolitsumabin lisäksi kahdella PD-1/PD-L1-estäjällä, nivolumabilla ja atetsolitsumabilla, on käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon:

- **Atetsolitsumabi** monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai jos sisplatiinin 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)

Yhteenveto etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman lääkehoitovaihtoehdoista on **kuviossa 1**. Osa potilaista ei sovellu solunsalpaajahoidon 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 uroteelikarsinooman hoitoon vuonna 2017.

<sup>a</sup> atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi; <sup>b</sup> atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi.

### Ei-etäpesäkkeinen paikallisesti lihakseen tunkeutunut rakkosyöpä

Ei etäpesäkkeisen (N0, M0) paikallisesti lihakseen tunkeutuneen rakkosyövän ensisijainen hoito on virtsarakon poisto eli kystektomia, jota edeltävästi potilas saa sytostaattihoidon eli neoadjuvanttihoitoa. PD-1/PD-L1-estäjiä voidaan harkita, mikäli tauti etenee neoadjuvanttihoitoa aikana tai nopeasti sen jälkeen (Witjes ym. 2017, kliininen asiantuntija).

# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

## 3.1 Pembrolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Näyttö pembrolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoidossa perustuu kahteen kliiniseen tutkimukseen (**taulukko 2**).

**Taulukko 2.** Arvioinnissa huomioituiden tutkimukset.

	Keynote-045 (≥2 linjan hoito)	Keynote-052 (1. linjan hoito)
<b>Tutkimusasetelma</b>	Faasin III RCT sokkouttamaton monikeskustutkimus (29 maata)	Faasin II, yksihaarainen monikeskustutkimus (20 maata)
<b>Tutkimushaarat</b>	pembrolitsumabi (n = 270) 200mg joka 3. viikko solunsalpaajahoito (n = 272) Tutkijalääkärin valinnan mukaan jokin seuraavista: – paklitakseli (175 mg/m <sup>2</sup> joka 3. viikko) – dosetakseli (75 mg/m <sup>2</sup> joka 3. viikko) – vinfluniini (320 mg/m <sup>2</sup> joka 3. viikko)	pembrolitsumabi (n = 370) 200mg joka 3. viikko
<b>Tutkimuksen sisäänotokriteerit</b>	– Uusiutunut/edennyt etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma – Aiempi platinaa sisältänyt hoito – Tauti edennyt 12 kk kuluessa hoidon päättymisestä. – Ikä ≥ 18 – ECOG toimintakykyluokka: 0–2 <sup>a</sup>	– Paikallisesti edennyt ja leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma – Ikä ≥ 18 – Ei aiempaa solunsalpaajahoitoa etäpesäkkeiseen tautiin <sup>b</sup> – Ei sovellu sisplatiini-hoitoon <sup>c</sup> – ECOG toimintakykyluokka: 0–2 – Elinajanodote > 3 kk
<b>Tutkimuksen poissulkukriteerit</b>	– Kuratiiviiseen paikallishoitoon soveltuva tauti – Autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus. – >2 aiempaa solunsalpaajahoitoa – Aiempi hoito PD1/PD-L1-estäjällä tai CTLA-4:n estäjällä	– Kuratiiviiseen paikallishoitoon soveltuva tauti – Keskushermostometastaasi – Autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus.
<b>Ensisijainen lopputulosmuuttaja</b>	OS, PFS (RECIST 1.1, BIRC) – kaikki potilaat, – PD-L1 positiiviset (CPS ≥ 1 %) – vahvasti PD-L1 -positiiviset (CPS ≥ 10 %)	ORR (RECIST 1.1, BIRC) – kaikki potilaat, – PD-L1 positiiviset (CPS ≥ 1 %) – vahvasti PD-L1 -positiiviset (CPS ≥ 10 %)
<b>Seuranta-ajan mediaani, kk (vaihteluväli)</b>	7.9.2016 (2. välianalyysi): – pembrolitsumabi: 10,3 kk (0,2–20,8) – solunsalpaajahoito: 7,9 kk (0,3–20,3) 18.1.2017 (päivitetty analyysi): – pembrolitsumabi: 14,1 kk (9,9–22,1)	1.9.2016 (1. välianalyysi): – pembrolitsumabi: 5 kk (0,1–16,5) 9.3.2017 (päivitetty analyysi): – pembrolitsumabi: 9,5 kk (0,1–22,7)
<b>Julkaisut</b>	Bajorin ym. 2017 Bellmunt ym. 2017 Vaughn ym. 2017  ClinicalTrials.gov: NCT02256436, EudraCT: 2014-002009-40	Balar ym. 2016 Balar ym. 2017a ja 2017b Grivas ym. 2017 O'Donnell ym. 2017 Powles ym. 2017 ClinicalTrials.gov: NCT02335424

**BIRC** = sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho (blinded independent central review); **CPS** = Compined positive score (PD-L1 ligandia ilmentävien tuumori- ja immuunisolujen määrä suhteessa tuumorisolujen kokonaismäärään); **ORR** = objektiivinen hoitovaste (objective response rate); **OS** = elossaoloaika; **PD-L1** = programmed death ligand 1; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **RCT** = satunnaistettu kontrolloitu koe; **RECIST 1.1.** = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

<sup>a</sup> Potilaat, joiden ECOG toimintakykyluokka on 2 täytyi täyttää seuraavat kriteerit: hemoglobiini ≥10 g/dL, ei maksametastaaseja ja viimeisestä solunsalpaajahoitoannoksesta ≥90 päivää. <sup>b</sup> perioperatiivinen platinaa sisältävä solunsalpaajahoito sallittiin, jos tauti uusiutui >12 kk kuluttua hoidon lopetuksesta. <sup>c</sup> vähintään yksi seuraavista: ECOG toimintakykyluokka 2, kreatiinipuhdistuma 30–60 ml/min, audiometrinen kuulovaje (aste ≥ 2), perifeerinen neuropatia (aste ≥ 2) tai sydämen vajaatoiminta (NYHA III)

**Lähde:** Euroopan julkinen arviointilautaus (EPAR, EMA 2017)

Kirjallisuushaussa (**liite 1**) ei tunnistettu KN052- ja KN045-tutkimusten lisäksi muita faasin II tai III -tutkimuksia, joiden tuloksia on julkaistu. Sen sijaan kirjallisuushaun ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella tunnistettiin kaksi meneillään olevaa faasin III -tutkimusta (**luku 3.2**). Lisäksi meneillään on kolme faasin II -tutkimusta etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla.

### Keynote-045 -tutkimus (2. tai myöhemmän linjan hoito)

KN045 on faasin III satunnaistettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat saaneet ensilinjassa platinaa sisältävää hoitoa joko etäpesäkkeisen taudin hoidossa, leikkaukseen soveltumattoman paikallisesti edenneen taudin vuoksi tai paikallisesti edenneen, lihakseen tunkeutuneen taudin esiliitännäis- (neoadjuvantti) tai liitännäishoitona (adjuvantti). Lisäksi taudin tuli olla uusiutunut tai edennyt korkeintaan 12 kuukauden kuluessa platinaa sisältävän hoidon päättymisestä. Tutkimus on kuvattu **taulukossa 2**.

Potilaat saivat pembrolitsumabia tai tutkijalääkärin valitsemaa solunsalpaajahoitoa (paklitakseli, dosetakeli tai vinfluniini), kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Pembrolitsumabi-hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Hoitoa voitiin jatkaa enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei edennyt. Pembrolitsumabi-hoidon keston mediaani oli 3,45 kk (6 annosta). Potilaista 52 % sai pembrolitsumabi-hoitoa yli kolmen kuukauden, 36 % yli kuuden kuukauden ja 16 % yli vuoden ajan.

Lopputulokset raportoitiin erikseen koko tutkimusväestölle, sekä potilaille joiden kasvain oli vahvasti PD-L1 positiivinen (CPS<sup>3</sup> ≥ 10 %) ja PD-L1 positiivinen (CPS ≥ 1 %). Tutkimuksen toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat hoitovasteosuus (ORR) arvioituna sekä RECIST 1.1 etä mRECIST 1.1 -kriteerein<sup>4</sup>, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, mRECIST), terveyteen liittyvä elämänlaatu, haittoja kokeneiden potilaiden osuus ja haittojen takia keskeyttäneiden potilaiden osuus. Kasvaimen tila arvioitiin 9 viikon kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, sen jälkeen 6 viikon välein ensimmäisen vuoden ajan ja sitten 12 viikon välein.

KN045-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

### Keynote-052 -tutkimus (1. linjan hoito)

KN052 on yksihaarainen, faasin II monikeskustutkimus. Tutkimuksen tavoite oli arvioida hoitovasteen saavuttamista ja turvallisuutta pembrolitsumabi-hoitoa saavilla potilailla paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman 1. linjan hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät soveltuneet saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. Tutkimus on kuvattu **taulukossa 2** ja tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet **liitteessä 2**.

Pembrolitsumabi-hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemiseen saakka tai siihen asti kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, kuitenkin korkeintaan 24 kuukauden ajan. Hoitoa voitiin jatkaa myös taudin etenemisen jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Hoidon keston mediaani oli 3,4 kuukautta (5 annosta). Potilaista 42,4 % sai pembrolitsumabi-hoitoa yli kolmen kuukauden, 19,5 % yli kuuden kuukauden ja 2,4 % yli vuoden ajan.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli objektiivinen hoitovaste (ORR), jonka arvioi keskitetysti sokkoutettu ja riippumaton arviointikomitea käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Lopputulokset raportoitiin erikseen koko tutkimusväestölle, potilaille joiden kasvain oli PD-L1-positiivinen (CPS ≥ 1 %) ja potilaille, joiden kasvain oli vahvasti PD-L1 positiivinen (CPS ≥ 10 %). Tutkimuksen toissijaisina tavoitteina oli määrittää raja-arvo, jonka perustella kasvain voidaan luokitella vahvasti PD-L1-positiiviseksi, vasteen kesto (RECIST 1.1), OS, PFS (RECIST 1.1), turvallisuus ja siedettävyyttä. Lisäksi hoitovaste (ORR) mitattiin käyttäen mRECIST 1.1 kriteerejä. Kasvaimen tila arvioitiin yhdeksän viikon kuluttua ensimmäisen an-

<sup>3</sup> **CPS** = Compined positive score (PD-L1 ligandia ilmentävien tuumori- ja immuunisolujen määrä suhteessa tuumorisolujen kokonaismäärään)

<sup>4</sup> Syöpätutkimuksissa käytetään yleisesti RECIST 1.1 -kriteereitä, kun arvioidaan vasteen saaneiden potilaiden osuutta kuvantamisella. Syövän immunoterapioissa hoidon vaste saattaa tulla viiveellä tai kuvantamisessa saatetaan havaita niin sanottua pseudoprogrediota. Pseudoprogrediolla tarkoitetaan, että mitattavien kasvainpesäkkeiden koko suurenee väliaikaisesti johtuen immuunisolujen kertymisestä syöpäkasvaimeen. Tämä voidaan ottaa huomioon ja määrittää vaste käyttämällä ns. Modified RECIST kriteerejä.

noksen antamisesta, sen jälkeen kuuden viikon välein ensimmäisen vuoden ajan ja sitten 12 viikon välein.

### 3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevat tutkimukset on kuvattu **taulukossa 3**. Keynote-361 -tutkimuksessa tutkitaan pembrolitsumabia sisältävän hoidon vaikutuksia edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoitona. Sen sijaan meneillään ei näytä olevan faasin III satunnaisesti kliinisiä kokeita, jotka tuottaisivat merkittävää lisänäyttöä pembrolitsumabia sisältävän hoidon tehosta tai turvallisuudesta etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman 2. linjan hoitona.

Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan, useissa pohjoismaissa kerätään tietoja (ns. real world evidence) pembrolitsumabilla hoidetuista potilaista. Lisäksi meneillään on useita faasin II tutkimuksia, joissa pembrolitsumabia tutkitaan esimerkiksi lihakseen invasiivassa tai pinnallisessa uroteelikarsinoomassa.

**Taulukko 3.** Meneillään olevat faasin II ja III tutkimukset, joissa paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat potilaat saavat pembrolitsumabia sisältävää hoitoa.

Tutkimus (NCT-koodi)	Potilaat	n	Tutkimus-haarat	Ensisijainen lopputulos	Aineiston keruu päättyy <sup>a</sup>
<b>Faasi III</b>					
<b>AMBASSADOR</b> (NCT03244384)	Paikallisesti edennyt rakkosyöpä (kasvaa viereiseen kudokseen tai imusolmukkeisiin)	739	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembro</li> <li>havainnointi</li> </ul>	DFS, OS	2/2019
<b>KEYNOTE-361</b> (NCT02853305)	Edennyt tai leikkaukseen soveltumaton tai metastaatinen uroteelikarsinooma. (1L)	990	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembro 200 mg Q3W</li> <li>pembro + sis/karbo + gem → pembro</li> <li>lume + sis/karbo + gem → lume</li> </ul>	PFS, OS	1/2019
<b>Faasi II</b>					
<b>KEYNOTE-143</b> (NCT02351739)	Platinaresistentti metastaatinen uroteelikarsinooma	75	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembro</li> <li>acalabrutinibi + pembro</li> </ul>	ORR	12/2017
(NCT02500121)	Metastaattinen uroteelikarsinooma	200	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembro 200 mg Q3W (ylläpitohoito sytostaattihoidon jälkeen)</li> <li>lume</li> </ul>	PFS	11/2018
(NCT02717156)	Metastaattinen tai uusiutunut uroteelikarsinooma	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembro Q3W + rekombinantti EphB4-HSA fuusio-proteiini kerran viikossa</li> </ul>	Turvallisuus	11/2019t

**DFS** = tautivapaa elossaoloaika (disease free survival); **gem** = gemsitabiini; **karbo** = karboplatiini; **OS** = kokonaiselossaoloaika (overall survival); **pembro** = pembrolitsumabi; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival); **sis** = sisplatiini; **QW3** = kolmen viikon välein.

<sup>a</sup> ensisijaisen tulomuuttujan osalta.

### 3.3 Pembrolitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto KN045- ja KN052-tutkimusten tuloksista on raportoitu **taulukossa 4**. Tulokset ovat kasvaimen PD-L1-pitoisuuden mukaan valikoimattomasta väestöstä (ITT-populaatio). Tulokset kasvaimen PD-L1-pitoisuuden mukaisissa potilasryhmissä on raportoitu **luvussa 3.4**.

**Taulukko 4.** *Keynote-045- ja Keynote-052 -tutkimusten keskeiset tulokset. Tutkimuksista on raportoitu päivitettyjen analyysien tulokset (KN045: 18.1.2017 ja KN052: 9.3.2017).*

	Keynote-045 (≥2. linjan hoito)		Keynote-052 (1. linjan hoito)
	Pembrolitsumabi (n = 270)	Solunsalpaajahoito (n = 272)	Pembrolitsumabi (n = 370)
<b>OS mediaani</b> , kk (95 % LV)	10,3 (8,0–12,3)	7,4 (6,3–8,1)	11,0 (10,0–13,6)
HR (95 % LV)	0,70 (0,57–0,86)		
Elossaolo-osuus, 6 kk (95 % LV)	63,9 (57,9–69,4)	56,9 (50,6–62,8)	67,4 (62,3–72,0)
Elossaolo-osuus, 12 kk (95 % LV)	44,4 (38,4–50,3)	30,2 (24,6–36,0)	NR
<b>PFS mediaani</b> , kk (95 % LV)	2,1 (2,0–2,2)	3,3 (2,4–3,5)	2,3 (2,1–3,4)
HR (95 % LV)	0,96 (0,79–1,16)		
PFS-osuus, 6 kk, % (95 % LV)	28,8 (23,5–34,3)	28,4 (22,8–34,2)	33,8 (29,0–38,7)
PFS-osuus, 12 kk, % (95 % LV)	17,6 (13,2–22,6)	7,9 (4,8–12,0)	21,8 (17,4–26,6)
<b>Hoitovaste (ORR)</b> , %	21,1	11,0	29,2
Täydellinen vaste (CR), %	7,8	2,9	7,3
Osittainen vaste (PR), %	13,3	8,1	21,9
Stabiili tauti (SD), %	17,4	33,8	18,1
Progressiivinen tauti, PD	48,5	33,1	41,9
Aika vasteeseen mediaani, kk (vaihteluväli)	2,1 (1,4–6,3) <sup>a</sup>	2,1 (1,7–4,9) <sup>a</sup>	2,5 (1,1)
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu <sup>a</sup> (1,6+ - 15,6+)	4,3 (1,4+, 15,4+) <sup>a</sup>	Ei saavutettu (1,4+ - 19,6+)

HR = hasardisuhde; LV = luottamusväli; OS = elossaoloaika; NR = ei raportoitu

<sup>a</sup> Välianalyysin ajankohtana (7.9.2016)

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR, EMA 2017)

Toisen tai myöhemmän linjan hoidossa pembrolitsumabin vaikutuksia on tutkittu satunnaisesti asetelmassa solunsalpaajahoitoon verrattuna KN045-tutkimuksessa. Ensilinjan hoitoa käsittelevässä KN052-tutkimuksessa sen sijaan ei ole vertailuryhmää, joten tutkimuksen perusteella tiedetään vain se mitä pembrolitsumabi-hoitoa saaneelle tutkimuskohortille tapahtui. Tutkimuksen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä pembrolitsumabin vaikutuksista elossaoloaikaan, vasteeseen ja elämänlaatuun vaihtoehtoisin hoitoihin verrattuna. Sen takia KN052-tutkimuksen tuloksia on verrattu historialliseen aineistoon:

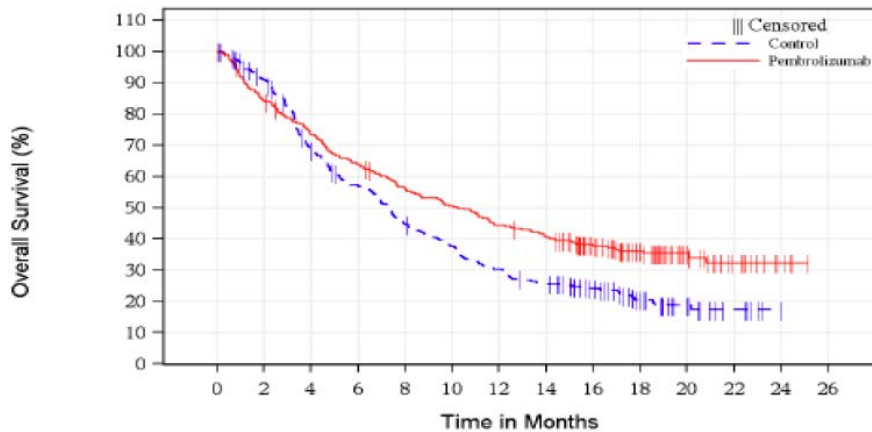
- EORTC 30986 -tutkimuksen tuloksiin, joka on satunnaistettu faasin III monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan edennyttä uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita, jotka eivät olleet aiempaa solunsalpaajahoitoa ja jotka eivät soveltuneet sisplatiinia sisältävään hoitoon. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) tai metotreksaattia, karboplatiinia ja vinblastiinia, sisältävää (M-CAVI) hoitoa. (De Santis 2012).
- myyntiluvan haltijan tekemän kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysiin tuloksiin, jotka on julkaistu osana Euroopan lääkeviraston julkista arviointiraporttia (EPAR s.96–97, EMA 2017). Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tunnistaa ne tutkimukset, jossa arvioidaan minkä tahansa 1. linjan lääkehoidon vaikutusta metastaattista uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon. Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin 18 julkaisua, joista ainoastaan yksi oli faasin III -tutkimus. Tutkimusten tuloksissa oli merkittävää heterogeenisyyttä ja osa tutkimuksista oli heikkolaatuisia.

Vertailu on raportoitu Euroopan lääkeviraston (EMA) julkisessa arviointiraportissa (EPAR, EMA 2017). Tällaiseen vertailuun liittyy oleellisia rajoitteita, joita on käsitelty pohdinnassa (**luku 3.6**).

### 3.3.1 Kokonaiselossaoloaika

#### ≥2. linjan hoito

KN045-tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 2,9 kuukautta pidempi pembrolitsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna solunsalpaajahoitoa saaneeseen ryhmään (10,3 kk. vs. 7,4 kk, hasardisuhde (95 % LV) = 0,73 (0,59–0,91)). **Kuviossa 2** on raportoitu KN045-tutkimuksen elossaolokäyrät. Pembrolitsumabi-hoitohaaran potilaista on elossa 44 % ja solunsalpaajahoitohaaran potilaista 30 % vuoden kuluttua satunnaistamisesta. Tulos koskee PD-L1-pitoisuuden mukaan valikoimatonta potilasjoukkoa (koko tutkimusväestö).



#### Number of subject at risk

Control	272	231	171	139	109	91	73	61	46	26	15	6	1	0
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	132	116	106	79	52	27	12	4	0

**Kuvio 2.** Potilaiden elossaoloaika (OS, overall survival). Keynote-045 -tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset (18.1.2017). (EPAR, EMA 2017)

Tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat jatkohoidot (kolmannen ja myöhemmän linjan hoidot) voivat vaikuttaa elossaoloaikaan. KN045-tutkimuksen välianalyysin ajankohtana (7.9.2016) 25,2 % pembrolitsumabi-hoitohaaran potilaista ja 33,5 % kontrolliryhmän potilaista oli saanut jatkohoidon. Pembrolitsumabi-hoitohaaran potilasta 0,7 % oli saanut jatkohoidona immunoterapiaa. Vastaavasti immunoterapiaa oli saanut 12,9 % kontrolliryhmän potilaista. (Bellmunt ym. 2017)

#### 1. linjan hoito

KN052-tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 11,0 kuukautta.

Historiallisessa aineistossa 18 tutkimuksen yhdistetty tulos oli 9,8 kuukautta (95 % LV: 8,4–11,6). 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).

Osana tieteellistä neuvontaa EMA pyysi myyntiluvan haltijaa keräämään KN052-tutkimuksessa tiedot taudin etenemisen jälkeen potilaille annettavista 2. linjan hoidoista ja vasteista näihin hoitoihin. Potilaista 24 % (n = 88) sai systeemisen hoidon 2. linjassa. Suurin osa potilaista sai karboplatiinia ja gemsitabiinia sisältävän yhdistelmähoidon (n = 55). Myyntiluvan haltija ei ole kerännyt tai raportoinut 2. linjan hoitojen hoitotuloksia. (EPAR, EMA 2017)

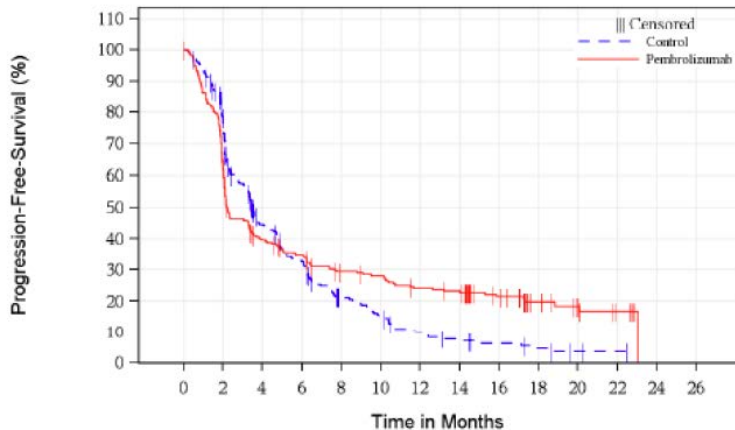
### 3.3.2 Elosaoloaika ennen taudin etenemistä

Elosaoloajalla ennen taudin etenemistä tarkoitetaan aikaa tutkimuksen alusta taudin etenemiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä). Taudin etenemisellä tarkoitetaan, että mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on suurentunut kaksikymmentä prosenttia tai enemmän verrattuna pienimpään mitattuun summaan tai on ilmaantunut yksikin uusi pesäke (RECIST 1.1 -kriteerit, Eisenhauer ym. 2009).

PFS ei ole optimaalinen tulosuuttuja PD-1/PD-L1 estäjien arvioitiin. Tämä siksi, että näiden hoitojen alkuvaiheessa on havaittu kasvaimen ohimenevää kasvua tai pieniä uusia leesioita ensimmäisten kuukausien aikana, minkä jälkeen kasvain voi alkaa pienentyä.

## ≥2. linjan hoito

KN045-tutkimuksessa ei havaittu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) pembrolitsumabi-hoitoa ja solunsalpaajahoidoa saaneiden potilaiden välillä (**taulukko 4**). **Kuvion 3** PFS-käyristä kuitenkin nähdään, että noin kolmannes potilaista saa pembrolitsumabi-hoidosta pitkäaikaisen hyödyn.



### Number of subject at risk

Control	272	192	98	70	40	28	17	11	8	5	2	1	0	0
Pembrolizumab	270	173	101	86	68	64	54	51	32	17	11	5	0	0

**Kuvio 3.** Potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, progression free survival). Keynote-045 -tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset (18.1.2017). (EPAR, EMA 2017)

## 1. linjan hoito

KN052-tutkimuksessa PFS-mediaani oli 2,3 kuukautta. Kuten KN045-tutkimuksessa myös KN052-tutkimuksessa osa potilaista saavutti pitkäkestoisen vasteen.

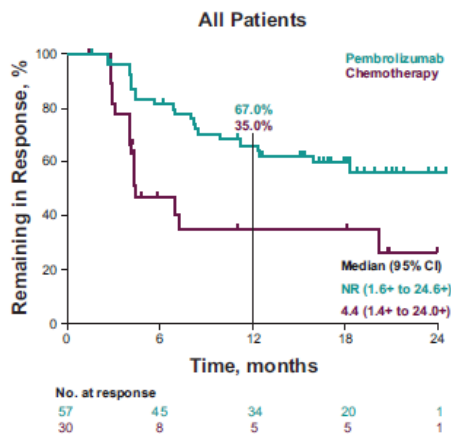
EORTC 30986 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli 5,8 kuukautta CG-hoitoa saaneilla potilailla ja 4,2 kuukautta M-CAVI-hoitoa saaneilla potilailla (de Santis ym. 2012).

### 3.3.3 Hoitovaste

## ≥2. linjan hoito

KN045-tutkimuksessa noin yksi viidestä pembrolitsumabi-hoitoa saaneesta potilaasta saavutti hoitovasteen (ORR) (**taulukko 4**). Vastaavasti noin joka kymmenes solunsalpaajahoidon saaneista potilaista saavutti hoitovasteen. Niillä pembrolitsumabia saaneilla potilailla, jotka saivat hoitovasteen, vasteen kesto vaikuttaa pidemmältä kuin niillä potilailla, jotka saivat hoitovasteen solunsalpaajahoidossa (**kuvio 4**). Tilastollista vertailua ja johtopäätöksiä kuitenkin rajoittaa vähäinen potilasmäärä.





**Kuvio 4.** Vasteen kesto. Keynote-045 -tutkimuksen päivitetyn analyysin tulokset (18.1.2017). (de Wit 2017)

## 1. linjan hoito

KN052-tutkimuksessa 29 % potilaista saavutti hoitovasteen.

Historiallisessa aineistossa 18 tutkimuksen yhdistetty ORR-osuus oli 36% (95% LV: 30–42%). EORTC 30986 -tutkimuksen ORR-osuus oli 41,2% CG-hoitoa saaneilla potilailla ja 30,3% M-CAVI-hoitoa saaneilla potilailla (de Santis ym. 2012).

### 3.3.4 Elämänlaatu

KN045- ja KN052-tutkimuksissa elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 module) -mittarilla. Lopputuloksena käytettiin keskimääräistä muutosta lähtötilanteesta ja aikaa elämänlaadun heikkenemiseen (TTD, time to deterioration). TTD:llä tarkoitetaan ajankohtaa, jolloin mittauksen tulos on huonontunut  $\geq 10$  pistettä lähtötilanteesta. Potilaat vastasivat elämänlaatukselyyn hoitajakson 1, 2, 3 ja 4 alussa (eli lähtötilanteessa, viikolla 3, 6, ja 9) ja sen jälkeen joka toinen hoitajakso (eli 6 viikon välein). Lisäksi KN045-tutkimuksessa käytettiin EQ-5D -mittaria.

## $\geq 2$ . linja

Pembrolitsumabi-hoitoaaran potilaiden elämänlaadussa ei tapahtunut muutosta 9 ja 15 viikon seurannassa lähtötilanteeseen verrattuna. Vastaavasti solunsalpaajahoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu heikkeni. Sekä EORTC QLQ-C30 että EQ-5D -mittarin tulokset olivat samansuuntaiset. EORTC QLQ-C30 mittaustiedot olivat käytettävissä kuitenkin vain 68 % (n = 157) pembrolitsumabi-hoitoaaran potilaista ja 56 % (n = 118) solunsalpaajahoitoaaran potilaista viikolla 15.

## 1. linjan hoito

Kolmannes potilaista (31 %) raportoi  $\geq 10$  pisteen parannukseen EORTC QLQ-C30 -mittarilla mitatussa elämänlaadussa viikolla 9 verrattuna lähtötilanteeseen. Potilaista 42 %:lla elämänlaadussa ei tapahtunut muutosta. Viikon 9 jälkeen mittarin täyttäneiden potilaiden osuus romahti, kun potilaat keskeyttivät tutkimuksen johtuen taudin etenemisestä, lääkärin päätöksestä, haittavaikutuksista tai kuolemasta.

## 3.4 Alaryhmäanalyysit

### PD-L1 -pitoisuuden mukaiset alaryhmät

## 2. linja

KN045-tutkimuksen perusteella (**taulukko 5**) pembrolitsumabi-hoidon vaikutus (hasardisuhde, HR) elossaoloaikaan on tilastollisessa mielessä samansuuntainen PD-L1-pitoisuuden mukaisissa ryhmissä.

Kuitenkin on viitteitä siitä, että suhteellinen vaikutus elossaoloaikaan ja hoitovasteeseen voi olla parempi PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  1%) kuin potilailla joiden kasvain on PD-L1 -negatiivinen (CPS < 1%). Näistä viitteistä huolimatta tulokset eivät mahdollista päätelmää, että teho olisi yksiselitteisesti erilainen PD-L1-pitoisuudesta riippuen. Näin ollen ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoidon kohdentamista PD-L1 -pitoisuuden mukaan. Lisäksi PD-L1 -testaus ei todennäköisesti ole riittävän tarkka menetelmä potilasvalinnan avuksi, koska PD-L1-ilmentymä voi kasvaimessa olla heterogeeninen.

**Taulukko 5.** *Keynote-045 -tutkimuksesta raportoituja primaarianalyysin (CPS  $\geq$  1% ja CPS  $\geq$  10%) ja alaryhmäanalyysin (CPS < 1%) tuloksia. Päivitetyn analyysin tulokset (9.3.2017).*

		Pembrolitsumabi	Solunsalpaajahoido	
<b>Elossaoloaika (OS), kk</b>	N	Mediaani (95 % LV)	Mediaani (95 % LV)	HR (95 % LV)
koko tutkimusväestö	542	10,3 (8,0–12,3)	7,4 (6,3–8,1)	0,70 (0,57–0,86)
PD-L1 -pitoisuus < 1 %	298	9,6 (6,9–11,6)	7,5 (6,6–9,7)	0,89 (0,66–1,20)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 1%	230	11,3 (7,7–16,0)	6,9 (4,7–8,8)	0,59 (0,42–0,83)
PD-L1 - pitoisuus $\geq$ 10 %	164	8,0 (5,0–12,3)	5,2 (4,0–7,4)	0,57 (0,38–0,86)
<b>Hoitovaste (ORR), %</b>	N	% (95 % LV)	% (95 % LV)	Riskiero (95 % LV)
koko tutkimusväestö	542	21,1 (16,4–26,5)	11,0 (7,6–15,4)	10,0 (3,9–16,2)
PD-L1 -pitoisuus < 1 %	298	17,9 (12,1–24,9)	13,6 (8,5–20,2)	3,9 (-4,5–12,3)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 1%	230	22,7 (15,3–31,7)	8,3 (4,1–14,8)	15,6 (6,5–25,7)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 10 %	164	20,3 (11,8–31,2)	6,7 (2,5–13,9)	17,2 (6,8–29,4)

CPS = Compined positive score (PD-L1 ligandia ilmentävien tuumori- ja immuunisolujen määrä suhteessa tuumorisolujen kokonaismäärään)

Lähde: Euroopan julkinen arviointilautaus (EPAR, EMA 2017)

## 1. linja

KN052-tutkimuksen tulokset PD-L1 -tason mukaisissa kohorteissa on raportoitu **taulukossa 6**. Tutkimuksen perusteella näyttää siltä, että potilaista, joiden kasvain on vahvasti PD-L1 -positiivinen (CPS  $\geq$  10 %), suurempi osa saavuttaa hoitovasteen (ORR) verrattuna koko tutkimusväestöön. Tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan tiedetä, onko PD-L1 -ilmentyminen hoidon vaikutuksen suuruuteen vai uroteelikarsinooman ennusteeseen vaikuttava tekijä.

**Taulukko 6.** *Keynote-052 -tutkimuksesta raportoituja primaarianalyysin (CPS  $\geq$  1% ja CPS  $\geq$  10%) ja alaryhmäanalyysin (CPS < 1% ja CPS 1–10%) tuloksia.*

	N	Keynote-052
<b>Elossaoloaika (OS), mediaani, kk (95 % LV)<sup>a</sup></b>		
koko tutkimusväestö	370	10,9 (9,7–ei saavutettu)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 1%	282	11,6 (10,1–ei saavutettu)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 10 % <sup>b</sup>	80	Ei saavutettu (8,4–ei saavutettu)
<b>Objektiivinen hoitovaste, % (95 % LV)<sup>c</sup></b>		
koko tutkimusväestö	370	29,2 (24,6–34,1)
PD-L1 -pitoisuus < 1 % <sup>b</sup>	79	16,5 (9,1–26,5)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 1%	282	32,6 (27,2–38,4)
PD-L1 -pitoisuus 1–10%	172	23,3 (17,2–30,3)
PD-L1 -pitoisuus $\geq$ 10 % <sup>b,d</sup>	110	47,3 (37,7–57,0)

<sup>a</sup> Välianalyysin tulokset (1.9.2016); <sup>b</sup> Raja-arvo (CPS  $\geq$  10 %) määriteltiin ensimmäisen sadan potilaan aineistosta (training set). Tässä joukossa 30 potilaan CPS oli  $\geq$  10 %. Seuraavan 270 potilaan aineistosta (validation set) CPS oli  $\geq$  10 % yhteensä 80 potilaalla; <sup>c</sup> Päivitetyn analyysin tulokset (9.3.2017); <sup>d</sup> Validaatio setin (n = 80) tulos on ORR (95 % LV) = 51 (40–63) (O'Donnell ym. 2017).

Lähde: Euroopan julkinen arviointilautaus (EPAR, EMA 2017)

## Muut alaryhmäanalyysit

KN045-tutkimuksen perusteella pembrolitsumabi-hoidon vaikutus (hasardisuhde, HR) elosaoloaikaan on samansuuntainen kaikissa raportoiduissa alaryhmissä<sup>5</sup>.

Koska KN052-tutkimuksessa, ei ole vertailevaa tutkimushaaraa, ei tutkimuksen perusteella voida tehdä johtopäätöksiä pembrolitsumabi-hoidon tehoon vaikuttavista tekijöistä.

## 3.5 Turvallisuus

Pembrolitsumabin yleisimmät haittavaikutukset ovat kutina, väsymys, pahoinvointi ja ripuli. Useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta on myös raportoitu immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia, kuten pneumoniittia, maksatulehdusta, hypertyreoosia tai hypotyreoosia. Useimmat immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset häviävät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai pembrolitsumabi-hoidon lopettamisen jälkeen.

Solunsalpaajahoitoon verrattuna pembrolitsumabin haittavaikutusprofiili on suotuisa. KN045-tutkimuksessa pembrolitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin esimerkiksi vähemmän lääkkitykseen liittyviä vakavia haittoja (10 % vs. 22 %) sekä hoidon keskeyttämiseen johtaneita, lääkkitykseen liittyviä haittoja (**taulukko 7**).

KN045-tutkimuksessa 39,1 % pembrolitsumabi-hoitohaaran potilaista ja 40,8 % solunsalpaajahoitohaaran potilaista koki vakavan haitan (**taulukko 7**). Pembrolitsumabia saaneilla potilailla yleisimmät vakavat haitat ( $\geq 1$  % potilaista) olivat virtsatieinfektio (4,5 %), keuhkokuume (3,4 %), anemia (2,6 %), pneumoniitti (2,3 %), verivirtsaisuus (1,9 %), kuume (1,9 %), akuutti munuaisten vajaatoiminta (1,5 %), urosepsis (1,5 %), koliitti (1,5 %), kuivuminen (1,1 %), ripuli (1,1 %) ja hengenahdistus (1,1 %). Pneumoniittia lukuunottamatta pembrolitsumabia saaneilla potilailla raportoitiin saman verran tai vähemmän vakavia haittoja kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla yleisin vakava haitta oli kuumeinen neutropenia (5,9 %). (EPAR, EMA 2017)

---

<sup>5</sup> ikä, sukupuoli, ECOG -toimintakykyluokka, tupakointi, kasvaimen histologia, primaarituumorin sijainti, metastaasien sijainti, hemoglobiini pitoisuus, riskipisteiden lukumäärä, edellisestä solunsalpaajahoidosta kulunut aika, aiempi hoito.

**Taulukko 7.** Yhteenveto Keynote-045 -tutkimuksessa raportoituista haitoista.

	Pembrolitsumabi (n = 266)	Solunsalpaajahoito (n = 255)
<b>Haittavaikutus (drug emergent adverse event), % potilaista</b>		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	93,2	98,0
Vähintään yksi haitta (aste 3–5)	52,3	62,7
Vakava haitta	39,1	40,8
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta	8,3	12,5
Hoidon keskeytykseen johtanut vakava haitta	5,6	4,7
Kuolemaan johtanut haitta	4,9	3,1
<b>Lääkitykseen liittyvä haittavaikutus (drug related adverse event), % potilaista</b>		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	60,9	90,2
Vähintään yksi haitta (aste 3–5)	15,0	49,4
Vähintään yksi vakava haitta	10,2	22,4
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta	5,6	11,0
Hoidon keskeytykseen johtanut vakava haitta	3,4	3,9
Kuolemaan johtanut haitta	1,6	1,6
<b>Asteen ≥ 3 haittavaikutus (drug emergent adverse event), % potilaista (ilmaantuvuus ≥ 5 %)</b>		
Anemia	8,3	12,2
Neutropenia	0	14,5
Neutrofiilien lukumäärän väheneminen <sup>a</sup>	0,4	12,5
Väsytys	3,8	5,9
Kuumeinen neutropenia	0	7,5
Voimattomuus	0,8	5,1
Valkosolujen lukumäärän väheneminen <sup>a</sup>	0,4	5,5

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

Vakava haittavaikutus: lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

<sup>a</sup> Fimean tiedossa ei ole tarkempaa määritelmää neutrofiilien tai valkosolujen lukumäärän vähenemiselle.

**Lähde:** Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR, taulukko 46, s. 105 ja taulukko 50, s. 111, EMA 2017)

### 3.6 Lisänäytön kerääminen

Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan terveydenhuollon rekistereihin tulisi kerätä kattavasti tietoa, jonka avulla voidaan arvioida muun muassa toteutettujen hoitotoimenpiteiden vaikuttavuutta, niiden aiheuttamia haittoja, kokonaisresurssien käyttöä ja kustannuksia. Yleisesti syövän hoitojen seurannassa on keskeistä kirjata tiedot muun muassa aiemmista hoidoista, tupakointihistoriasta, histologiasta, taudin etenemisestä ja sen määrittämiseen käytetyistä menetelmistä. Lisäksi vaikuttavuuden mittarina voitaisiin hoitovasteen ohella kerätä tietoja myös potilaan kokemasta elämänlaadusta.

Myyntiluvan haltija myös korostaa, että tiedon kerääminen vaatii resursseja. Sen takia tiedon hyödyntämistarkoitus tulisi olla etukäteen määritelty ja huolellisesti suunniteltu.

Fimean näkemyksen mukaan kerättyjä seurantatietoja voidaan hyödyntää moneen tarkoitukseen, esimerkiksi:

- potilaiden hoidon yhdenvertaisen toteutumisen seuranta kansallisella tasolla ja päätösten tai suositusten toimeenpanon monitorointi
- hoidon kohdentumisen, toteutumisen, lopputulosten ja kustannusten seuranta sekä päätöksen/suosituksen mahdollinen uudelleen arviointi
- hallitun käyttöön oton sopimuksiin mahdollisesti liittyvien tiedontuottamisvelvoitteiden täyttämisen.

Tällä hetkellä mikään taho ei järjestelmällisesti kerää lisänäyttöä uusien sairaalalääkkeiden käytöstä. Toistaiseksi ei myöskään ole linjattu, mikä taho lisänäytön keräämiseen voisi velvoittaa tai miten kerättyä lisänäyttöä rutiininomaisesti hyödynnettäisiin esimerkiksi päätösten ja suositusten uudelleen arvioinnissa.

### 3.7 Pohdinta

Pembrolitsumabille on myönnetty myyntilupa sellaisten potilaiden hoitoon, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon (1. linja) tai aikaisemman platinaa sisältäneen hoidon jälkeen (≥2. linja). Näistä kahdesta indikaatiosta pembrolitsumabin hoidollinen arvo on vakuuttavammin osoitettu 2. tai myöhemmän linjan hoidossa.

#### 1. linjan hoito

Pembrolitsumabin käyttöaihe 1. linjassa perustuu yhteen faasin II -tutkimukseen (KN052), jossa ei ole vertailevaa tutkimushaaraa ja jonka seuranta on vielä keskeneräinen. Tutkimuksen perusteella tiedetään, että noin joka neljäs potilas saa vasteen pembrolitsumabihoidolle, ja vasteet voivat olla pitkäkestoisia. Tutkimukseen osallistuneista potilaista puolet oli kuollut 11 kuukauden kuluttua tutkimuksen aloituksesta (OS mediaani).

KN052-tutkimuksen tulokset eivät juuri eroa historiallisena kontrollina käytetyn meta-analyysin tuloksista (EPAR, EMA 2017) tai faasin III -tutkimuksen tuloksista, joissa on arvioitu kahden karboplatiinia sisältävän hoidon (CG ja M-CAVI) tehoa ja turvallisuutta (De Santis ym. 2012). Vertailu historialliseen kontrolliin ei kuitenkaan ole validi tapa mitata hoidon vaikutuksen suuruutta. Vertailemalla pembrolitsumabi-hoidon tuloksia historialliseen dataan, voidaan korkeintaan arvioida ovatko pembrolitsumabi-hoidon lopputulokset (esim. hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus) dramaattisesti erilaisia verrattuna aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa raportoituihin tuloksiin. EMA:n ohjeistuksen mukaan kyseistä lähestymistapaa voidaan käyttää vain harvoissa tilanteissa, joissa taudin kulku on hyvin ennustettavissa ja hoidon vaikutus hyvin dramaattinen (EMA 2012). Pembrolitsumabin myyntilupaa tässä käyttöaiheessa on kuitenkin perusteltu kokonaisnäytöllä ja turvallisuusnäkökulmilla (EPAR, EMA 2017).

Lisäksi on syytä, huomioida että viisi EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP) jäsentä<sup>6</sup> on jättänyt eriävän mielipiteen CHMP:n myyntilupaa 1. linjassa puoltavasta kannanotosta (EPAR s.144, EMA 2017). Heidän mukaansa pembrolitsumabin turvallisuusprofiili on todennäköisesti suotuisa hoitovaihtoehtoihin verrattuna, mutta tehoon liittyä huomattavaa epävarmuutta.

<sup>6</sup> CHMP:ssä on puheenjohtajan lisäksi jäsen ja varajäsen kaikista EU jäsenmaista sekä Islannista ja Norjasta. Sen lisäksi komiteassa on enintään viisi erikseen nimettyä asiantuntijajäsentä. Yhteensä enintään 35 jäsentä äänestää.

Meneillään oleva faasin III Keynote-361 -tutkimus tuottaa lisänäyttöä pembrolitsumabi-hoidon tehosta ja turvallisuudesta etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman 1. linjan hoidossa solunsalpaajahoitoon verrattuna. Keynote-361 -tutkimuksen aineiston keruun odotetaan päättyvän ensisijaisten tulosmuuttujien (OS ja PFS) osalta tammikuussa 2019. Uusien lääkkeiden käytöstä linjaavien tahojen harkittavaksi jää, onko aiheellista odottaa tämän tutkimuksen tuottamaa lisänäyttöä. Tutkimus tulee vähentämään pembrolitsumabi-hoidon tehoon liittyvää epävarmuutta 1. linjan hoidossa.

## ≥2. linja

KN045 -tutkimuksessa pembrolitsumabi-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaika (OS) sekä parantavan vaste-osuutta (ORR) solunsalpaajahoitoon verrattuna PD-L1 -tason mukaan valikoimattomassa tutkimusväestössä. Tutkimuksen perusteella ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoidon kohdentamista PD-L1 -pitoisuuden mukaan. Myös pembrolitsumabi-hoidon elämänlaatuvaikutukset näyttävät suotuisilta solunsalpaajahoitoon verrattuna. PFS-tulokset sen sijaan ovat samansuuntaiset KN045-tutkimuksen molemmissa ryhmissä, mutta PFS ei ole optimaalinen tulosmuuttuja immuno-onkologisten hoitojen arvioitiin.

KN045-tutkimuksessa haittoja raportoitiin vähemmän pembrolitsumabi-hoitoa kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset ovat yleisiä pembrolitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla. Immuunijärjestelmään liittyvistä haitoista etenkin pneumoniittia raportoitiin enemmän pembrolitsumabi-hoitoa kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla.

KN045-tutkimukseen ei Fimean arvion mukaan liity merkittäviä harhan lähteitä, lukuunottamatta elämänlaatuun liittyviä tuloksia. Se, että potilaat ja tutkimushenkilökunta tiesivät mitä lääkettä potilaalle annostellaan, voi vaikuttaa potilaiden raportointien tulosmuuttujien (kuten terveyteen liittyvä elämänlaatu) ja haittavaikutusten raportointiin.

Pembrolitsumabi-hoidon vaikutuksista potilailla, joiden toimintakyky on alentunut, tiedetään vähän. KN045-tutkimuksessa oli mukana vain muutama potilas, joiden ECOG-toimintakyky-luokka oli 2. Lisäksi tutkimuksesta pois suljettiin muun muassa potilaat, jotka olivat saaneet kaksi tai useampia aiempia hoitolinjoja metastaattiseen tautiin. Huomionarvoista on myös, että 27 % seulotuista potilaista ei täyttänyt tutkimuksen kelpoisuuskrityteereitä. Suurin osa (80 %) näistä potilaista, suljettiin pois tutkimuksesta johtuen huonoista ennustekijöistä.

KN045-tutkimuksen tulosten perusteella näyttää siltä, että pieni osa potilaista saa pembrolitsumabi-hoidosta pitkäkestoisen hyödyn, ja heillä myös hoidon kesto on pidempi. Tutkimuksesta julkaistujen alaryhmäanalyysien perusteella ei kuitenkaan voida tunnistaa sellaisia potilaiden tai taudin ominaispiirteitä, joiden avulla hoitoa voitaisiin riittäväällä varmuudella kohdentaa siitä todennäköisesti eniten hyötyville potilaille. Myöskään hoidon optimaalista kestoa ei voida arvioida tutkimuksen perusteella.

# 4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan budjettivaikutus-analyysiin. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa pembrolitsumabi-hoidon budjettivaikutuksen arviointiin on kuvattu lyhyesti **kappaleessa 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan toimittamaan analyysin sekä lisäanalyysit on raportoitu **kappaleessa 4.3**.

## 4.1 Pembrolitsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinnat

Vertailtavien lääkehoitojen hinnat on esitetty **taulukossa 8**. Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 76,7 kg ja ihon pinta-ala 1,9 m<sup>2</sup>. Se vastaa keskipainoa, jota oli käytetty Ruotsissa tehdyssä uroteelikarsinooman hoitoa käsittelevässä kustannusvaikutus-analyyssissä (TLV 2017).<sup>7</sup>

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallissa on huomioitu myös palliatiivisen hoidon kustannukset 1 746 € kuukaudessa.

**Taulukko 8.** Lääkkeiden hinnat ja potilaskohtaiset lääkekustannukset. Hinnat ovat verottomia tukkumyynthintoja. Hoitojakson pituus on 21 päivää.

Hoito	mg / pakkaus	Hinta (€/pakkaus)	Annos/hoitojakso	Lääkekustannus (€/hoitojakso)	Lääkekustannukset (€/kk)
pembrolitsumabi	100 mg	3 566,00	200 mg	7 132	10 330
<b>CG-hoito</b>					
• karboplatiini	450 mg	19,50	450 mg/m <sup>2</sup>	37	54
• gemsitabiini	2 000 mg	33,33	2 x 1 000 mg/m <sup>2</sup>	63	92
vinfluniini	50 mg 250 mg	235,00 1175,00	320 mg/m <sup>2</sup>	3 055 <sup>a</sup>	4 425
<b>taksaani</b>					
• dosetakseli	160 mg	59,00	75 mg/m <sup>2</sup>	53	76
<b>taksaani</b>					
• paklitakseli	300 mg	25,32	175 mg/m <sup>2</sup>	28 <sup>a, b</sup>	41

<sup>a</sup> Vinfluniinin lääkekustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävää osuutta lääkeainetta ei voida hyödyntää. Se tarkoittaa, että esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan 608 mg vinfluniinia (3 x 50 mg + 2 x 250 mg). CG-hoidon ja taksaanien kustannus on laskettu tarkalleen tarvittavan annoksen mukaan lääkeaineen hinnan ollessa marginaalinen vinfluniiniin ja pembrolitsumabiin verrattuna.

<sup>b</sup> Myyntiluvan haltija on budjettivaikutusanalyyssissään olettanut paklitakselin annokseksi 4 x 80 mg/m<sup>2</sup> 28 päivän hoitojakson aikana (Vaughn ym. 2002). KN045-tutkimuksessa (Bellmunt ym. 2017) annos on 175 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusarvio

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion pembrolitsumabin budjettivaikutuksesta paikallisesti edenneen tai metastoittaneen uroteelikarsinooman hoidossa. Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali sisälsi raportin, jossa kuvataan budjettivaikutusanalyyssin menetelmä ja tulokset sekä budjettivaikutusanalyyssissä käytetyn mallin Excel-tiedostona.

Myyntiluvan haltijan käyttämä lähestymistapa pembrolitsumabi-hoidon budjettivaikutuksen arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 9**. Mallin avulla voidaan arvioida immuno-onkologiseen (IO-hoito) soveltuvien potilaiden lukumäärä, kustannukset nykyhoidon (ei IO-hoitoja), kustannukset, kun IO-hoidot ovat käytössä sekä IO-hoitojen käyttöönoton budjettivaikutukset.

<sup>7</sup> Myyntiluvan haltija on laskenut lääkekustannukset potilaalle, jonka paino on 70 kg ja ihon pinta-ala 1,8 m<sup>2</sup>. Vastaavasti rakko- ja virtsatiesyöpien vallitsevuuden sukupuolijakaumalla painotettu suomalaisten miesten ja naisten keskipaino on 81,9 kg (Suomen Syöpärekisteri 2017, Finriski 2012). Tämän perusteella ihon pinta-ala arvio on 2,0 m<sup>2</sup>

**Taulukko 9.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan toimittamasta budjettivaikutusmallista.

<b>Tavoite</b>	Arvioida pembrolitsumabi-hoidon käyttöönoton budjettivaikutuksia potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma. <sup>a</sup>
<b>Näkökulma</b>	Terveystieteiden maksaja
<b>Aikahorisontti</b>	2018 - 2022
<b>Potilaat</b>	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, – joille sisplatiinia sisältävä hoito ei sovellu (1. linjan hoito) – jotka ovat aiemmin käyttäneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa (≥2. linjan hoito)
<b>Hoitovaihtoehtodot</b>	<u>1. linja (sisplatiini hoitoon soveltuvat)</u> – gemsitabiini + sisplatiini (GemCis)  <u>1. linja (sisplatiini-hoitoon soveltumattomat)</u> – karboplatiini + gemsitabiini (CG) – palliatiivinen hoito – IO-hoito (pembrolitsumabi)  <u>2. linja</u> – dosetakseli – vinfluniini – palliatiivinen hoito – IO-hoito (pembrolitsumabi)
<b>Analyysiin mukaan otetut kustannukset</b>	lääkekustannukset annostelukustannukset seurantakustannukset haittojen hoidon kustannukset
<b>Analyysistä poissuljetut kustannukset</b>	Uroteelikarsinooman hoitoon liittyvät suorat kustannukset kuten sairaalahoidon kustannukset tai matkakulut. Epäsuorat kustannukset kuten tuottavuuden menetykset.

<sup>a</sup> Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallissa raportointiin tulokset kahdesta skenaariosta. Skenaario 1: IO-hoidoista käyttöön otetaan pembrolitsumabi, atezolitsumabi ja nivolumabi. Skenaario 2: IO-hoidoista käyttöön otetaan vain pembrolitsumabi. Tässä raportissa tarkastellaan vain skenaariota 2.

### Hoidon kohderyhmän koko

Myyntiluvan haltijan arvio hoidettavien etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden lukumäärästä perustuu Suomen syöpärekisterin tietoihin ja asiantuntija arvioon (**kuvio 5**). Vuonna 2014 rakkosyövän ilmaantuvuus oli 1 231. Näistä potilaista budjettivaikutusanalyysissä on huomioitu potilaat

- joilla on etäpesäkkeinen tauti diagnoosihetkellä (n = 62)
- joiden lihakseen tunkeutunut rakkosyöpä etenee metastaattiseksi taudiksi 12 kuukauden kuluessa eikä sovellu leikkaukseen (n = 21)

Ilmaantuvuuden vuosittaiseksi kasvuksi on arvioitu 1,82 % perustuen Suomen syöpärekisterin tietoihin.

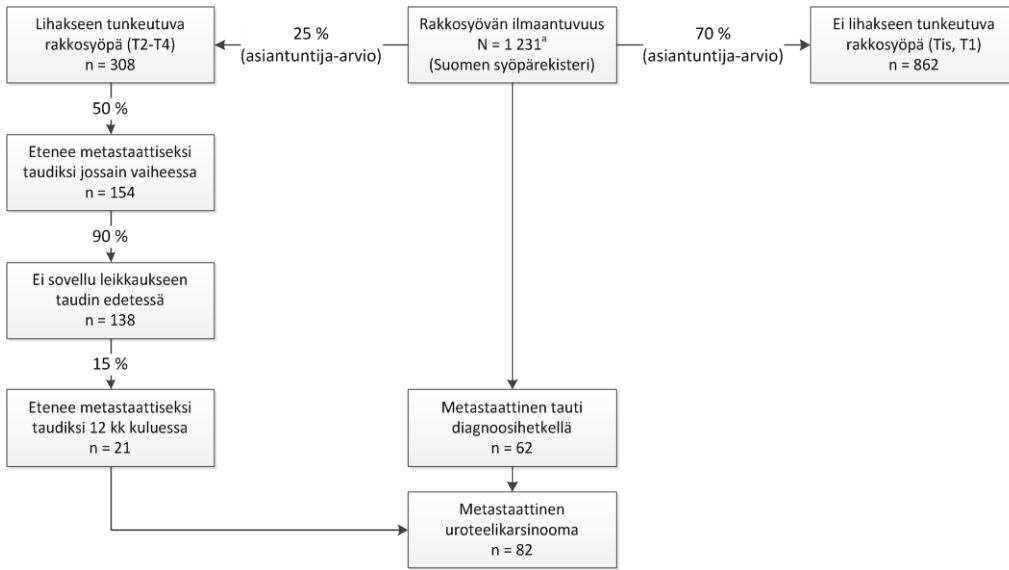
Myyntiluvan haltija on arviossaan (**kuvio 6**) oletanut, että puolet ensilinjan hoitoa saavista potilaista soveltuu saamaan sisplatiinia sisältävän hoidon. Noin neljännos potilaista ei sovellu saamaan solunsalpaajahoidoa vaan saa palliatiivisen hoidon, ja noin neljäsosalle annetaan CG-hoito tai IO-hoito.

Eri hoitovaihtoehtojen markkinaosuudet on kuvattu **kuviossa 6** (vuodelle 2018). Oletukset markkinaosuuksista perustuvat seuraaviin asiantuntija-arvioihin:

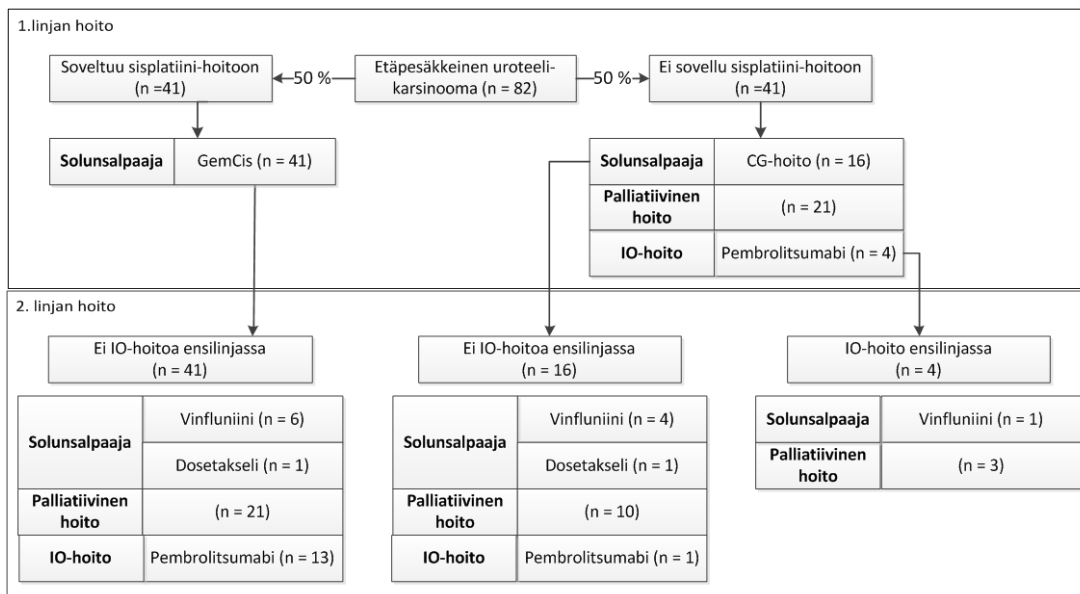
- **1. linjassa** 50 % potilaista ei sovellu sisplatiini-hoitoon. Näistä potilaista 10 % saa IO-hoidon, ja puolet ohjataan palliatiiviseen hoitoon (vuosi 2018). Käyttö lisääntyy 1 % -yksikköä vuodessa (2019–2022). IO-hoitoja käytetään solunsalpaajahoidon (CG) sijaan. IO-hoitosten markkinoille tulo ei vaikuta palliatiivista hoitoa saavien potilaiden lukumäärään.
- **2. linjassa** 33 % potilaista, jotka saivat sisplatiinia sisältäneen hoidon (GemCis) ensilinjassa, saavat IO-hoidon (vuonna 2018). Käyttö lisääntyy 2 %-yksikköä vuodessa



(2019–2022). Vastaavasti 10 % potilaista, jotka eivät sovellu sislplatiini-hoitoon ja saivat solunsalaapajahoidon ensilinjassa (CG), saavat IO-hoidon (vuonna 2018). Käyttö lisääntyy 1,5 %-yksikköä vuodessa. Immuno-onkologisia hoitoja käyteään ensisijaisesti vinfluniiniin sijaan.



**Kuvio 5.** Myyntiluvan haltijan lähestymistapa etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden lukumäärän arviointiin (Fimean uudelleen piirtämä kuva).



**Kuvio 6.** Myyntiluvan haltijan toimittama arvio 1. ja 2. linjan hoitojen toteutumisesta potilailla, jotka sairastavat etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa. Arvio tilanteesta vuonna 2018 (Fimean uudelleen piirtämä kuva).

## Voimavarojen käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltija on budjettivaikutusanalyysissään huomionnut lääke-, annostelu- ja seurantakustannukset sekä haittojen hoidon kustannukset.

Lääkekustannukset on laskettu tukkumyyntihinnoin (**kts. taulukko 8**). Mahdollisia sairaalalle myönnettäviä alennuksia ei ole huomioitu. Lisäksi lääkekustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävä osuus injektiopullosta voidaan hyödyntää. Solunsalpaajahoidojen kustannukset on laskettu potilaalle, jonka pinta-ala on 1,8 m<sup>2</sup> (paino 70 kg). Pinta-alan estimaatti perustuu asiantuntijan arvioon.

Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt hoidon kestot on raportoitu **taulukossa 10**. Pembrolitsumabi-hoidojen kestona myyntiluvan haltija on käyttänyt keskimääräistä aikaa lääkkeellä (mean exposure to drug) KN045 ja KN052-tutkimuksissa.

**Taulukko 10.** Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt hoidon kestot.

Lääkehoito	Kesto (kk)	Kesto (hoitajakso) <sup>a</sup>	Lähde
<b>Pembrolitsumabi</b> – 1. linjan hoito – 2. linjan hoito	█ <sup>b</sup>	5 8	█ <sup>b</sup>
<b>GemCis</b>	4,1 (potilaista 15 % jatkaa hoitoa vielä 3 kk)	6	asiantuntija-arvio
<b>CG-hoito</b>	3,2 (mediaani) (potilaista 10 % jatkaa hoitoa vielä 1,5 kk)	3	De Santis ym. 2012 (asiantuntija-arvio)
<b>Vinfluniini</b>	2,2 (mediaani)	3	Bellmunt ym. 2009
<b>Dosetakseli</b>	2,1 (mediaani)	3	Petrylak ym. 2016
<b>Paklitakseli</b>	2,8 (mediaani)	3	Vaughn ym. 2002
<b>Palliativinen hoito</b>	2,0	-	Asiantuntija-arvio

<sup>a</sup> Myyntiluvan haltija on arvioinut budjettivaikutuksen käyttämällä hoidon kestona aloitettujen hoitajaksojen lukumäärää.

<sup>b</sup> Myyntiluvan haltijan pyynnöstä salassa pidettävä tieto

Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt annostelukustannukset on kuvattu **taulukossa 11**. Pembrolitsumabin, vinfluniinin, dosetakselin ja paklitakselin annostelu vastaa valmisteyhteenvettoa, GemCis ja CG-hoidojen annostelu perustuu asiantuntija-arvioon.

**Taulukko 11.** Annostelukustannukset.

Hoito	Annostelu	Hinta (€/annostelu)	Kustannukset (€/hoitajakso)
<b>Pembrolitsumabi</b>	30 min i.v. annostelu joka 3. viikko	491	491
<b>GemCis</b>	päivä 1: syöpäosastopäivä + päivä 2: 30 min i.v. annostelu  Jakson pituus 3 viikkoa	743 491	1 234
<b>CG-hoito</b>	päivä 1: 3,5 h i.v. annostelu + 30 min i.v. annostelu päivä 2: 30 min i.v. annostelu  Jakson pituus 3 viikkoa.	566 + 491 491	1 548
<b>Vinfluniini</b>	20 min i.v. annostelu joka 3. viikko	491	491
<b>Dosetakseli</b>	60 min i.v. annostelu joka 3. viikko	504	504
<b>Paklitakseli</b>	3,5 h i.v. annostelu joka 3. viikko	566	566

<sup>a</sup> Eri pituisten i.v. infusioiden kustannukset on johdettu Soinin ja kumppaneiden (2013) artikkelista, jossa arvioitiin lääkekohtaisia annostelukustannuksia nivelreuman biologisille lääkkeille (keskimääräinen kustannus 30 minuutin abatasepti infusiolle oli 455,60 € (vuoden 2011 hinnoin)). Syöpäosastopäivän hinta perustuu Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin palveluhinnastoon (HUS 2017).

Seurantakustannuksissa on huomioitu laboratorio- ja kuvantamistutkimukset. IO-hoidojen seurantakustannuksiksi on oletettu 360,40 euroa ensimmäisessä hoitajaksoissa ja 190,30 euroa seuraavissa hoitajaksoissa. Solunsalpaajahoidojen seurantakustannuksiksi on oletettu 235,30 euroa ensimmäisessä hoitajaksoissa ja 94,50 euroa seuraavissa hoitajaksoissa.

Haittojen hoidon potilaskohtaiset kustannukset on laskettu kertomalla asteen 3–5 haittojen ilmaantuvuus haitan hoidon kustannuksella.

### Budjettivaikutusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltija on budjettivaikutusanalyysissään verrannut skenaariota, jossa IO-hoidot ovat käytössä, skenaarioon, jossa IO-hoidot eivät ole käytössä.

Myyntiluvan haltija on arvioinut, että 4–6 potilasta vuodessa voisi saada IO-hoitoa 1. linjan hoidossa ja 15–21 potilasta vuodessa 2. linjan hoidossa. Näiden potilaiden hoitamisesta aiheutuu noin 1,11–1,53 miljoonan euron lisäkustannukset vuodessa. Pembrolitsumabin oletetaan korvaavan CG-hoitoa 1. linjassa ja pääosin vinfluniini-hoitoa 2. linjassa.

**Taulukko 12.** Pembrolitsumabi-hoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä ja pembrolitsumabi-hoidon budjettivaikutus.

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>1. linja</b>					
IO-hoitoa saaneet potilaat	4	5	5	6	6
Budjettivaikutus (milj. €)	0,16	0,18	0,20	0,22	0,24
<b>2. linja</b>					
IO-hoitoa saaneet potilaat	15	17	18	19	21
Budjettivaikutus (milj. €)	0,95	1,04	1,12	1,21	1,29
<b>1. ja 2. linja</b>					
Budjettivaikutus (milj. €)	1,11	1,22	1,32	1,43	1,53

## 4.3 Fimean kommentit ja arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusmalli on yksityiskohtaisesti kuvattu ja perusteltu. Lisäksi malli oli sisäisesti johdonmukainen. Fimean seuraavassa esittämät kommentit ja lisäanalyysit liittyvät hoidon keston arviointiin, pembrolitsumabin hintaan ja hoidettavien potilaiden lukumäärään. Lisäksi arvioitiin miten hyvin mallissa käytettyjen muuttujien (hoidettujen potilaiden lukumäärä, resurssien käyttö, yksikkökustannukset) arvot vastaavat todellisuutta sekä miten muutokset mallin muuttujien arvoissa vaikuttavat budjettivaikutusanalyysin tuloksiin.

### 4.3.1 Fimean kommentit

#### Potilaan paino

Myyntiluvan haltija on laskenut lääkekustannukset potilaalle, jonka paino on 70 kg ja ihon pinta-ala 1,8 m<sup>2</sup>. Tämä voi olla aliarvio uroteelikarsinooma sairastavan potilaan keskimääräisestä painosta ja pinta-alasta: Suomalaisten miesten keskipaino on 85,5 kg ja naisten 70,4 kg (Finriski 2012). Esimerkiksi Ruotsissa tehdyssä uroteelikarsinooman hoitoa käsittelevässä kustannusvaikuttavuusanalyysissä potilaiden keskipainona oli käytetty 77,6 kg (TLV 2017).

#### Lääkehävikki

Myyntiluvan haltija on laskenut lääkekustannukset olettaen, että ylijäävä osuus injektio-putlosta voidaan hyödyntää. Oletus ei vaikuta pembrolitsumabi-hoidon kustannuksiin, koska sen annos on vakio (200 mg). Lähestymistapa sen sijaan voi aliarvioida vinfluniini-hoidon kustannuksia. Muiden solunsalpaajahoidojen kohdalla vaikutus kustannuksiin on marginaalinen.

#### Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan analyysissä käyttämä hoidon kesto on keskimääräinen aika lääkkeellä (mean exposure to drug) KN052 ja KN045-tutkimuksissa. Näitä keskiarvo tuloksia ei ole julkaistu ja myyntiluvan haltija on pyytänyt ne salassa pidettäväksi (**taulukko 10**). KN052 ja KN045-tutkimuksista on julkisesti saatavilla **taulukossa 13** raportoidut tiedot.

Osa potilaista sai edelleen pembrolitsumabi-hoitoa tutkimuksista raportoitujen analyysien ajankohtana. Tästä syystä myyntiluvan haltijan analyysissään käyttämä hoidon kesto voi aliarvioida hoidon todellisen keston keskiarvon.

**Taulukko 13.** Yhteenveto lääkealtistuksesta Keynote-045- ja Keynote-052 -tutkimuksissa.

	Keynote-045 ja Keynote-052 (n = 636)	Keynote-045	Keynote-052
<b>Aika lääkkeellä<sup>a</sup></b>			
Keskiarvo	5,68	NR	NR
Mediaani	3,42	3,45	3,40
<b>Annostelujen lukumäärä<sup>a</sup></b>			
Keskiarvo	8,81	NR	NR
Mediaani	5,50	6	5
<b>Hoitoa saavien osuus<sup>b</sup>, %</b>			
≥3 kk	NR	52,2	42,4
≥6 kk	NR	35,7	19,5
≥12 kk	NR	16	2,4

<sup>a</sup> päivitettyjen analyysien tulokset (KN045: 18.1.2017 ja KN052: 9.3.2017)

<sup>b</sup> välianalyysin tulos

NR = ei raportoitu

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto EPAR, s. 104–105 (EMA 2017)

### Haittavaikutuksen hoidot kustannukset

Myyntiluvan haltija on analyysissään huomionut ainoastaan lääkitykseen liittyvien asteen 3–5 haittojen kustannukset. Analyysissä olisi perustellusti voinut huomioida myös kaikki asteen 3–5 haitat tai vakavat haitat riippumatta siitä, liittyvätkö ne lääkitykseen vai eivät (kts. **taulukko 7**). Tällöin haittojen ilmaantuvuus ja potilaskohtaiset kustannukset olisivat olleet jonkin verran suuremmat.

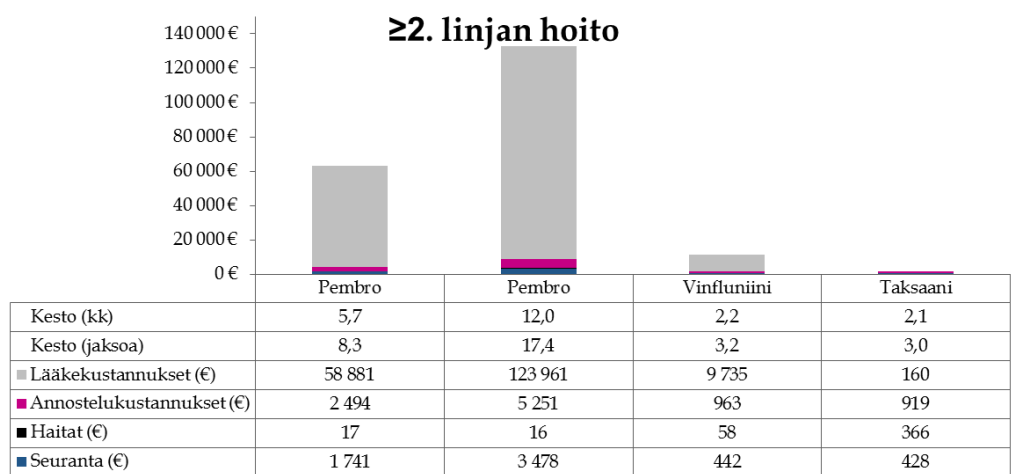
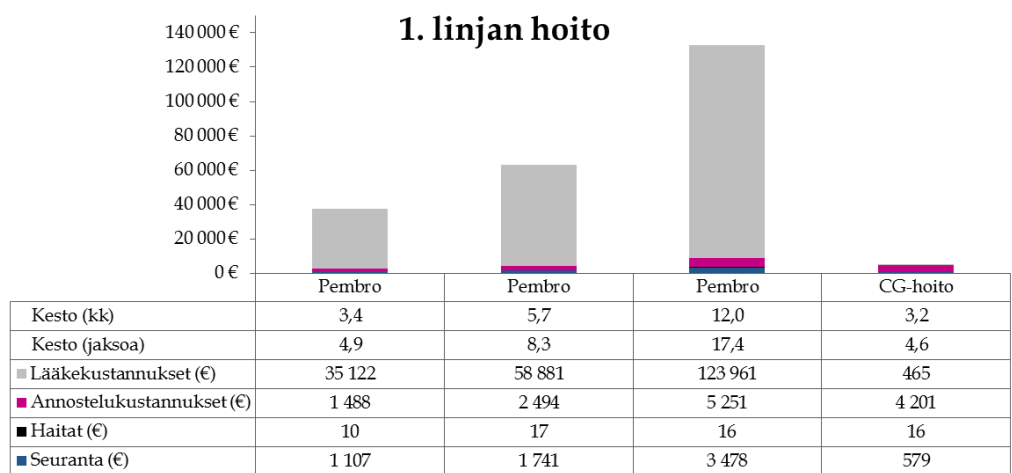
Haittojen hoidon kustannukset ovat kuitenkin pienet suhteessa IO-hoittojen kokonaiskustannuksiin<sup>8</sup>. Sen takia mahdolliset muutokset haittojen hoidon kustannuksissa eivät merkittävästi muuttaisi budjettivaikutusanalyysin lopputuloksia tai johtopäätöksiä. On kuitenkin syytä todeta, että pembrolitsumabi-hoidon haittaprofiili vaikuttaa suotuisalta solunsalpaajahoittoon verrattuna. Sen takia haittojen hoidon kustannusten oletetaan olevan pienemmät pembrolitsumabia saaneilla potilailla kuin solunsalpaajahoidossa.

#### 4.3.2 Fimean arvio potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista

Vertailtavien hoitojen kustannukset on esitetty **kuviossa 7**. Mahdollisia alennuksia tai annosmuutoksia ei ole huomioitu. Kustannukset on laskettu lääkkeen listahinnoin.

- **1. linjan hoito:** Pembrolitsumabi-hoito maksaa noin 38 000–63 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 3,4–5,7 kuukautta (4,9–8,3 hoitajaksoa). Lisäkustannus 3,2 kuukautta kestävään CG-hoittoon verrattuna on 32 000–58 000 euroa.
- **2. linjan hoito:** 5,7–12,0 kuukauden (8,3–17,4 hoitajakson) pembrolitsumabi-hoito maksaa 63 000–133 000 euroa potilasta kohden. Lisäkustannus 2,2 kuukautta kestävään vinfluniini-hoittoon on noin 52 000–122 000 euroa. Vastaavasti lisäkustannus 2,1 kuukautta kestävään taksaani-hoittoon verrattuna on noin 61 000–131 000 euroa.

<sup>8</sup> Vakavasta haitasta seuraavat hoitokustannukset voivat olla huomattavat (esim. myyntiluvan haltija on arvioinut asteen 3 -5 pneumoniitin hoidon maksavan noin 4 300 euroa). Koska pieni osuus potilaista kokee vakavan haitan (esim. pneumoniitin ilmaantuvuus oli 2,3 % Keynote-045 -tutkimuksessa), vaikutus keskimääräisiin kokonaiskustannuksiin on kuitenkin pieni.



**Kuvio 7.** Eripituisten hoito-ohjelmien kustannukset. Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoito potilailla, joille sisplatiinia sisältävä hoito ei sovellu (1. linja) tai jotka ovat saaneet platinaa sisältävän hoidon (≥2. linja).

Pembrolitsumabi-hoidon kustannukset on laskettu 3,4 ja 5,7 kuukautta kestäville hoidoille. Ne ovat pembrolitsumabi-hoidon keston mediaani ja keskiarvo KN045 ja KN052-tutkimuksissa (taulukko 13). Pembrolitsumabi-hoidon kustannukset on laskettu myös 12 kuukautta kestäville hoidoille, koska osa potilaista voi käyttää pembrolitsumabi-hoitoa huomattavan pitkään.

CG-, vinfluniini- ja taksaani-hoidon (dosetakseli) kustannukset on arvioitu potilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,9 m<sup>2</sup>.

Infuusoiden 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. Myyntiluvan haltijan lähestymistavasta poiketen kaikille hoidoille on käytetty samaa annostelukustannusta.

Haittojen ja seurannan kustannukset perustuvat myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysiin tietoihin.

## Sairaala-alennusten vaikutus potilaskohtaiseen kustannukseen

Hoidon keston lisäksi pembrolitsumabi-hoidon kustannuksiin voivat vaikuttaa sairaaloille mahdollisesti myönnettävät alennukset. Näiden vaikutusta pembrolitsumabi-hoidon potilas-kohtaisiin kustannuksiin on havainnollistettu **kuviossa 8**. Fimean tiedossa ei ole mahdollisten alennusten suuruutta.

	0 %	32 303	64 606	96 909	129 212	172 283
Alennus	10 %	29 204	58 408	87 612	116 816	155 755
	20 %	26 105	52 210	78 315	104 420	139 227
	30 %	23 006	46 012	69 018	92 024	122 698
	40 %	19 907	39 814	59 721	79 628	106 170
	50 %	16 808	33 616	50 424	67 232	89 642
	60 %	13 709	27 418	41 127	54 836	73 114
		3	6	9	12	16
		Kesto (kk)				

**Kuvio 8.** Pembrolitsumabi-hoidon keston ja mahdollisten alennusten vaikutus kustannuksiin (€/potilas). Laskelmissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset.

### 4.3.3 Fimean arvio hoidon kohderyhmän koosta

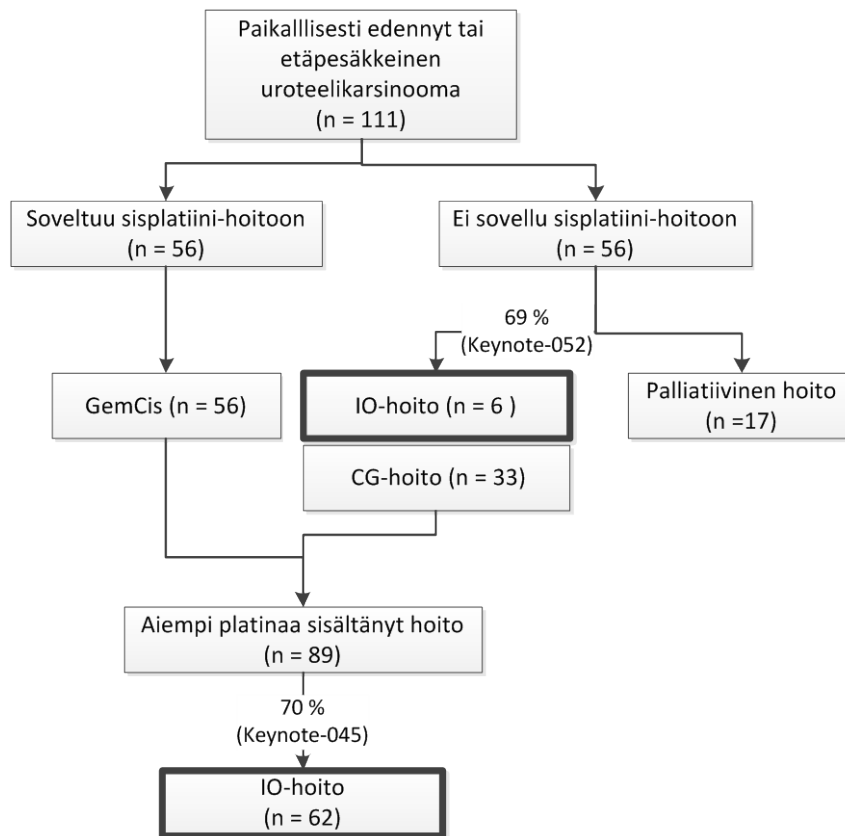
Hoidon kohderyhmän koon ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Myyntiluvan haltija on arvioinut, että immuno-onkologisia hoitoja voisi saada 4–6 potilasta 1. linjan hoidossa ja 15–21 potilasta 2. linjan hoidossa vuosittain. Fimean näkemyksen mukaan immuno-onkologista hoitoa voisi saada noin 5–10 potilasta vuosittain 1. linjan hoidossa ja 50–70 potilasta 2. linjan hoidossa

Ero myyntiluvan haltijan (**kuvio 5**) ja Fimean arviossa (**kuvio 9**) johtuu seuraavista:

- Fimea on olettanut Suomessa hoidettavan noin 110 etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavaa potilasta vuodessa<sup>9</sup>. Myyntiluvan haltijan oletus on 82 potilasta.
- Fimea on olettanut, että potilaista, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon (1. linja) tai jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältäneen hoidon (2. linja), noin 30 % saa palliatiivisen hoidon. Oletus perustuu KN045 ja KN052-tutkimuksiin: KN052-tutkimuksessa (1. linja) hoidettiin 69 % seulotuista potilaista (Balar ym. 2017). Vastavaasti KN045-tutkimuksessa (≥2. linja) hoidettiin 70 % seulotuista potilaista (Bellmunt ym. 2017). Myyntiluvan haltija on olettanut, että 50 % näistä potilaista saa palliatiivisen hoidon.
- Lisäksi Fimea on olettanut, että IO-hoidot korvaavat täysin vinfluniinin ja taksaanien käyttöä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältäneen hoidon. Myyntiluvan haltija on olettanut, että IO-hoidot korvaavat näiden lääkkeiden käyttöä vain osittain.

Myös Fimen näkemyksen mukaan hoidon kohderyhmän koon arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta ja etenkin toisessa linjassa hoitoa saavien potilaiden lukumäärä voi olla Fimean arviota pienempi. Toisen linjan hoitoa saavien potilaiden lukumäärää voidaan arvoida myös esimerkiksi vinfluniinin tukkumyynnin perusteella. Vuonna 2016 vinfluniinin tukkumyynnin arvo oli 218 000 euroa (IMS Health). Se voisi vastata noin 22 potilaan hoitoa (10 000 €/potilas). Lisäksi, kliinisen asiantuntijan mukaan, pieni osa potilaista saisi toisessa hoitolinjassa uudestaan platinaa sisältävän hoidon (jos riittävä hoitovaste 1. linjassa) tai taksaanin.

<sup>9</sup>Rakko- ja virtsateiden syövän ilmaanuvuus oli 1 270 tapausta vuonna 2015. Uusista tapauksista noin 5 % on metastasoinut (n = 64) ja noin 25 % tunkeutuu lihakseen (n = 318) totemishetkellä. Lihakseen tunkeutuvan rakkosyövän ensisijainen hoito on kystektomia, joka tehdään suurimmalle osalle potilaista. Tälle populaatiolle harkitaan immuno-onkologista hoitoa, jos tauti etenee. Potilailla, joille on tehty kystektomia taudin on raportoitu etenevän noin 15 % potilaista toimenpidettä seuraavan vuoden aikana (Stein ym. 2001).



**Kuvio 9.** Fimean lähestymistapa hoidettavien potilaiden lukumäärän arviointiin.

#### 4.3.4 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimean arvio mukaan

- **1. linjan hoito:** Mikäli 5–10 potilasta vuodessa saisi pembrolitsumabi-hoitoa CG-hoidon sijaan, tästä aiheutuisi vuositasolla noin 0,16–0,32 miljoonan euron lisäkustannus (lisäkustannus 32 000 euroa CG-hoitoon verrattuna). Pembrolitsumabi-hoidon kestoksi on oletettu 3,4 kk ja CG-hoidon kestoksi 3,2 kuukautta.
- **2. linjan hoito:** Mikäli 50–70 potilasta vuodessa saisi pembrolitsumabi-hoitoa vinfluniini-hoidon sijaan tästä aiheutuisi vuositasolla noin 2,6–3,6 miljoonan euron lisäkustannus (lisäkustannus 52 000 €/potilas vinfluniini-hoitoon verrattuna). Taksaanihoitoon verrattuna lisäkustannus on jonkin verran suurempi (61 000 €/potilas). Pembrolitsumabi-hoidon kestoksi on oletettu 5,7 kuukautta ja vinfluniini-hoidon kestoksi 2,2 kuukautta.

Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon on myönnetty myyntilupa pembrolitsumabin lisäksi kahdelle muulle PD1/PDL1-estäjälle atetsolitsumabille ja nivolumabille. Ensilinjan hoidossa pembrolitsumabin kanssa markkinaosuudesta kilpailee atetsolitsumabi ja 2. linjan hoidossa atetsolitsumabi ja nivolumabi.

#### 4.4 Pohdinta

Pembrolitsumabi-hoito maksaa noin 38 000–63 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 3,4–5,7 kuukautta. Fimean arvioiden mukaan vuosittain 5–10 potilasta voisi saada immuno-onkologista hoitoa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman 1. linjan hoitona ja 50–70 potilasta  $\geq 2$ . linjan hoitona.

Pembrolitsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat suuret verrattuna hoidon odotettuun lisähyötyyn erityisesti paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman 1. linjan hoidossa. Mikäli pembrolitsumabi käytetään tässä käyttöaiheessa, olisi perusteltua, että käytön ehdoksi asetetaan merkittävä hinnanalennus ainakin 1. linjan hoidossa. Sellaisten sopi-

musten hallinnointi, joihin liittyy käyttöaihekohtainen alennus tai joiden sisältö vaihtelee hoitettavien potilaiden ominaisuuksien perusteella, voi kuitenkin olla hankalaa.

Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden listahinnoin eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia tai ehdotettuja sopimuksia.

Monissa maissa on käytössä erilaisia sopimusmenettelyjä, joilla pyritään parantamaan uusien kalliiden lääkkeiden saatavuutta (Ferrario ja Kanavos 2013). Usein sopimukset perustuvat hinnan alennukseen, mutta niissä voi olla myös hoidon lopputuloksiin perustuvia komponentteja. Sopimus voi perustua esimerkiksi palautusmenettelyyn, käyttökattoon tai yksinkertaiseen alennusmenettelyyn. Fimean tiedossa ei ole, onko myyntiluvan haltija ehdottanut sairaaloille hallitun käyttöönoton sopimusta. Asian havainnollistamiseksi, alla on kuvattu mahdollisia esimerkkejä siitä, mitä erilaiset sopimukset voisivat käytännössä tarkoittaa.

- **Palautusmenettely:** Maksu palautetaan niiden potilaiden osalta, jotka eivät saavuta sovittua tavoitetta. Tässä tapauksessa hoidon tavoitteeksi voisi määrittellä esimerkiksi, että potilas on saavuttanut täydellisen tai osittaisen vasteen tai tauti on stabiili tietyn ajan kuluttua hoidon aloituksesta. KN045 -tutkimuksessa näitä potilaita oli noin 40 % ja KN052 -tutkimuksessa noin 50 %. Palautusmenettelyn osalta tulee kuitenkin huomioida, että vasteen saaneilla potilailla hoidon kesto voi olla huomattavasti pidempi kuin tutkimuksissa raportoitu hoidon keston mediaani tai keskiarvo. Lisäksi tulee sopia ainakin siitä, onko potilaiden, jotka eivät saavuta sovittua tavoitetta määrättyssä ajassa, mahdollista jatkaa hoitoa.
- **Käyttökatto:** Merkittävä hinnan alennus sen jälkeen, kun määrätty hoidon kesto, esimerkiksi 6 kuukautta, on ylittynyt. Tällaisella sopimuksella voidaan hallita hoidon kustannuksiin liittyvää epävarmuutta.
- **Yksinkertainen alennusmenettely:** Yksinkertaiset taloudelliset sopimukset ovat usein tarkoituksenmukainen sopimusmenettely. Niiden hallinnointi ja toteuttaminen on periaatteessa yksinkertaista, eikä se vaadi ylimääräistä työtä hoito- tai apteekkihenkilökunnalta. Riittävän alennuksen arviointi on kuitenkin vaikeaa ilman kustannusvaikuttavuusanalyysiä ja näkemystä maksuhalukkuuden kynnyksarvosta. Lisäksi kustannusvaikuttavuus on erilainen eri käyttöaiheissa, minkä takia alennuksen suuruus voisi myös perustellusti olla erilainen eri käyttöaiheissa.

On kuitenkin huomioitava, että pembrolitsumabi on jo käytössä muissa käyttöaiheissa, ja on todennäköistä, että sairaalat ostavat sitä listahintaa alemmalla hinnalla. Fimean tiedossa ei ole sairaaloille mahdollisesti ehdotettujen sopimusten sisältöä.



Bajorin DF, De Wit R, Vaughn DJ, ym. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *JCO* 2017;35 (15-suppl):4501.

Balar A, Bellmunt J., O'Donnell P, ym. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Annals of Oncology* 2016;27:LBA32\_PR.

Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, ym. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study population. *J. Clin Oncol.* 2017a;35:284.

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.* 2017;18(11):1483–92.

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, ym. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.

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.

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; 10;30(2):191–9.

De Wit R, Vaughn D, Fradet Y. LBA37\_PR - Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3... *Annals of Oncology* 2017;28 (suppl\_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ym. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (13.12.2012). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf)

European Medicines Agency (EMA). Keytruda-H\_C\_2830-II-0023-G: EPAR – Assessment Report Variation. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500236601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf) Julkaistu 12.10.2017.

Ferrario A ja Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMI-Net, Brussels, Belgium 2013. <http://eprints.lse.ac.uk/50513/>

Grivas P, Plimack E, Balar A, ym. 857P Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC): Outcomes from KEYNOTE-052 in senior patients (pts) with poor performance status. *Annals of Oncology* 2017;28 (suppl\_5):mdx371.011.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL\\_RAPO3\\_2014\\_web.pdf?sequence=1](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1)

O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, ym. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2017;35:4502.

Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, ym. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1500–9.

Powles T, Bellmunt J, Castellano D, ym.. Pembrolizumab produces clinically meaningful responses as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from subgroup analyses of KEYNOTE-052. *Eur Urol Suppl* 2017;16(3):e285.

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.

Soini EJ, Leussu M, Hallinen T. Administration costs of intravenous biologic drugs for rheumatoid arthritis. Springerplus. 2013;2:531.

Suomen syöpärekisteri, <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilistot/>, haettu 9.11.2017

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, ym. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001;19(3):666–75.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Opdivo (nivolumab). [https://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2017/bes170905\\_halsoekonomisk\\_bedomning\\_opdivo\\_urothelial\\_cancer.pdf](https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2017/bes170905_halsoekonomisk_bedomning_opdivo_urothelial_cancer.pdf)

Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi (Tecentriq®) [päivitetty 29.09.2017]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf)

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 11.12.2017]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi (Keytruda®) [päivitetty 12.10.2017]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

Valmisteyhteenveto, vinfluniini (Javlor®) [päivitetty 30.7.2014].  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000983/WC500039604.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf)

Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase I | Trial of Weekly Paclitaxel in Patients With Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2002;20(4):937–40.

Vaughn D, Bellmunt J, De Wit R, ym. Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-045 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2017 35:6\_suppl, 282.

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, Lebre T, Comperat EM, ym. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol. 2017;71(3):462–475.

# LIITTEET

---

## LIITE 1. Kirjallisuushaku

**Kirjallisuushaun tavoite:** tunnistaa tutkimukset, joissa pembrolitsumabin tehoa tai turvallisuutta on tutkittu uroteelikarsinooman hoidossa.

### Mukaanottokriteerit:

- 1) Pembrolitsumabi monoterapia
- 2) Mikä tahansa vertailuhoito. Myös yksiaaraiset tutkimukset otetaan mukaan katsaukseen.
- 3) Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoito
- 4) Tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etene- mistä (PFS), vasteisuus, haitat tai elämänlaatu
- 5) faasin II tai III tutkimus

### Poissulkukriteerit:

- 1) Pembrolitsumabia sisältävä yhdistelmähoito
- 2) Faasin I -tutkimus

**Tietokannat:** Haku tehtiin 6.9.2017 PubMed, Scopus ja Cochrane Central Register of Controlled Trials -tietokannoista.

### Hakulausekkeet:

**PubMed:** All Fields(metastat\* OR relaps\* OR recurren\*) AND (((cancer OR carcinoma) AND (urotheli\* OR "Urinary Tract Epithelium")) OR "bladder cancer" OR "Transitional Cell") AND ("Phase 2" OR "Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase III") AND (pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab)

**Scopus:** ( TITLE-ABS-KEY (( metastat\* OR relaps\* OR recurren\* ) AND (cancer OR carcinoma ) AND ( urotheli\* OR "Urinary Tract Epithelium" OR "bladder cancer" )) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "Phase 2" OR "Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase III" ) AND "clinical trials" )) AND TITLE-ABS-KEY (pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"MEDI" ) )

**Cochrane Central Register of Controlled Trials:** All Fields(metastat\* OR relaps\* OR recurren\*) AND (((cancer OR carcinoma) AND (urotheli\* OR "Urinary Tract Epithelium")) OR "bladder cancer" OR "Transitional Cell") AND ("Phase 2" OR "Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase III") AND (pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab) (limited to Controlled Trials)

**Tutkimusten valinta:** kaksi itsenäistä arvioijaa (PR ja AH) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomiotavat tutkimukset. Erimielisyydet ratkaistiin keskustelun konsensusena.

### Kirjallisuushaun tulokset:

Tietokantahaussa tunnistetuista viitteistä (PubMed: n = 9, Scopus: n = 45 ja Cochrane: n = 15) hylättiin suurin osa abstraktin ja otsikon lukemisen perusteella. Taulukossa luetellut artikkelit luettiin kokonaisuudessaan.

Viite	Päätös (kommentti)
Alva A, ym. KEYNOTE-361: randomized phase III study of pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial carcinoma. Journal for immunotherapy of cancer.Conference: 31st annual meeting and associated programs of the society for immunotherapy of cancer, SITC 2016.United states.Conference start: 20161109.Conference end: 20161113 2016;4.	Hylätty (meneillään oleva tutkimus)
Balar A, ym.. PR Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. Annals of oncology.Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016.Denmark.Conference start: 20161007.Conference end: 20161011 2016;2	Hyväksytty (KEYNOTE-052)
Bellmunt J, ym. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015-26.	Hyväksytty (KEYNOTE-045)
Bellmunt J, ym. KEYNOTE-045: Randomized phase 3 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated metastatic urothelial cancer. Journal of clinical oncology 2015;33.	Hyväksytty (KEYNOTE-045)
Kamat AM, ym. KEYNOTE-057: phase II study of pembrolizumab in patients with Bacillus Calmette Guerin (BCG)-unresponsive, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Journal for immunotherapy of cancer.Conference: 31st annual meeting and associated programs of the society for immunotherapy of cancer, SITC 2016.United states.Conference start: 20161109.Conference end: 20161113 2016;4.	Hylätty (ei lihakseen tunkeutunut rakkosyöpä)
Mant A, Grimison P, Krieger L, et al. Therapeutic outcomes, adverse events and costs of privately funded pembrolizumab for the treatment of advanced urothelial cancer in Australia. Asia-pacific journal of clinical oncology.Conference: annual scientific meeting of the australian and new zealand urogenital and prostate, GU cancer: expanding our horizons, ANZUP 2016.Australia 2016;12:45.	???
Powles T, ym. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. Journal of clinical oncology.Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO.United states 2017;35.	Hylätty (meneillään oleva tutkimus)
Rexer H. Study on therapy of metastasized or locally advanced urothelial cancer: A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer (Keynote 045) - AP 48/15 der AUO. Urologe A 2015;54:1287-90.	Hyväksytty (KEYNOTE-045)
Sundahl N, De Wolf K, Rottey S, et al. A phase I/II trial of fixed-dose stereotactic body radiotherapy with sequential or concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: evaluation of safety and clinical and immunologic response. J Transl Med 2017;15:150,017-1251-3.	Hylätty (pembrolizumabia ja sädehoitoa sisältävä yhdistelmähoito)
de Wit R, ym. Pembrolizumab in patients with Bacillus Calmette Guerin (BCG)-unresponsive, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): phase 2 KEYNOTE-057 study. Annals of oncology.Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016.Denmark.Conference start: 20161007.Conference end: 20161011 2016;27.	Hylätty (ei lihakseen tunkeutunut rakkosyöpä)

### Meneillään olevien tutkimusten tunnistaminen

Edellä kuvatun kirjallisuushaun lisäksi, tehtiin haku ClinicalTrials- ja EU Clinical Trial Register -tietokantoihin (14.9.2017). Haun tavoitteena oli tunnistaa meneillään olevat faasin III -tutkimukset, joissa pembrolizumabia sisältävän hoidon tehoa tai turvallisuutta tutkitaan uroteelikkarsinooman hoidossa.

ClinicalTrials-tietokannassa käytettiin hakusanoja: (pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab) AND ((cancer OR carcinoma) AND (urotheli\* OR bladder OR transitional)). Vastaavasti EudraCT-tietokannassa käytettiin hakusanoja: pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab.

Kaksi arvioijaa (PR ja AH) kävi itsenäisesti läpi tietokantahakujen tulokset. Tietokantahakujen tuloksena tunnistettiin kolme faasin III tutkimusta:

- KEYNOTE-045 (NCT02256436, EudraCT: 2014-002009-40)
- NCT03244384
- KEYNOTE-361 (NCT02853305, EudraCT: 2015-005731-41)

## LIITE 2.

## Tutkimusväestön ominaispiirteet Keynote-045 ja Keynote-052 -tutkimuksissa.

	KEYNOTE-045 (≥2. linjan hoito)		KEYNOTE-052 (1. linjan hoito)
	Pembrolitsumabi	Solunsalpaajahoito	Pembrolitsumabi
<b>N</b>	270	272	370
<b>Ikä, vuotta</b> mediaani (vaihteluväli)	67 (29–88)	65 (26–84)	74 (34–94)
<b>Miehiä, %</b>	74,1	74,3	77,3
<b>ECOG luokka, %</b>			
0	44,1	39,0	21,6
1	53,0	58,1	35,9
2	0,7	1,5	42,2
3			0,3
puuttuva tieto	2,2	1,5	
<b>Tupakoija (nykyinen tai entinen), %</b>	61,3	69,1	NR
<b>PD-L1 -taso</b>			
CPS < 1%	55,9	54,0	21,4
CPS ≥ 1%	40,7	44,4	
CPS ≥ 1% ja < 10%			46,5
CPS < 10%	68,9	64,7	
CPS ≥ 10%	27,4	33,1	29,7
Puuttuva tieto			2,4
<b>Etäpesäkkeet</b>			
MX (etäpesäkkeitä ei voida määrittää)	0,7	0	-
M0 (ei etäpesäkkeitä)	3,7	3,7	12,7
M1 (etäpesäkkeitä)	95,6	96,0	87,3
<b>Etäpesäkkeitä sisälmissä, %</b>	89,2	86,0	85,1
<b>Maksametastaasi, %</b>	33,7	34,9	21,1
<b>Riskitekijöiden<sup>a</sup> lukumäärä, %</b>			
0	20,0	16,2	NR
1	35,6	35,7	NR
2	24,4	29,4	NR
3–4	16,7	16,5	NR
puuttuva tieto	3,3	2,2	
<b>Aiempi platina sisältänyt hoito</b>			
sisplatiini	73,3	78,3	-
karboplatiini	25,9	20,6	-
muu	0,4	0,7	-
puuttuva tieto	0,4	0,4	-
<b>Aiempi cystectomy / neprectomy</b>	22,6	18,8	-
<b>Aiempi hoito</b>			
ei aiempaa solunsalpaajahoitoa			81,9
neoadjuvantti	7,0	8,1	9,7
adjuvantti	4,4	11,4	
1. linja	67,8	57,7	
2. linja	20,4	22,1	
3. linja	0,0	0	
<b>puuttuva tieto</b>	0,4	0,4	

<sup>a</sup> Riskitekijöitä ovat: ECOG > 0, hemoglobiini < 10 g/d, maksametastaasi, viimeisimmän hoidon lopettamisesta <3 kk  
Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR)

**LIITE 3. Tutkimusväestön ominaispiirteet EORTC 30986 –tutkimuksessa (De Santis ym. 2012) ja Keynote 052 -tutkimuksissa.**

	De Santis ym. 2011 (1. linjan hoito)		KEYNOTE-052 (1. linjan hoito)
	CG	M-CAVI	Pembrolitsumabi
<b>N</b>	119	119	370
<b>Ikä, vuotta</b> mediaani (vaihteluväli)	70 (36-87)	72 (34–86)	74 (34–94)
<b>Miehiä, %</b>	75,6	80,7	77,3
<b>ECOG luokka, %</b>			
0	16,8	16,0	21,6
1	38,7	39,7	35,9
2	44,5	45,4	42,2
3	-	-	0,3
<b>Maksa metastaasi, %</b>	16,8	24,4	21,1
<b>Riskitekijöiden<sup>a</sup> lukumäärä, %</b>			
0	37,8	30,3	NR
1	33,6	38,7	NR
2	28,6	55,5	NR
<b>Syy sille, ettei sovellu sisplatiini- hoitoon</b>			
munuaisten vajaatoiminta	55,5	54,6	49,2
ECOG toimintakykyluokka 2	17,6	17,6	32,4
ECOG toimintakykyluokka 2 ja munuais- ten vajaatoiminta	26,9	27,7	9,5
Muu syy			9

NR = ei raportoitu



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