

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 2/2018

ATETSOLITSUMABI
UROTEELIKARSINOOMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalaläkkeiden nopea
arviointi

fimea

ATETSOLITSUMABI UROTEELIKARSINOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2018

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

ISBN 978-952-5624-81-6

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

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

Antti Hyvärinen

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

Ulla Härkönen

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

Vesa Kiviniemi

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

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 klinisen asiantuntijankommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan 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	Pohdinta	20
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT	9	4	KUSTANNUKSET	22
2.1 Atetsolitsumabi ja sen käyttöaiheet.....	9	4.1	Atetsolitsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinnat.....	22
2.2 Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitovaihtoehdot	9	4.2	Atetsolitsumabi-hoidon kokonaiskustannus sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna.....	22
3 KLIININEN VAIKUTTAUVUUS	11	4.2.1	Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät	25
3.1 Atetsolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	11	4.3	Budjettivaikutusanalyysi.....	25
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	13	4.3.1	Fimean arvio budjettivaikutuksesta	27
3.3 Atetsolitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin	13	4.3.2	Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät	28
3.3.1 Kokonaiselossaoloaika.....	14	4.4	Pohdinta	28
3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä	15	LÄHTEET.....		29
3.3.3 Hoitovaste	15	LIITTEET.....		31

TIIVISTELMÄ

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2018. s. 34. ISBN 978-952-5624-81-6.

Atetsolitsumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke. Sitä voidaan käyttää paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa (≥ 2 . linja) tai jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa (1. linja). Näyttö atetsolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu satunnaistettuun faasin III IMvigor 211 -tutkimukseen ja yksihäiräiseen IMvigor 210 -tutkimukseen.

IMvigor 210 -tutkimukseen otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia potilaita, joille sisplatiinia sisältäneen hoidon ei katsottu soveltuvan (kohortti 1, $n = 119$) sekä potilaita, jotka olivat saaneet vähintään yhden platinapohjaisen hoidon (kohortti 2, $n = 310$). Kohortin 1 potilaista 23 % saavutti hoitovasteen (ORR) ja kohortin 2 potilaista 16 % saavutti hoitovasteen. Kummassakaan kohortissa ei ollut saavutettu vasteen keston mediaania ja suurella osalla potilaita vaste jatkui edelleen analyysin ajankohtana. Eloisaoloajan (OS) mediaani oli 15,9 kuukautta kohortissa 1 ja 7,9 kuukautta kohortissa 2.

IMvigor 211 -tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko atetsolitsumabia ($n = 467$) tai tutkijalääkäriin valitseman solunsalpaajahoidon (vinfluniini, dosetakseli tai paklitakseli, $n = 464$). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtumaksi valittiin elossaoloaika potilasjoukolla, jonka kasvaimen PD-L1 -pitoisuus oli ≥ 5 % ($n = 234$). Tämän analyysin tulos ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimattomassa tutkimusväestössä (koko tutkimusväestö, $n = 931$) elossaoloajan mediaani oli 0,6 kuukautta pidempi atetsolitsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna solunsalpaajahoidoa saaneeseen ryhmään (8,6 kk. vs. 8,0 kk, hasardisuhde (95 % LV) = 0,85 (0,73–0,99)). Hoitovasteen (ORR) saavutti 13 % sekä atetsolitsumabia että solunsalpaajahoidoa saaneista potilaita. Lisäksi atetsolitsumabia saaneilla potilailla raportoitiin vähemmän haittoja kuin solunsalpaajahoitoryhmässä.

Tutkimusten perusteella näyttää siltä, että pieni osa potilaista saa atetsolitsumabista pitkäkestoisesta hyödyn, ja heillä myös hoidon kesto on pidempi. Tutkimuksista julkaistujen alaryhmäanalyyseiden perusteella ei kuitenkaan voida tunnistaa sellaisia potilaiden tai taudin ominaispiirteitä, joiden avulla hoitoa voitaisiin riittävällä varmuudella kohdentaa siitä todennäköisesti eniten hyötyville potilaille.

Atetsolitsumabi-hoito maksaa noin 76 000–86 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 9,6–10,9 kuukautta. Arvioissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Yhden potilaan atesolitsumabi-hoidon (9,6 kk) lisäkustannus karboplatiinia ja gemistabiinia sisältävään hoitoon (3,2 kk) verrattuna on 72 000 euroa. Vastaavasti atetsolitsumabi-hoidon (10,9 kk) lisäkustannus vinfluniini-hoitoon (2,2 kk) verrattuna on noin 76 000 euroa ja taksaani-hoitoon verrattuna vielä enemmän. Fimean arvioin mukaan vuosittain 5–10 potilasta voisi saada PD1/PD-L1-estäjää 1. linjan hoitona ja 50–70 potilasta ≥ 2 . linjan hoitona. Sekä hoidon kohderyhmän koon että hoidon keston arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta.

Atetsolitsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat suuret verrattuna hoidon odotettuun lisähyötyyn ja hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuteen. Mikäli atetsolitsumabi käytetään tässä käyttöaiheessa, olisi perusteltua, että käytön ehdoksi asetetaan merkittävä hinnanalennus.

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. Atezolizumab vid behandling av urotelialcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2018. 34 s. ISBN 978-952-5624-81-6.

Atezolizumab är ett cancerläkemedel som tillhör läkemedelsgruppen PD-L1-hämmare. Det kan användas för behandling av lokalt avancerat eller metastaserat urotelial cancer hos vuxna som tidigare har fått platinabaserad kemoterapi (≥ 2:a linjen) eller i patientfall där behandling med cisplatin inte anses (1:a linjen). Effekt och säkerhet av atezolizumab har utvärderats i en randomiserad fas 3 studie (IMvigor 211) och i en enarmad fas II studie (IMvigor 210).

IMvigor210 utfördes på tidigare obehandlade patienter, som inte var kvalificerade eller lämpliga för cisplatinbaserad kemoterapi (kohort 1, n = 119) och patienter som hade fått minst en platinumbaserad kemoterapiregim (kohort 2, n = 310). Ett komplett eller partiellt behandlings svar (objective response rate, ORR) uppnådde 23 % av patienterna i kohort 1 och 16 % av patienterna i kohort 2. Medianen för den totalöverlevanden (OS) var 15,9 månader i kohort 1 och 7,9 månader i kohort 2.

IMvigor 211 bestående av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer med progress under eller efter en platinuminnehållande regim (≥2. linjen) randomiserades till antingen atezolizumab (n = 467) eller prövarens val av kemoterapi (n = 464) med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. Det primära effektmåttet för IMvigor 211 var överlevnad (OS) hos patienter med PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller ≥ 5% (n = 234). I den primaranalysen atezolizumab visade inte en statistisk signifikant förbättring i överlevnad jämfört med kemoterapi. I hela patientgruppen (n = 931) var medianen för överlevnadstid 0,6 månader längre hos dem som fick atezolizumab än hos dem som fick kemoterapi. (8,6 mån. mot 8,0 mån., hazardkvot 0,85; 95 % KI 0,73–0,99). Ett komplett eller partiellt behandlings svar (objective response rate) uppnådde 13 % av patienterna både i atezolizumabgruppen och kemoterapigruppen. Dessutom rapporterades mindre biverkningar bland patienterna som hade fått atezolizumab än i gruppen för kemoterapi.

Atezolizumabbehandling kostar 76 000–86 000 euro per patient när behandlingstiden är 9,6–10,9 månader. Bedömningen tar hänsyn till kostnaderna för läkemedel och administration. Den extra kostnaden för behandling vid atezolizumab (9,6 mån.) av en patient jämfört med behandling vid carboplatin och gemcitabine (3,2 mån.) är 72 000 euro. På motsvarande sätt är den extra kostnaden för atezolizumabbehandling (10,9 mån.) jämfört med vinfluninbehandling (2,2 mån.) cirka 76 000 euro och jämfört med taxanbehandling ännu högre. 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 atezolizumab är stora jämfört med den förväntade extra nyttan av behandlingen och med tanke på osäkerheten gällande det terapeutiska värdet. Om atezolizumab används för denna indikation vore ett motiverat villkor för användningen en avsevärd prisnedsättning.

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. Atezolizumab in the treatment of urothelial carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 2/2018. 34 p. ISBN 978-952-5624-81-6.

Atezolizumab is a PD-L1 inhibitor that can be used for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy (≥ 2 nd line) or who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy (1st line). The evidence of the safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of urothelial carcinoma is based on a phase III randomised IMvigor 211 study and on a phase II single-arm IMvigor 210 study.

The IMvigor 210 study included patients with no prior chemotherapy who are not eligible for cisplatin-based chemotherapy (cohort 1, $n = 119$) and patients who had progressed after platinum-based chemotherapy ($n = 310$). Complete or partial response (ORR) was achieved by 23% of the patients in cohort 1 and 16 % of patients in cohort 2. The median duration of response was not reached in either study cohorts at the time of updated analysis. The median overall survival was 15.9 months in cohort 1 and 7.9 months in cohort 2.

In the IMvigor 211 study, patients ($n = 931$, ITT-population) who had previously been treated with platinum-containing chemotherapy were randomized to receive atezolizumab ($n = 467$) or chemotherapy (vinflunine, paclitaxel or docetaxel, $n = 464$). In the study, the primary efficacy endpoint was overall survival in a prespecified population with PD-L1 -expression ≥ 5 % in tumour infiltrating immune cells ($n = 234$, IC2/3 -population). In the IC2/3 population, the overall survival did not differ significantly between the treatment groups. In the ITT-population the median survival was 0,6 months longer in the atezolizumab group compared to the chemotherapy group (8.6 months vs. 8.0 months, hazard ratio (95% CI) = 0,85 (0,73–0,99)). Complete or partial response was achieved by 13 % of the patients in both treatment groups. Patients receiving atezolizumab had fewer treatment-related adverse events than did those receiving chemotherapy.

The cost of atezolizumab treatment is around EUR 76,000–86,000 per patient when the duration of treatment is 9.6–10.9 months. The additional costs of the atezolizumab treatment (9.6 months) of one patient as compared to treatment with carboplatin and gemcitabine (3.2 months) are EUR 72,000. Conversely, the additional cost of atezolizumab treatment (10.9 months) as compared to vinflunine treatment (2.2 months) is around EUR 76,000, and even more when compared to taxane treatment. The medicine and administration costs were taken into account in the assessments.

According to Fimea's estimate, 5–10 patients per year could receive PD-1/PD-L1 inhibitor as a 1st line treatment and 50–70 patients as a ≥ 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 atezolizumab treatment are high compared to the expected additional benefits and uncertainty related to the therapeutic value of the treatment. If atezolizumab were used for this therapeutic indication, it would be justified that a significant reduction in price be imposed as a precondition of its use.

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 on yli 70-vuotiaita ja 46 % yli 75-vuotiaita. (Suomen syöpärekisteri 2017)

Suurin osa, noin 70–80 %, virtsarakon syövästä on diagnoosihetkellä pinnallisia (Tis, Ta, T1¹) (Rintala ym. 2017a). Arviolta noin 25 %:ssa tapauksista todetaan rakon lihaskerrokseen tai sen läpi ulottuva syöpä (T2-4a¹), ja noin 5 %:lla potilaista on arvioitu olevan etäpesäkkeitä (N1-3 tai M1¹) taudin diagnoosihetkellä (Rintala ym. 2017b). Tarkkaa tietoa siitä, kuinka suurella osuudella potilaista löytyy etäpesäkkeitä jo taudin toteamishetkellä, ei kuitenkaan ole saatavilla².

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. 2011, Bellmunt ym. 2012, Raggi ym. 2016)

Etäpesäkkeisen taudin hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkää elinaikaa, hyvää elämänlaatua ja hoitovastetta mahdollisimman vähin haitoin. Atetsolitsumabi on uusi PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke. Se on monoterapiana tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinoman hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa (≥2. linja) tai jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa (1. linja). Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää atetsolitsumabi-monoterapian hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uroteelikarsinoman hoidossa. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohtat on esitetty **taulukossa 1**.

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

¹ TNM-luokitus: Tis = Carcinoma in situ, Ta = Ei-invasiivinen papillaarinen karsinoma, T1 = Tuumori tunkeutuu subepiteeliaaliseen 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.

² Suomen syöpärekisterin tilastoissa rakko ja virtsatieisyövän levinneisyys on

- tuntematon 39 % tapauksista,
- paikallinen 48 % tapauksista,
- ei paikallinen, vain alueelliset imusolmukemetastaasit 2 % tapauksista,
- metastasoitunut 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.

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

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Atetsolitsumabi ja sen käyttöaiheet

Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka lisää T-solujen aktiivisuutta ja immuunijärjestelmän toimintaa syöpäsoluja vastaan. Atetsolitsumabi sitoutuu kasvainsolujen ja/tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen ilmentämään PD-L1:een³. Tämä estää vuorovaikutuksen PD-1⁴- ja B7.1⁵-reseptorien kanssa. Atetsolitsumabi on niin sanottu PD-L1-estäjä, joka estää PD-1/PD-L1-välitteisen ja B7.1/PD-L1-välitteisen vuorovaikutuksen, mutta ei PD-1/PD-L2-välitteistä vuorovaikutusta. (Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi; EPAR, EMA 2017)

Tämä arviointi käsittelee atetsolitsumabi-monoterapiaa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa. Hoidon edellytyksenä on, että potilas on saanut aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon tai potilas ei sovellu saamaan sisplatiinia. Lisäksi atetsolitsumabia voidaan käyttää monoterapiana paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon. (Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi)

Aikuisten kerta-annos uroteelikarsinooman hoidossa on 1 200 mg. Atetsolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein. (Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi)

Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes hoidosta ei ole enää kliinistä hyötyä tai kunnes ilmaantuu kestäväitä haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa. (Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi)

2.2 Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitovaihtoehdot

Suomessa ei ole laadittu kansallista hoitosuositusta uroteelikarsinooman hoitoon. Kliinisen asiantuntijan mukaan Suomen hoitokäytännöt mukailevat Euroopan urologiyhdistyksen (EAU, European Association of Urology) suositusta (Witjes ym. 2016).

Etäpesäkkeinen tauti

Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoitona käytetään sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa. 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 prosenttia potilaista ei sovellu sisplatiinia sisältävään solunsalpaaja hoitoon. (Witjes ym. 2016)

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).

³ PD-L1: programmed death-ligand 1

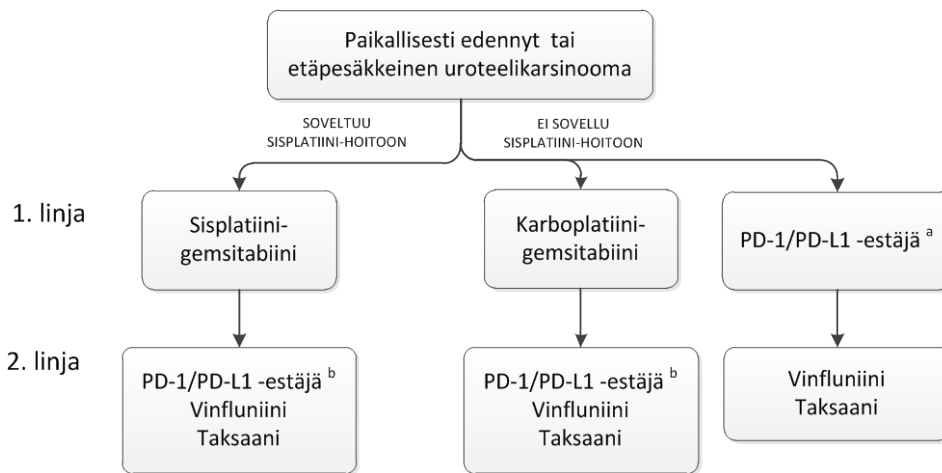
⁴ PD-1: programmed death protein 1

⁵ B7.1-reseptori tunnetaan myös nimellä CD80-reseptori

Atetsolitsumabi lisäksi kahdella PD-1-estäjällä, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon:

- **Pembrolitsumabi** monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai jos sisplatiinin ei katsota sopivan potilaalle. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)
- **Nivolumabi** monoterapiana on tarkoitettu aikuisten paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut. (Valmisteyhteenveto, nivolumabi)

Yhteenveto metastaatista uroteelikarsinoman läikehoitovaihtoehdoista on **kuviossa 1**. Osa potilaista ei sovellu solunsalpaajahoidon tai käyttämään PD-1/PD-L1-estäjiä. Nämä potilaat ohjataan palliatiiviseen hoitoon.



Kuvio 1. Etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitovaihtoehdot. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan PD-1/PD-L1-estäjille vuonna 2017.

^a atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi; ^b 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. 2016, kliininen asiantuntija).

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

3.1 Atetsolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa on tutkittu kahdessa kliinisessä faasin II ja III tutkimuksessa. Ensilinjan hoitona atetsolitsumabia on tutkittu faasin II -tutkimuksen (IMvigor 210) kohortissa 1 ja toisen tai myöhemmän linjan hoitona platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen IMvigor 210 -tutkimuksen kohortissa 2 ja faasin III IMvigor 211 -tutkimuksessa (**taulukko 2**).

Taulukko 2. Arvioinnissa huomioitujen tutkimukset.

	IMvigor 211 (≥2 linjan hoito)	IMvigor 210 (1. linjan hoito ja ≥2 linjan hoito)
Tutkimusasetelma	Faasin III RCT sokkouttamaton monikeskustutkimus	Faasin II, yksihaarainen monikeskustutkimus
Tutkimushaarat	atetsolitsumabi (n = 467) 1 200 mg joka 3. viikko Solunsalpaajahoido (n = 464), Tutkijalääkärin valinnan mukaan jokin seuraavista: – paklitakseli (175 mg/m ² joka 3. viikko) – dosetakseli (75 mg/m ² joka 3. viikko) – vinfluniini (320 mg/m ² joka 3. viikko)	Kohortti 1: atetsolitsumabi (n = 119) 1 200mg joka 3. viikko Kohortti 2: atetsolitsumabi (n = 310) 1 200mg joka 3. viikko
Tutkimuksen sisäänotto-kriteerit	– paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma. (Kasvaimen PD-L1-pitoisuuden suhteen valikoimaton potilasjoukko) – tauti edennyt platinaa sisältäneen hoidon aikana tai sen jälkeen. – ≤2 aiempaa hoitolinjaa – ECOG toimintakykyluokka: 0–2	Leikkaukseen soveltumaton, paikallisesti edennyt tai metastasoinut uroteelikarsinooma. (Kasvaimen PD-L1-pitoisuuden suhteen valikoimaton potilasjoukko) Kohortti 1: – ECOG ≤2 – Ei aiempaa solunsalpaajahoidoa tai tauti edennyt aikaisintaan 12 kk jälkeen platinaa sisältäneestä liitännäislääkehoidosta. – Ei soveltu sispaltiini-hoitoon ^a Kohortti 2: – ECOG ≤1 – Tauti edennyt platinaa sisältäneen hoidon jälkeen tai 12 kk kuluessa platinaa sisältäneestä liitännäislääkehoidosta.
Tutkimuksen poissulokriteerit	– Kuratiiviseen paikallishoitoon soveltuva tauti – Autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus. – Oireinen aivoetäpesäke	– Keskushermostoetäpesäke – Autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus.
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	OS	Kohortti 1 ORR (RECIST 1.1, IRF) Kohortti 2 ORR (RECIST 1.1, IRF ja tutkijan arvioima)
Seuranta-ajan mediaani	13.3.2017 – 17,3 kk	Päivitetty analyysi (4.7.2016) – kohortti 1: 17,2 kk – kohortti 2: 21,1 kk
Lähteet	ClinicalTrials.gov: NCT02302807 Powless ym. 2017a Powless ym. 2017b	ClinicalTrials.gov: NCT02108652 Kohortti 1. Balar ym. 2017 Bellmunt ym. 2016 Kohortti 2 Rosenberg ym. 2016 Loriot ym. 2016

IRF = riippumaton arviointilautakunta; ORR = objektiivinen hoitovaste; OS = elossaoloaika, RCT = satunnaisesti kontrolloitu koe; RECIST 1.1. = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1;
^a Heikentynyt munuaisen toiminta (GFR 30 ml/min–60 ml/min), 25 dB kuulon alenema, asteen 2 perifeerinen neuropatia tai heikentynyt toimintakyky (ECOG = 2)

Lähde: Euroopan julkinen arviointilautakunta (EPAR, EMA 2017)

Atetsolitsumabin myyntilupa uroteelikarsinooman hoidossa perustuu pääosin näihin kahteen tutkimukseen. Kirjallisuudessa (**liite 1**) ei tunnistettu IMVigor 210 ja IMVigor 211-tutkimusten lisäksi muita faasin II tai III -tutkimuksia, joiden tuloksia on julkaistu. Sen sijaan kirjallisuudessa tunnistettiin kaksi meneillään olevaa faasin III -tutkimusta, jossa atetsolitsumabia sisältävää hoitoa tutkitaan uroteelikarsinooman hoidossa (**luku 3.1**).

IMVigor 211 -tutkimus

IMVigor 211 on faasin III satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus. Tutkimuksen tavoite oli arvioida atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta paikallisesti edenneen (T4b tai N2-3) tai etäpesäkkeisen (M1, aste IV) uroteelikarsinooman hoidossa potilailla, joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko atetsolitsumabia (n = 467) tai tutkijalääkärin valitseman solunsalpaajahoidon (n = 464). Solunsalpaajahoido oli joko paklitakseli (n = 148), dose-takseli (n = 53) tai vinfluniini (n = 242). Potilaat saivat hoitoa taudin etenemiseen tai sietämättömään haittaan asti. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos tutkijalääkäri katsoi että hoidosta oli kliinistä hyötyä. Atetsolitsumabi-hoidon keston mediaani oli 2,8 kuukautta, vinfluniini-hoidon 2,1 kuukautta, paklitakseli-hoidon 2,1 kuukautta ja dosetakseli-hoidon 1,6 kuukautta. Hoidon kesto oli yli vuoden 18 % potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia, 5 % potilaista, jotka saivat vinfluniinia ja 1 % potilaista, jotka saivat paklitakselia.

Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS). Kasvaimen tila arvioitiin lähtötilanteessa ja sen jälkeen 6 viikon välein ensimmäisen 54 viikon ajan ja siten 12 viikon välein.

Tutkimuksen statistiikka testattiin hierarkkisesti määritellyllä sekvenssimenetelmällä seuraavasti:

- 1. vaihe: IC2/3-potilasjoukko (PD-L1 \geq 5 %)
- 2. vaihe: IC1/2/3 (PD-L1 \geq 1 %)
- 3. vaihe: PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimaton potilasjoukko

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtumaksi valittiin siis osajoukon IC2/3 elossaoloaika eikä PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimattoman joukon (koko tutkimuspopulaation) elossaoloaika. Lähtökohtaisesti vaiheiden 2. ja 3. kokonaiselossaoloaika testattiin vain, jos edellisen vaiheen tulos oli tilastollisesti merkittävä. Ensisijaisen analyysin (IC2/3) tulos ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. Tästä syystä IC1/2/3-potilasjoukon tai PD-L1-pitoisuuden suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon tilastollista merkitsevyyttä ei voitu testata, ja näiden analyysien tulokset ovat eksploratiivisia.

IMVigor 211 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

IMVigor 210 -tutkimus

IMVigor 210 on faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus. Tutkimuksen tavoite oli arvioida atetsolitsumabi-hoidon vastetta ja turvallisuutta potilailla, jotka sairastivat leikkaukseen soveltumatonta, paikallisesti edennyttä (T4b tai N2-3) tai etäpesäkkeistä (M1, aste IV) uroteelikarsinoomaa. Tutkimukseen osallistuneet potilaat jaettiin kahteen kohorttiin.

- Kohorttiin 1 otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia potilaita, joille sispaltiinia sisältäneen hoidon ei katsottu soveltuvan (n = 119). Kohortin 1 potilaista 70 % ei soveltunut sispaltiini-hoitoon heikentyneen munuaisten toiminnan, 20 % heikentyneen toimintakyvyn (ECOG = 2), 14 % kuulon aleneman ja 6 % perifeerisen neuropatian (aste \geq 2) takia.
- Kohorttiin 2 otettiin mukaan potilaita, jotka olivat saaneet edenneen tai metastoituneen uroteelikarsinooman hoitoon vähintään yhden platinapohjaisen hoidon (n = 310).

Kohortin 1 ja 2 potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**. Tutkimuksesta on raportoitu tuloksia 14.9.2015 analyysistä ja 4.7.2016 analyysistä kohortin 1 osalta sekä 5.5.2015 ja 4.7.2016 analyysistä kohortin 2 osalta. Tässä raportissa käsitellään 4.7.2016 tuloksia, ellei erikseen muuta mainita.

PD-L1 -pitoisuuden määrittäminen IMvigor 210 ja 211 -tutkimuksissa

PD-L1 -pitoisuuden määrittäminen tehtiin sekä IMvigor210- että IMvigor211-tutkimuksissa tuumorista todetuista immuunisoluista (IC) prospektiivisesti SP142-vasta-aineella ja potilaat ryhmiteltiin seuraaviin ryhmiin:

- IC0: PD-L1 ilmentävät IC solut <1 %
- IC1: PD-L1 ilmentävät IC solut ≥1 % ja <5 %
- IC2/3: PD-L1 ilmentävät IC solut ≥5.

Potilaat, tutkijat ja sponsori sokkoutettiin potilaiden PD-L1 -statuksen suhteen.

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuuskatsauksen (liite 1) ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella meneillään on kaksi faasin III tutkimusta, joissa atetsolitsumabia sisältävän hoidon tehoa tai turvallisuutta tutkitaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa. Meneillään olevat tutkimukset on kuvattu lyhyesti **taulukossa 3**.

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

Tutkimus (NCT-koodi) (EudraCT numero)	Potilaat	n	Tutkimus-haarat	Ensisijainen lopputulos	Aineiston keruu päättyy ^a
IMvigor130 (NCT02807636) (2016-000250-35)	Paikallisesti edennyt / etäpesäkkeinen tauti. Ensilinjan hoito.	1 200	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi + gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini • Lume + gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini 	PFS, OS, AE	12/2019
IMvigor010 (NCT02450331) (2014-005603-25)	Lihakseen tunketun syöpä. Korkea uusiutumisen riski resektion jälkeen.	700	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi • Havainnointi 	DFS	10/2019

^a Ensisijaisen tulosmuuttujan osalta.

AE = haittavaikutukset (adverse events); **DFS** = tautivapaa elossaoloaika (disease free survival); **OS** = Kokonaiselossaoloaika (overall survival); **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)

3.3 Atetsolitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto IMvigor 211- ja IMvigor 210 -tutkimusten tuloksista on raportoitu **taulukossa 4**. Tulokset ovat kasvaimen PD-L1-pitoisuuden mukaan valikoimattomasta väestöstä. Tulokset kasvaimen PD-L1-pitoisuuden mukaisissa potilasryhmissä on raportoitu **luvussa 3.4**.

Taulukko 4. IMvigor 211 ja IMvigor 210 -tutkimusten keskeiset tulokset PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimattomassa väestössä.

	IMvigor211 (≥2. linjan hoito)		IMvigor210, kohortti 2 (≥2. linjan hoito)	IMvigor210, kohortti 1 (1. linjan hoito)
	Atetsolitsumabi (n = 467)	Solunsalpaajahoido (n = 464)	Atetsolitsumabi (n = 310)	Atetsolitsumabi (n = 119)
OS mediaani , kk (95 % LV)	8,6 (7,8–9,6)	8,0 (7,2–8,6)	7,9 (6,7–9,3)	15,9 (10,4–NE)
HR (95 % LV)	0,85 (0,73–0,99)		-	-
Elosaolo-osuus 12 kk % (95 % LV)	39,2 (34,8–43,7)	32,4 (28,0–36,8)	36,9 (31,4–42,3)	57,2 (48,2–66,3)
PFS mediaani , kk (95 % LV)	2,1 (2,1–2,2)	4,0 (3,4–4,2)	2,1 (2,1–2,1)	2,7 (2,1–4,2)
HR (95 % LV)	1,1 (0,95–1,26)		-	-
Hoitovaste (ORR) , % (95 % LV)	13,4 (10,5–16,9)	13,4 (10,5–16,9)	15,8 (11,9–20,4)	22,7 (15,5–31,3)
Täydellinen vaste (CR), %	3	3	6,1	9,2
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	21,7 (13,0–21,7)	7,4 (6,1–10,3)	Ei saavutettu (Jatkuva vaste 32/49 potilaista)	Ei saavutettu (Jatkuva vaste 19/27 potilaista)

HR = hasardisuhde; **LV** = luottamusväli; **NE** = ei arvioitavissa; **OS** = elossaoloaika

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR, EMA 2017)

Toisen tai myöhemmän linjan hoidossa atetsolitsumabin vaikutuksia on tutkittu satunnaistussa asetelmassa solunsalpaajahoitoon verrattuna. Ensilinjan hoitona atetsolitsumabia on tutkittu ainoastaan IMvigor 210 -tutkimuksessa, jossa kohorttiin 1 otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia potilaita, joille sisplatiinia sisältäneen hoidon ei katsottu soveltuvan (n = 119).

IMvigor 210 -tutkimuksessa ei ole 1. linjan hoitoa saavaa vertailuryhmää, joten sen perusteella tiedetään vain se mitä atetsolitsumabi-hoitoa saaneelle tutkimuskohortille tapahtui. Tutkimuksen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä atetsolitsumabin vaikutuksista elossaoloaikaan, vasteeseen ja elämänlaatuun vaihtoehtoisin hoitoihin verrattuna. Sen takia IMvigor 210 -tutkimuksen tuloksia on verrattu:

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

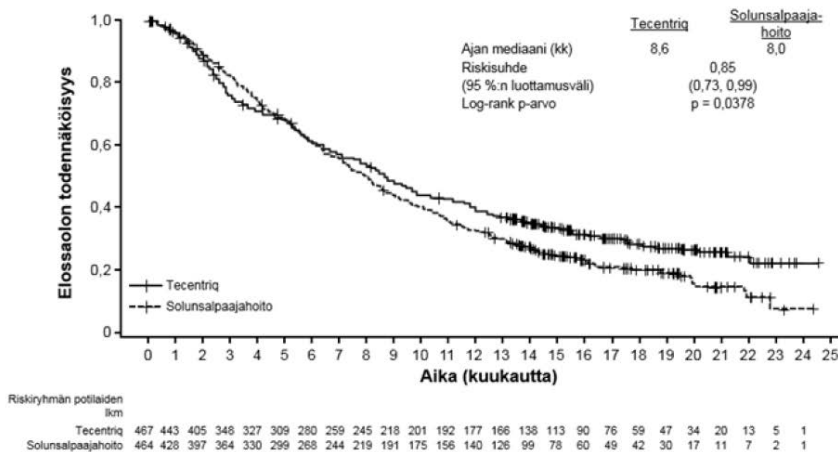
Kyseinen vertailu on raportoitu osana Euroopan lääkeviraston (EMA) julkista arviointilausuntoa (EPAR, EMA 2017). Tällaiseen vertailuun liittyy oleellisia rajoitteita, joita on käsitelty pohdinnassa (luku 3.4).

3.3.1 Kokonaiselossaoloaika

≥2. linjan hoito

IMvigor 211 -tutkimuksen elossaoloajan mediaani oli 0,6 kuukautta pidempi atetsolitsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna solunsalpaajahoitoa saaneeseen ryhmään (8,6 kk. vs. 8,0 kk, hasardisuhde (95 % LV) = 0,85 (0,73–0,99)). Tulos koskee PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimatonta potilasjoukkoa (koko tutkimusväestö).

Kuviossa 2 on raportoitu IMvigor 211 -tutkimuksen elossaolokäyrät. Käyrät erkanevat noin seitsemän kuukauden kohdalla atetsolitsumabi-hoidon hyväksi. Atetsolitsumabi-hoitohaaran potilaista on elossa 39 % ja solunsalpaajahoitoa haaran potilaista 32 % vuoden kuluttua satunnaistamisesta.



Kuvio 2. IMvigor 211 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elossaoloaika (valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi).

IMvigor 210 -tutkimuksessa (kohortti 2) kokonaiselossaoloajan mediaani 7,9 kk on samaa suuruusluokkaa kuin IMvigor 211 -tutkimuksen atetsolitsumabi-hoitohaaran potilailla (8,6 kk) ja solunsalpaajahoitoa haaran potilailla (8,0 kk). IMvigor 210 -tutkimuksen päivitetyn seuranta-tiedon (katkaisukohta 4.7.2016) mukaan, elossa olevien potilaiden osuus oli 33 % 15 kuukauden seurannan kohdalla ja 27 % 18 kuukauden seurannan kohdalla.

Tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat jatkohoidot (kolmannen tai myöhemmän linjan hoidot) voivat vaikuttaa elossaoloaikaan. IMvigor 211 -tutkimuksessa 23 % atetsolitsumabi-hoitohaaran ja 25 % solunsalpaajahoitohaaran potilaista oli saanut toista lääkehoitoa tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen.

1. linjan hoito

IMvigor 210 -tutkimuksen potilailla (kohortti 1) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 15,9 kuukautta. Vuoden kuluttua hoidon aloituksesta potilaista oli elossa 57 %.

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).

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

Elossaoloajalla 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 tulosmuuttuja immuno-onkologisten hoitojen arvioitiin. Tämä siksi, että immuno-onkologisten hoitojen alkuvaiheessa on havaittu kasvaimen ohimenevää kasvua tai pieniä uusia leesioita ensimmäisten kuukausien aikana, minkä jälkeen kasvain voi alkaa pienentyä.

≥2. linjan hoito

IMvigor 211 -tutkimuksessa ei havaittu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) atetsolitsumabi- ja solunsalpaajahoitoa saaneiden potilaiden välillä (HR 1,1; 95 % LV 0,95–1,26, **taulukko 4**).

IMvigor 210 -tutkimuksessa (kohortti 2) PFS-mediaani (2,1 kk) on samaa suuruusluokkaa kuin IMvigor 211 -tutkimuksen atetsolitsumabi-hoitohaaran potilailla (2,1 kk).

1. linjan hoito

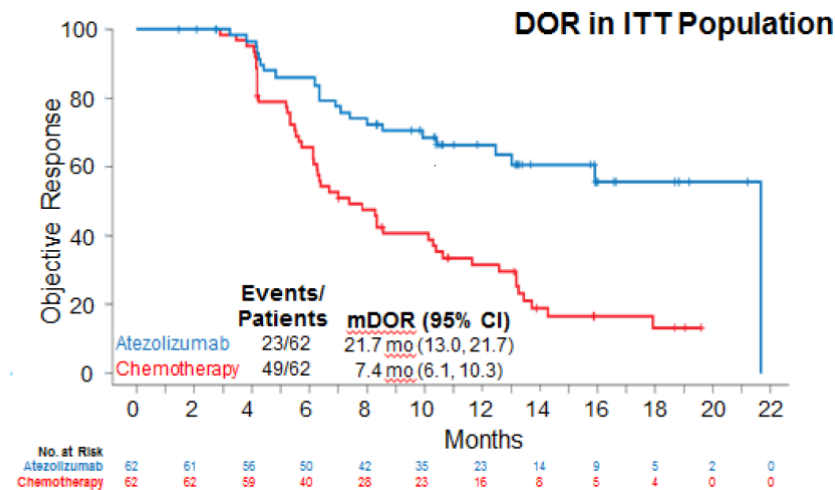
IMvigor 210 -tutkimuksen potilailla (kohortti 1) PFS-mediaani oli 2,7 kuukautta.

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

IMvigor 211-tutkimuksessa 13 prosenttia sekä atetsolitsumabia että solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista saavutti hoitovasteen (ORR) (**taulukko 4**). Niillä atetsolitsumabia saaneilla potilailla, jotka saivat hoitovasteen, vasteen kesto vaikuttaa pidemmältä kuin niillä potilailla, jotka saivat vasteen solunsalpaajahoidossa (**kuvio 2**). Tilastollista vertailua ja johtopäätöksiä kuitenkin rajoittaa vähäinen potilasmäärä.



Kuvio 3. Vasteen kesto IMvigor 211 -tutkimuksessa (Powles ym. 2017a).

IMvigor 210 -tutkimuksesta raportoidut vasteosuudet ovat samaa suuruusluokkaa kuin IMvigor 211 -tutkimuksessa. Suurella osalla vasteen saavuttaneista potilaista (32/49 potilasta), vaste jatkuu edelleen (katkaisuaikajankohta 4.6.2016, mediaani seuranta-aika 21,1 kk).

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 pseudoproggressiota. Pseudoproggressiolla tarkoitetaan, että mitattavien kasvainpesäkkeiden koko suurenee väliaikaisesti johtuen immuunisolujen kertymisestä syöpäkasvaimeen. Tämä voidaan ottaa huomioon ja määrittää vaste käyttämällä ns. Modified RECIST kriteerejä. **Taulukossa 5** on esitetty IMvigor 210 -tutkimuksen (kohortti 2) vasteet määritettyinä sekä RECIST (versio 1.1) että Modified RECIST -kriteereillä.

Taulukko 5. Hoidon vaste IMvigor 210 -tutkimuksessa potilailla (kohortti 2), joiden tauti on edennyt platinaa sisältäneen hoidon jälkeen. Vaste on määritetty käyttäen RECIST 1.1 -kriteerejä ja mRECIST 1.1 -kriteerejä.

	RECIST (versio 1.1)	mRECIST (versio 1.1)
Hoitovaste (ORR), %	15 (11–19)	19 (15–24)
Täydellinen vaste (CR), %	5	5
Osittainen vaste (PR), %	10	14
Stabiili tauti, SD	19	30
Progressiivinen tauti, PD	51	35

Lähde: Rosenberg ym. 2017

1. linjan hoito

IMvigor 210 -tutkimuksessa 23 % potilaista saavutti hoitovasteen (ORR) ja 9 % täydellisen vasteen (CR). Tutkimustulosten perusteella saavutettu vaste oli pitkäkestoinen. Suurella osalla vasteen saavuttaneista potilaista (19/27 potilasta), vaste jatkuu edelleen (katkaisuaikajankohta 4.6.2016, mediaani seuranta-aika 17,2 kk).

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

IMvigor 211 -tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 module) -mittarilla. Raportoitujen tulosten perusteella näyttää siltä, että atetsolitsumabia saaneiden potilaiden elämänlaatu ei ole ainakaan huonompi kuin solunsalpaajahoidon saaneiden potilaiden. Tietävästi johdonmukaisia ja tilastollisesti osoitettavia eroja atetsolitsumabi- ja solunsalpaajahoidon saaneiden potilaiden välillä ei ole. Kuudennen hoitajakson ajankohtana (n. 4 kuukautta) mittaustiedot olivat käytössä 48 % (n = 197) atetsolitsumabi-hoitohaaran ja 44 % (n = 169) solunsalpaajahoidon hoitoa saaneista.

Elämänlaatua koskevat tulokset voivat olla harhaisia, johtuen puuttuvasta tiedosta ja mahdollisesti valikoituneesta potilasjoukosta. Lisäksi IMvigor 211-tutkimuksessa sekä potilaat että tutkimushenkilökunta tiesivät, mitä lääkettä potilaalle annostellaan. Se voi vaikuttaa potilaiden raportointiin tulostuottajiin kuten terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

3.4 Alaryhmäanalyysit

PD-L1 -pitoisuuden mukaiset alaryhmät

≥2. linjan hoito

Tutkimusten perusteella (**taulukko 6**) näyttää siltä, että potilaat, joiden kasvain on vahvasti PD-L1-positiivinen (PD-L1-pitoisuus ≥5 %) saavuttavat parempia vasteita kuin potilaat, joiden kasvain on PD-L1-negatiivinen (PD-L1-pitoisuus <1 %). IMvigor 211-tulokset kuitenkin viittaavat siihen, että PD-L1 -positiivilla kasvaimilla hoitovasteet ovat parempia myös solunsalpaajahoidossa. Tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että taudin ennuste voi olla parempi potilailla, joilla kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso on ≥5 %. Tämä näkyy esimerkiksi suurempina hoitovasteosuuksina ja pidempinä elossaoloaikoina molemmissa hoitoryhmissä.

Taulukko 6. *IMvigor 210 ja IMvigor 211 -tutkimuksissa raportoituja primaarianalyysin (PD-L1 taso ≥5 %) ja alaryhmäanalyysin tuloksia (PD-L1 -taso <1 % ja PD-L1 -taso ≥1 % ja <5 %).*

	IMvigor 210	IMvigor211		IMvigor 211 HR (95 % LV)
	kohortti 2	Atetsolitsumabi	Solunsalpaajahoido	
Objektiivinen hoitovaste (ORR), % (95 % LV)				
koko tutkimusväestö	15,1 (11,3–19,6) ^a	13,4 (10,5–16,9)	13,4 (10,5–16,9)	-
IC0 (PD-L1 -taso <1 %)	8,7 (4,1–15,9) ^a	NR	NR	-
IC1 (PD-L1 -taso ≥1 % ja <5 %)	10,2 (5,2–17,5) ^a	NR	NR	-
IC2/3 (PD-L1 -taso ≥5 %)	27,0 (18,6–36,8) ^a	23,0 (15,6–31,9)	21,6 (14,5–30,2)	-
OS mediaani, kk				
koko tutkimusväestö	7,9	8,6	8,0	0,85 (0,73–0,99)
IC0 (PD-L1 -taso <1 %)	6,5	7,2	6,7	0,82 (0,63–1,07)
IC1 (PD-L1 -taso ≥1 % ja <5 %)	6,7	8,4	7,5	0,85 (0,68–1,08)
IC2/3 (PD-L1 -taso ≥5 %)	11,9	11,1	10,6	0,87 (0,63–1,21)
12 kk elossaolo-osuus, %				
koko tutkimusväestö	36,9	39,2	32,4	-
IC0 (PD-L1 -taso <1 %)	30	37,6	30,9	-
IC1 (PD-L1 -taso ≥1 % ja <5 %)	31,2	36,3	28	-
IC2/3 (PD-L1 -taso ≥5 %)	49,9	46,4	41,2	-

^a analyysin ajankohta: 5.5. 2015

NR = ei raportoitu.

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR, EMA 2017)

1. linjan hoito

IMvigor 211 -tutkimuksessa hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus on samaa suuruusluokkaa PD-L1-pitoisuuden mukaisissa ryhmissä.

Taulukko 7. *IMVigor 210 -tutkimuksesta raportoituja primaarianalyysin (PD-L1 taso ≥ 5 %) ja alaryhmäanalyysin tuloksia (PD-L1 -taso < 1 % ja PD-L1 -taso ≥ 1 % ja < 5 %).*

	N	IMvigor 211 kohortti 1 (1. linja)
Objektiivinen hoitovaste (ORR), % (95 % LV)		
koko tutkimusväestö	119	22,7 (15,5–31,3)
IC0 (PD-L1 -taso < 1 %)	39	20,5 (9,3–36,5)
IC1 (PD-L1 -taso ≥ 1 % ja < 5 %)	48	20,8 (10,5–35,0)
IC2/3 (PD-L1 -taso ≥ 5 %)	32	28,1 (13,8–46,8)
OS mediaani, kk (95 % LV)		
koko tutkimusväestö	119	15,9 (10,4–NE)
IC0 (PD-L1 -taso < 1 %)	39	NE (6,7–NE)
IC1 (PD-L1 -taso ≥ 1 % ja < 5 %)	48	16,3 (7,7–NE)
IC2/3 (PD-L1 -taso ≥ 5 %)	32	12,3 (6,0–NE)

NE = ei arvioitavissa. LV = luottamusväli

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR, EMA 2017)

Muut alaryhmäanalyysit

IMvigor 211 -tutkimuksen perusteella atetsolitsumabi-hoidon vaikutus (hasardisuhde, HR) elossaoloaikaan on samansuuntainen kaikissa raportoiduissa alaryhmissä⁶. (Powles ym. 2017)

Koska IMvigor 210 -tutkimuksessa, ei ole vertailevaa tutkimushaaraa, ei tutkimuksen perusteella voida tehdä johtopäätöksiä atetsolitsumabi-hoidon tehoon vaikuttavista tekijöistä erilaisissa alaryhmissä.

⁶ PD-L1 -taso, tupakointi, ECOG -toimintakykyluokka, primaarituumorin sijainti, metastaasien sijainti, solunsalpaajahoidon mukainen osittaminen.

3.5 Turvallisuus

Atetsolitsumabin yleisimmät haittavaikutukset ovat uupumus (35,4 % potilaista), heikentynyt ruokahalu (25,5 %), pahoinvointi (22,9 %), hengenahdistus (21,8 %), ripuli (18,6 %), ihottuma (18,6 %), kuume (18,6 %), oksentelu (15,0 %), nivelkipu (14,2 %), voimattomuus (13,8 %) ja kutina (11,3 %). Haittojen ilmaantuvuus perustuu tutkimustietoihin 2 160 metasta-
 tasoitunutta uroteelikarsinoomaa tai ei-piensoluista keuhkosityöpää sairastavasta potilaasta. Suurin osa haitoista oli lieviä tai kohtalaisia (aste 1 tai 2). (EPAR, EMA 2017)

Useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta on raportoitu immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia⁷, kuten pneumoniittia tai hypotyreoosia. Useimmat immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset häviävät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai atetsolitsumabi-hoidon lopettamisen jälkeen.

Atetsolitsumabin haittavaikutusprofiili on suotuisa solunsalpaajahoittoon verrattuna (**taulukko 8**). IMVigor 211 -tutkimuksessa atetsolitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin esimerkiksi vähemmän lääkkitykseen liittyviä vakavia haittoja sekä hoidon keskeyttämiseen johtaneita, haittoja (**taulukko 5**).

Taulukko 8. Yhteenveto IMVigor 211 -tutkimuksessa raportoiduista haitoista.

	Pembrolitsumabi (n = 459)	Vinfluniini (n = 242)	Taksaani (n = 201)
Haittavaikutus (drug emergent adverse event), % potilaista			
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	95,4	98,3	98,0
Vähintään yksi haitta (aste 3–4)	50,8	63,6	47,3
Kuolemaan johtanut haitta (aste 5)	3,7	4,1	4,0
Vakava haitta	41,0	53,7	30,3
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta	7,4	15,7	19,9
Lääkkitykseen liittyvä haittavaikutus (drug related adverse event), % potilaista			
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	69,5	90,5	87,6
Vähintään yksi haitta (aste 3–4)	19,8	51,2	32,3
Kuolemaan johtanut haitta (aste 5)	0,7	2,9	0,5
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta	3,5	12,0	16,9

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).

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (taulukko 101, s. 173)

⁷ IMVigor 211 -tutkimus: kohortissa 1 immuunivälitteisiä haittoja raportoitiin 15,3 %:lla ja kohortissa 2 yhtensä 18,3 %:lla potilaista.

3.6 Pohdinta

1. linja

Atetsolitsumabin käyttöaihe 1. linjassa perustuu yhteen faasin II -tutkimukseen (IMvigor 210), jossa ei ole vertailevaa tutkimushaaraa ja jonka seuranta on vielä keskeneräinen. Tutkimuksen perusteella tiedetään, että hoitovasteen saavutti 23 % potilaista. Suurella osalla vasteen saavuttaneista potilaista (70 %) vaste jatkui edelleen, kun seuranta ajan mediaani oli 17 kuukautta. Tutkimukseen osallistuneista potilaista puolet on kuollut 16 kuukauden kuluessa tutkimuksen aloituksesta (OS mediaani 15,9 kk).

IMvigor 210 -tutkimuksen (kohortti 1) tulokset ovat osittain vaatimattomampia kuin historiallisena kontrollina käytetyn faasin III tutkimuksen tulokset. Tässä vertailututkimuksessa (de Santis ym. 2012) on arvioitu kahden karboplatiinia sisältävän hoidon (CG ja M-CAVI) tehoa ja turvallisuutta. On kuitenkin huomioitava, että vertailu historialliseen kontrolliin ei ole validi tapa arvioida hoidon vaikutusta. Vertailemalla atetsolitsumabi-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).

Euroopan lääkevirasto (EMA) on perustellut atetsolitsumabin myyntilupaa 1. linjan hoitona kokonaisuutella viitaten raportoituihin tuloksiin uroteelikarsinoman 2. linjan hoidossa ja eipienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (EPAR, EMA 2017). Hoidollisen arvon arvioinnissa on syytä huomioida, että kuusi EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP) jäsentä⁸ on jättänyt eriyvän mielipiteen CHMP:n myyntilupaa puoltavasta kannanotosta (EPAR s.209, EMA 2017). Heidän mukaansa atetsolitsumabin turvallisuusprofiili on todennäköisesti suotuisa hoitovaihtoehtoihin verrattuna, mutta tehoon liittyy huomattavaa epävarmuutta. Jäsenet ovat jättäneet eriyvän mielipiteen, koska arvioivat atetsolitsumabin hyöty-haittasuhteen negatiiviseksi potilailla, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon. Kannanotossa suhtaudutaan kriittisesti myös käyttöaiheeseen 2. tai myöhemmän linjan hoitona.

IMvigor 210 -tutkimuksen kohortin 1 tulokset voidaan yleistää niihin potilaisiin, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon, mutta jotka soveltuvat karboplatiini-pohjaiseen solunsalpaajahoitoon. Atetsolitsumabi-hoidon vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, jotka eivät sovellu mihinkään solunsalpaajahoitoon.

2. linja

Atetsolitsumabin hoidollinen lisäarvo etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet aiemman platinaa sisältäneen hoidon, vaikuttaa vähäiseltä.

IMvigor 211 -tutkimuksen tulokset elossaoloajan (OS), elossaoloajan ennen taudin etene- mistä (PFS), vaste-osuuksien (ORR) ja elämänlaadun osalta ovat samansuuntaiset atetsolitsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Noin joka 7.–8. potilas sai vasteen hoitoon molemmissa ryhmissä. Vasteen kesto kuitenkin vaikuttaa pidemmältä atetsolitsumabi- hoitoa saaneilla potilailla kuin niillä potilailla, jotka ovat saaneet solunsalpaajahoitoa (vas- teen keston mediaani 21,7 kk vs. 7,4 kk). Lisäksi suurempi osa atetsolitsumabi-hoitoa saa- neista potilaista on elossa vuoden kuluttua ryhmiin satunnaistamisesta.

IMvigor 211- ja 210 -tutkimusten perusteella osa potilaista saa atetsolitsumabi-hoidosta pit- käkestöisen hyödyn ja myös käyttää atetsolitsumabia pitkään. Tutkimuksista julkaistujen ala- ryhmäanalyysojen perusteella ei kuitenkaan voida tunnistaa sellaisia potilaiden tai taudin ominaispiirteitä, joiden avulla hoitoa voitaisiin kohdentaa siitä todennäköisesti eniten hyöty- ville potilaille. Vaikka atetsolitsumabin vaikutus perustu T-solujen PD-1-reseptorin estoon, IMVigor 211 -tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että kasvaimen PD-L1-pitoisuus ei ole atetsolitsumabi-hoidon tehoa muovaava tekijä. Myöskään hoidon optimaalista kesto- ta ei voida arvioida tutkimuksen perusteella.

⁸ CHMP:ssä on puheenjohtajan lisäksi jäsen ja varajäsen kaikista EU jäsenmaista sekä Islannista ja Norjasta. Sen lisäksi komiteassa on enintään viisi erikseen nimettyä asiantuntijajäsentä. 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.

EMA:n arvion mukaan atetsolitsumabin teho ei ole huonompi ja turvallisuusprofiili on parempi kuin solunsalpaajahoidon. EMA:n näkemyksen mukaan atetsolitsumabia voidaan pitää hyväksyttävänä hoitovaihtoehtona, kun huomioidaan etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman huono ennuste nykyhoidoin (high unmet medical need). EMA kuitenkin toteaa, että osuus potilaista, joka selkeästi hyötyy atetsolitsumabi-hoidosta metastaattisen uroteelikarsinooman toisen tai myöhemmän linjan hoitona, on pieni. (EPAR)

IMVigor 211 -tutkimukseen ei Fimean arvion mukaan liity merkittäviä harhan lähteitä, lukuunottamatta elämänlaatuun liittyviä tuloksia. Se, että potilaat ja tutkimushenkilökunta tiesivät mitä lääkehoitoa potilaalle annostellaan, voi vaikuttaa potilaiden raportoimien tulosmuutustien (kuten terveyteen liittyvän elämänlaadun) ja haittojen raportointiin.

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimeassa. Myyntiluvan haltija toimitti tietoja yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi atetsolitsumabi-hoidon kohderyhmän kokoa ja hoidon kestoja. Haittavaikutuksen hoidon kustannukset oletettiin lääkekustannuksiin verrattuna pieneksi, minkä takia niitä ei huomioitu analyysissä.

4.1 Atetsolitsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinnat

Vertailtavien lääkehoitojen hinnat on esitetty **taulukossa 9**. Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 76,7 kg ja ihon pinta-ala 1,9 m². Se vastaa keskipainoa, jota oli käytetty Ruotsissa tehdyssä uroteelikarsinooman hoitoa käsittelevässä kustannusvaikutusanalyysissä (TLV 2017).⁹

Taulukko 9. Lääkkeiden hinnat ja potilaskohtaiset lääkekustannukset. Hinnat ovat verotomia tukkumyynnihintoja. Hoitojakson pituus on 21 päivää.

Hoito	mg / pakkaus	Hinta (€/pakkaus)	Annos/hoitojakso	Lääkekustannus (€/hoitojakso)	Lääkekustannukset (€/kk)
atetsolitsumabi	1 200 mg	5 178,00	1 200 mg	5 178	7 500
CG-hoito					
• karboplatiini	450 mg	19,50	450 mg/m ²	37	54
• gemsitabiini	2 000 mg	33,33	2 x 1 000 mg/m ²	63	92
vinfluniini	50 mg 250 mg	235,00 1 175,00	320 mg/m ²	3 055 ^a	4 425
taksaani					
• doetakseli	160 mg	59,00	75 mg/m ²	53 ^a	76
taksaani					
• paklitakseli	300 mg	25,32	175 mg/m ²	28 ^a	41

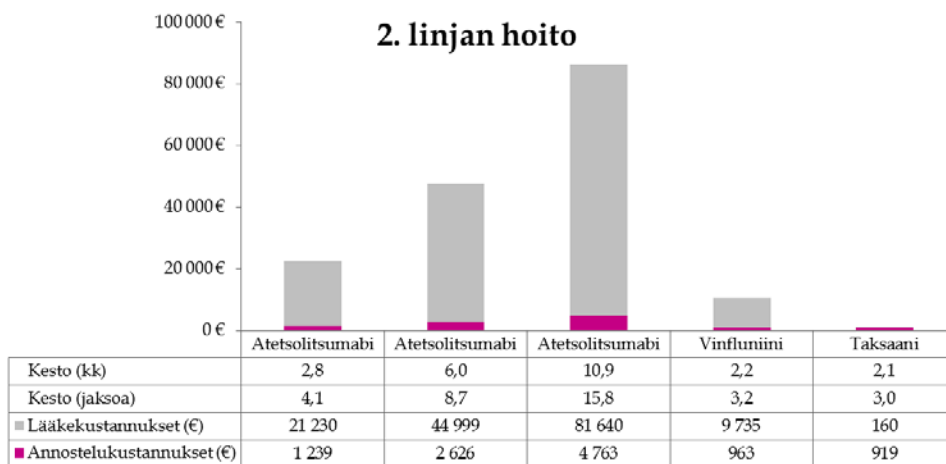
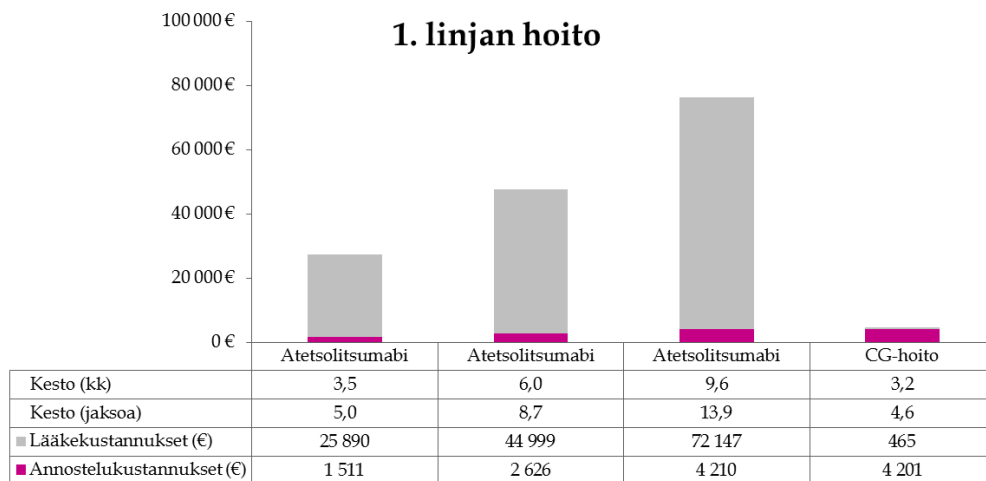
^a Vinfluniinin lääkekustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävää osuutta lääkeainetta ei voida hyödyntää. Se tarkoittaa, että esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan 608 mg vinfluniinia (3 x 50 mg + 2 x 250 mg). CG-hoidon ja taksaanien kustannus on laskettu tarkalleen tarvittavan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

4.2 Atetsolitsumabi-hoidon kokonaiskustannus sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Vertailtavien hoitojen lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **kuviossa 4**. Mahdollisia alennuksia, annosmuutoksia tai haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei ole huomioitu. Kustannukset on laskettu aloitettujen hoitojaksojen perusteella lääkkeen listahinnoin.

- **1. linjan hoito:** Atetsolitsumabi-hoito maksaa noin 27 000–76 000 €/potilas, kun hoidon kesto on 3,5–9,6 kuukautta (5,0–13,9 hoitojaksoa). Se on 23 000–72 000 euroa enemmän kuin CG-hoito, jonka kesto on 3,2 kuukautta (4,6 hoitojaksoa).
- **2. linjan hoito:** Atetsolitsumabi-hoito maksaa noin 22 000–86 000 €/potilas, kun hoidon kesto on 2,8–10,9 kuukautta. Se on 12 000–76 000 euroa enemmän kuin vinfluniini-hoito (kesto 2,1 kk) ja 21 000–85 000 € enemmän kuin taksaani-hoito (kesto 3,2 kk).

⁹ Rakko- ja virtsatiesyöpien vallitsevuuden sukupuolijakaumalla painotettu suomalaisten miesten ja naisten keskipaino on 81,9 kg (Suomen Syöpärekisteri 2016, Finriski 2012). Tämän perusteella ihon pinta-ala arvio on 2,0 m²



Kuvio 4. Eri pituisten hoito-ohjelmien kustannukset (annostelu- ja lääkekustannukset potilasta kohden). Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikaarsinooman hoito potilailla, joille sisplatiinia sisältävä hoito ei sovellu (1. linja) tai jotka ovat saaneet platinaa sisältävän hoidon (2. linja)

Hoidon kesto

Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. **Kuviossa 4** atetsoliitsumabi-hoidon kustannukset on raportoitu kolmelle eri hoidon kestolle, jotka ovat

- hoidon keston mediaani IMvigor 210 -tutkimuksessa (1.linjan hoidossa 3,55 kuukautta, ≥ 2 . linjan hoidossa 2,8 kuukautta) (**taulukko 10**)
- Mallinnukseen perustuva hoidon keston keskiarvo (1. linja: 9,6 kuukautta ja 2. linja: 10,9 kuukautta). Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan, keskiarvo kuvaa mediaania paremmin hoidon kestoä väestössä jossa osa potilaista sekä hyötty että käyttää hoitoa pitkään. Tästä syystä myyntiluvan haltija toimitti Fimean arvioitavaksi mallintamiseen perustuvat tulokset IMvigor210 -tutkimuksesta. Hoidon keston keskiarvojen mallintamisessa on käytetty Kaplan-Meier -tuloksia viimeiseen havaintoon asti, minkä jälkeen on suoritettu ekstrapolaatio käyttäen yleistettyä gammajakaumaa.
- Fimean valitsema hoidon kesto (6 kk).

CG-, vinflumiini- ja taksaani-hoidon kestot perustuvat tutkimuksissa raportoituihin hoidon keston mediaaneihin (De Santis ym. 2012, Bellmunt ym. 2009, Petrylak ym. 2016, Vaughn ym. 2002)

Taulukko 10. Hoidon kestot IMvigor210 -tutkimuksen kohorteissa 1 ja 2 (katkaisuaikajankoh-
ta 4.7.2016).

Lääke	Kohortti 1 (1. linja)	Kohortti 2 (≥2. linja)
Hoidon kesto (viikkoa)		
Mediaani	15,0 (3,5 kk)	12,3 (2,8 kk)
Min - Max	0–102	0–104
Osuus potilaista (%), joilla hoito on kestänyt		
0 – 13 viikkoa	46,2	51,9
>13 – 26 viikkoa	19,3	15,2
>26 – 39 viikkoa	7,6	8,1
>39 – 52 viikkoa	5,9	4,8
>52 viikkoa	21,0	20,0

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama tieto

Annostelukustannukset

Infusioiden 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. Kaikille hoidoille on käytetty samaa annostelukustannusta.

Atetsolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infusiona kolmen viikon välein. (Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi).

Vinfluniini annetaan 20 minuutin laskimonsisäisenä infusiona kolmen viikon välein (Valmisteyhteenveto, vinfluniini)

CG-hoito annostellaan kolmen viikon hoitajakson päivinä 1 ja 8. Gemsitabiini annostellaan 30 minuuttia kestäväenä infusiona päivänä 1 ja 8. Karboplatiini annostellaan laskimonsisäisenä infusiona gemsitabiinin jälkeen päivänä 1. (De Santis ym. 2012)

Taksaanit (dosetakseli tai paklitakseli) annostellaan laskimonsisäisenä 30–60 minuutin infusiona kolmen viikon välein.

Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa immuno-onkologisten (IO) -hoitojen kokonaiskustannuksiin¹⁰. On kuitenkin syytä todeta, atetsolitsumabi-hoidon haittaprofiili vaikuttaa suotuisalta solunsalpaajahoiton verrattuna. Sen takia haittojen hoidon kustannusten oletetaan olevan pienemmät atetsolitsumabia saaneilla potilailla kuin solunsalpaajahoidossa.

¹⁰ Vakavasta haitasta seuraavat hoitokustannukset voivat olla huomattavat. Koska pieni osuus potilaista kokee vakavan haitan (esimerkiksi pneumoniittia esiintyi 3,1 %:lla atetsolitsumabia metastasoituneen uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon saaneista potilaista), vaikutus keskimääräisiin kokonaiskustannuksiin on kuitenkin pieni.

4.2.1 Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Atetsolitsumabi-hoidon kustannuksiin voivat vaikuttaa mahdolliset sairaaloille myönnettävät alennukset ja hoidon kesto. Näiden vaikutusta atetsolitsumabi-hoidon potilaskohtaisiin kustannuksiin on havainnollistettu **kuviossa 5**.

0 %	23 812	47 625	71 437	95 250	127 000
10 %	21 562	43 125	64 687	86 250	115 000
20 %	19 313	38 625	57 938	77 250	103 000
30 %	17 063	34 125	51 188	68 250	91 000
40 %	14 813	29 625	44 438	59 250	79 000
50 %	12 563	25 125	37 688	50 250	67 001
60 %	10 313	20 625	30 938	41 251	55 001
	3	6	9	12	16
	Kesto (kk)				

Kuvio 5. Atetsolitsumabi-hoidon keston ja mahdollisten alennusten vaikutus kustannuksiin (€/potilas). Laskelmissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset.

4.3 Budjettivaikutusanalyysi

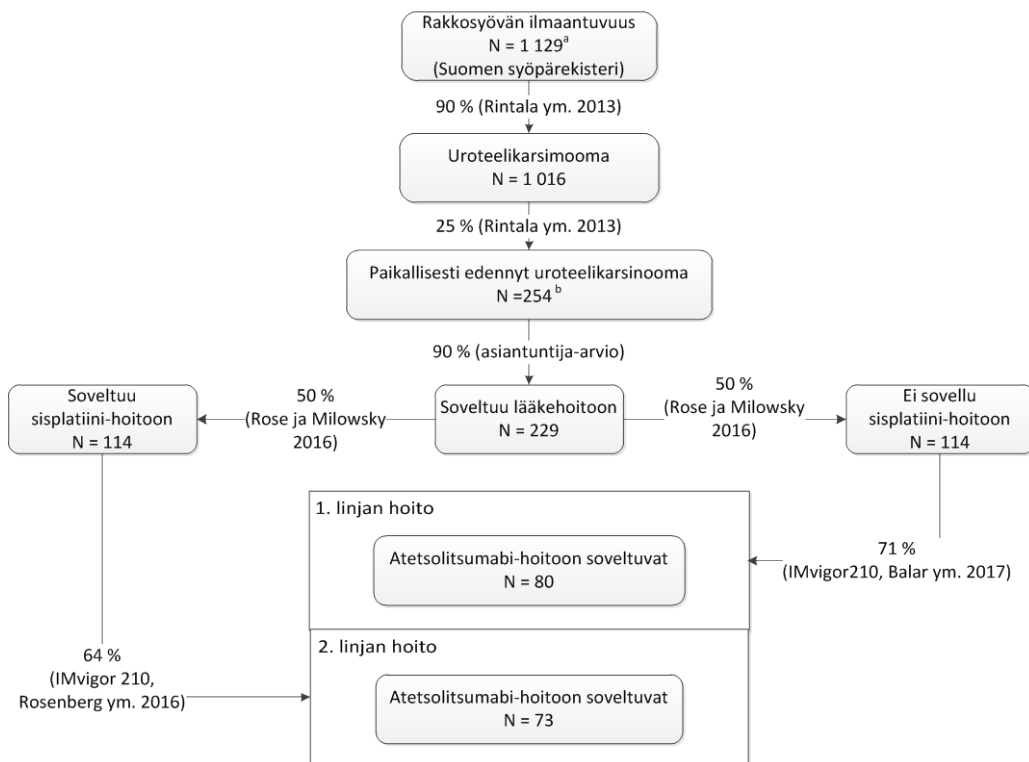
Budjettivaikutus riippuu muun muassa hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja yksittäisten potilaiden hoidon kestoista. Budjettivaikutusanalyysissä on oletettu, että kaikki immunoonkologiseen hoitoon (IO-hoito) soveltuvat potilaat saisivat atetsolitsumabia.

Myyntiluvan haltijan arvio hoidettavien potilaiden lukumäärästä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan IO-hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä on noin 80 potilasta 1. linjan hoidossa ja 70 potilasta 2. linjan hoidossa (**kuvio 6**).

IO-hoitoon soveltuvien potilaiden osuus on laskettu IMvigor 210 -tutkimuksessa hoidettujen ja seulottujen potilaiden perusteella. Kohortissa 1, jossa seulottiin 167 potilasta, atetsolitsumabi-hoito voitiin aloittaa 71 prosentille. Vastaavasti kohortissa 2 atetsolitsumabi-hoitoa sai 64 prosenttia seulotuista potilaista (311/486) (Balar ym. 2017).

Myyntiluvan haltijan mukaan potilasmäärän ennustamiseen liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta, erityisesti 2. linjan hoidossa. Ennuste voi olla yliarvio, sillä osa potilaista ei siedä mitään toisen linjan hoitoa. Toisaalta IO-hoidon piiriin saattaisi tulla sellaisia potilaita, joilla alun perin diagnosoitu pinnallinen uroteelikarsinoma on uusiutunut paikallisesti edenneenä tai etäpesäkkeisenä.



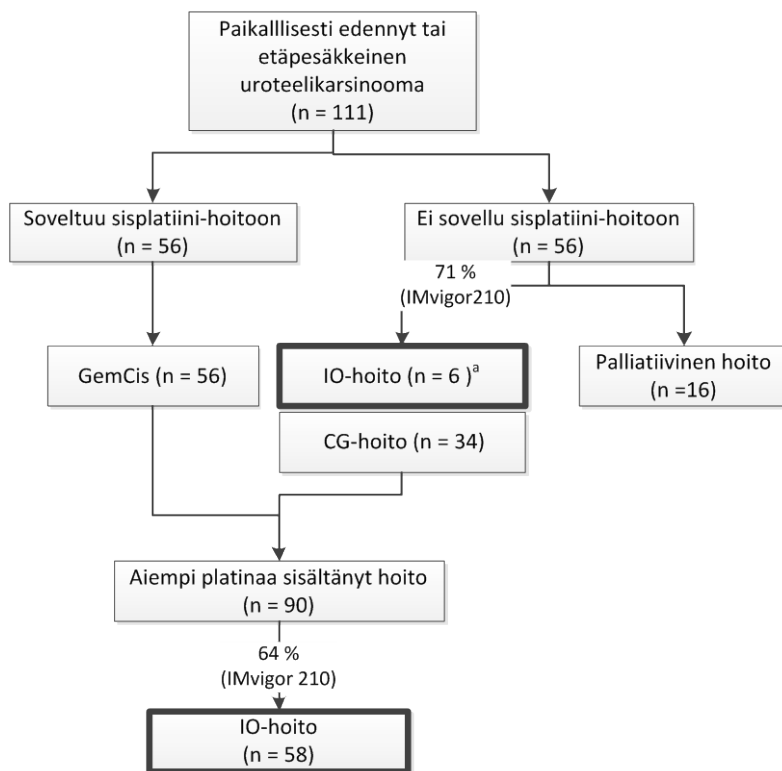
Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa immuno-onkologiseen hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärän arviointiin (Fimean piirtämä kuva).

Fimean arvio hoidettavien potilaiden lukumäärästä

Fimean näkemyksen mukaan immuno-onkologista hoitoa saavien potilaiden lukumäärä voisi olla 5–10 potilasta vuosittain 1. linjan hoidossa ja 50–70 potilasta vuosittain 2. linjan hoidossa.

Ero myyntiluvan haltijan ja Fimean arvioissa johtuu ensisijaisesti siitä, että Fimea arvioi vuodessa hoidettavan noin 111 etäpesäkkeistä tai paikallisesti edennyttä uroteelikarsinoomaa sairastavaa potilasta (Myyntiluvan haltijan arvion mukaan hoitoon soveltuu 229 potilasta). Rakko- ja virtsateiden syövän ilmaantuvuus oli 1 270 tapausta vuonna 2015. Uusista tapauksista noin 5 prosenttia on metastasoinut ($n = 64$) ja noin 25 prosenttia tunkeutuu lihakseen ($n = 318$) totemishetkellä. Lihakseen tunkeutuvan rakkosyvän 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 prosentilla potilaista toimenpidettä seuraavan vuoden aikana ($n = 47$) (Stein ym. 2001).

Lisäksi Fimea olettaa, että vain pieni osa potilaista, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon, saa ensilinjassa IO-hoidon. Sen sijaan potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältäneen hoidon, IO-hoitojen oletetaan korvaavan vinfluniinin ja taksaanien käyttöä.



Kuvio 7. Fimean lähestymistapa immuno-onkologiseen hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärän määrittämiseen. ^a Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan immuno-onkologiset hoidot eivät tule korvaamaan CG-hoidon käyttöä ja vain pieni osa potilaista tulee jatkossa saamaan immuno-onkologisen hoidon ensilinjassa.

Hoidettavien potilaiden lukumäärän arviointiin liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta. On mahdollista, että hoidon kohderyhmän koko on Fimean arviota pienempi. Esimerkiksi vinfluniinin tukkumyynnin arvo oli 218 000 euroa vuonna 2016 (QuintilesIMS 2017). Se voisi vastata noin 22 potilaan hoitoa (10 000 €/potilas). Lisäksi, klinisen asiantuntijan mukaan, pieni osa potilaista saa toisessa hoitolinjassa uudestaan platinaa sisältävän hoidon (jos riittävä vaste 1. linjassa) tai taksaanin.

4.3.1 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimean arvio mukaan

- **1. linjan hoito:** Mikäli 5–10 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabi-hoitoa CG-hoidon sijaan, tästä aiheutuisi vuositasolla noin 0,36–0,72 miljoonan euron lisäkustannus (72 000 €/potilas CG-hoitoon verrattuna). Pembrolitsumabi-hoidon kestoksi on oletettu 9,6 kuukautta ja CG-hoidon kestoksi 3,2 kuukautta.
- **2. linjan hoito:** Mikäli 50–70 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabi-hoitoa vinfluniini-hoidon sijaan, tästä aiheutuisi vuositasolla noin 3,8–5,3 miljoonan euron lisäkustannus (lisäkustannus 76 000 €/potilas vinfluniini-hoitoon verrattuna). Taksaanihoitoon verrattuna lisäkustannus on jonkin verran suurempi (85 000 €/potilas). Atetsolitsumabi-hoidon kestoksi on oletettu 10,9 kuukautta. Vinfluniini-hoidon kestoksi 2,2 kuukautta ja taksaani-hoidon kestoksi 2,1 kuukautta (3 hoitojaksoa).

Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon on myönnetty myyntilupa atetsolitsumabin lisäksi kahdelle PD1-estäjälle nivolumabille ja pembrolitsumabille. Ensilinjan hoidossa atetsolitsumabin kanssa markkinaosuudesta kilpailee pembrolitsumabi ja 2. linjan hoidossa pembrolitsumabi ja nivolumabi.

4.3.2 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Budjettivaikutuksen arviointiin liittyy lukuisia epävarmuustekijöitä, joista suurimmat liittyvät hoidon keston, arvioitua potilasmäärään sekä mahdollisiin alennuksiin. Myös atetsolitsumabi-hoidon ja solunsalpaajahoidon annostelukustannuksissa voi olla eroja. Lisäksi budjettivaikutuksen arviointi perustuu oletukseen, että atetsolitsumabi-hoito korvaa muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä. Mikäli atetsolitsumabi-hoitoa käytetään uutena hoitolinjana ja esimerkiksi vinfluniini-hoitoa käytetään atetsolitsumabi-hoidon jälkeen, niin budjettivaikutukset ovat edellä esitettyä suuremmat.

4.4 Pohdinta

Atetsolitsumabi-hoito maksaa noin 76 000–86 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 9,6–10,9 kuukautta. Fimean arvioin mukaan vuosittain 5–10 potilasta voisi saada immuno-onkologista hoitoa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman 1. linjan hoitona ja 50–70 potilasta toisen linjan hoitona.

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. Myyntiluvan haltija on todennut, ettei tukkumyyntihinnan käyttö arvioinnissa anna todellista kuvaa valmisteiden taloudellisesta arvosta, sillä myyntiluvan haltijalla on yleensä valmius antaa sairaala-kohtaisia alennuksia tai solmia hallitun käyttöön otot sopimuksia riippuen kilpailutusten aikatauluista sekä sairaanhoitopiirin vaatimuksista. Tarjoushinnat ovat luottamuksellisia myyntiluvan haltijan ja sairaanhoitopiirin välisen sopimuksen perusteella.

Asian havainnollistamiseksi seuraavaksi on kuvattu mahdollisia esimerkkejä siitä, mitä erilaiset sopimukset voisivat käytännössä tarkoittaa. Fimean tiedossa ei ole mahdollisten sairaaloille ehdotettujen sopimusten sisältöä. On kuitenkin syytä korostaa, ettei sopimusmenettelyjen ensisijainen tarkoitus ole edistää sellaisten hoitojen käyttöönottoa, joiden hoidollisen arvon odotetaan olevan vähäinen.

- **Yksinkertainen alennusmenettely:** Yksinkertaiset taloudelliset sopimukset ovat usein tarkoituksenmukainen sopimusmenettely. Niiden hallinnointi ja toteuttaminen on yksinkertaista, eikä se vaadi ylimääräistä työtä hoito- tai apteekkihenkilökunnalta. Riittävän alennuksen arviointi on kuitenkin vaikeaa ilman kustannusvaikuttavuusanalyysejä ja näkemystä maksuhalukkuuden kynnysarvosta.

Tutkimuksissa ei ole onnistuttu osoittamaan, että atetsolitsumabi-hoito on teholtaan parempi kuin solunsalpaajahoido. Sen takia voisi olla perusteltua, että atetsolitsumabi-hoidon kustannus per hoitajakso (21 päivää) ei ole suurempi kuin vinfluniini-hoidon kustannus. Toisin sanoen, käytön ehtona voisi olla noin 50 % hinnan alennus. Alennus tulisi olla tätä suurempi, mikäli sairaala hankkii vinfluniinia alennettuun hintaan.

- **Palautusmenettely:** Maksu palautetaan niiden potilaiden osalta, jotka eivät saavuta sovittua tavoitetta. Tässä tapauksessa hoidon tavoitteeksi voisi määritellä esimerkiksi, että potilas on saavuttanut täydellisen tai osittaisen vasteen tai tauti on stabiili tietyn ajan kuluttua hoidon aloituksesta. IMVigor 210 -tutkimuksessa (kohortti 2) näitä potilaita oli noin 50 prosenttia. 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.

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

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, Balar AV, Galsky MD, ym. IMvigor210: Updated Analyses of First-Line Atezolizumab in Cisplatin-Ineligible Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma. ESMO 2016 -kongressiposteri.

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

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

European Medicines Agency (EMA). Assessment report (Tecentriq). EMA/505694/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf

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

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

Loriot Y, Rosenberg JE, Powles T, ym. Atezolizumab in Platinum-Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (mUC): Updated OS, Safety and Biomarkers From the Phase II IMvigor210 Study. ESMO 2016 – kongressiposteri.

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, Loriot Y, Durán I, ym. IMvigor211: A Phase III Randomized Study Examining Atezolizumab vs. Chemotherapy for Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma. EACR 2017a -kongressiesitys.

Powles T, Durán I, van der Heijden MS, ym. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2017b Dec 18. pii: S0140-6736(17)33297-X. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X. [Epub ahead of print].

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, pp. 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, pp. 544–5.

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

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 Feb 1;19(3):666–75.

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

Suomen virallinen tilasto (SVT): Julkisten menojen hintaindeksi [verkkojulkaisu]. ISSN=1798-4505. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 3.12.2017]. Saantitapa: <http://www.stat.fi/til/jmhi/index.html>

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Opdivo (nivolumab). https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2017/bes170905_halsoekonomisk_bedomning_opdivo_urotelial_cancer.pdf

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

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 23.11.2017] http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.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

Valmisteyhteenveto vinfluniini (Javlor®) [päivitetty 30.7.2014]. 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 II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):937–40.

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 atetsolitsumabin tehoa tai turvallisuutta on tutkittu uroteelikarsinooman hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

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

Poissulkukriteerit:

- 1) Atetsolitsumabia 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 (atezolizumab OR MPDL3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR Tecentriq OR anti-PDL1)

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 (atezolizumab OR mpdl3280a OR rg-7446 OR rg7446 OR tecentriq OR anti-pdl1) 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 (atezolizumab OR MPDL3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR Tecentriq OR anti-PDL1) (limited to Controlled Trials)

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

Kirjallisuushaun tulokset:

Tietokantahaussa tunnistetuista viitteistä (PubMed: n = 17, Scopus: n = 31 ja Cochrane: n = 12) hylättiin suurin osa abstraktin ja otsikon lukemisen perusteella. Taulukossa luetellut artikkelit luettiin kokonaisuudessaan.

Taulukko 11. Tutkimusten valinta koko tekstin lukemisen perusteella.

Viite	Päätös (kommentti)
Balar AV, ym. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multi-centre, phase 2 trial. <i>Lancet</i> 2017;389:67-76.	Hyväksytty (IMvigor 210, kohortti 1)
Bochner BH. Re: Atezolizumab in Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed Following Treatment with Platinum-based Chemotherapy: A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Trial. <i>Eur Urol</i> 2017;71:299-300.	Hylätty (Tutkimuksen yhteenveto ja kommentti)
Castellano D, ym. A phase III study of the efficacy and safety of adjuvant atezolizumab (anti-PDL1) vs observation in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder (IMvigor 010). <i>European Urology, Supplements</i> 2016;15:e1143.	Hylätty (meneillään oleva tutkimus)
Chang SS. Re: Atezolizumab in Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed following Treatment with Platinum-Based Chemotherapy: A Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Trial. <i>J Urol</i> 2016;196:1637-8.	Hylätty (kommentti)
Rosenberg ym. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. <i>Lancet</i> 2016;387:1909-20.	Hyväksytty (IMvigor 210, kohortti 2)
Singh P, ym. S1605: phase II trial of atezolizumab in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. <i>Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states</i> 2017;35.	Hylätty (ei lihakseen tunkeutunut rakkosyöpä)
Snyder A, ym. Contribution of systemic and somatic factors to clinical response and resistance to PD-L1 blockade in urothelial cancer: An exploratory multi-omic analysis. <i>PLoS Med</i> 2017;14:e1002309.	Hylätty (exploratory analyses of subset of the patients treated on IMvigor 210)

Meneillään olevien tutkimusten tunnistaminen

Edellä kuvatun kirjallisuushaun lisäksi, tehtiin haku ClinicalTrials- ja EudraCT (European Clinical Trials) -tietokantoihin (13.9.2017). Haun tavoitteena oli tunnistaa meneillään olevat faasin III -tutkimukset, joissa atezolizumabia sisältävän hoidon tehoa tai turvallisuutta tutkitaan uroteelikarsinoman hoidossa.

ClinicalTrials-tietokannassa käytettiin hakusanoja: ((cancer OR carcinoma) AND (urotheli* OR bladder OR transitional)) AND (atezolizumab OR MPDL3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR Tecentriq). Vastaavasti EudraCT-tietokannassa käytettiin hakusanoja: atezolizumab OR MPDL3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR Tecentriq.

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

- IMvigor211 (NCT02302807, EudraCT: 2014-003231-19)
- IMvigor130 (NCT02807636, EudraCT: 2016-000250-35)
- IMvigor010 (NCT02450331, EudraCT: 2014-005603-25)

LIITE 2. Yhteenveto IMVigor 211- ja IMVigor 210 -tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä.

	IMvigor211 (≥2. linjan hoito)		IMvigor 210 kohortti 2 (≥2. linjan hoito)	IMvigor 210 kohortti 1 (1. linjan hoito)
	Atetsolitsumabi	Solunsalpaajahoito	Atetsolitsumabi	Atetsolitsumabi
N	467	464	310	119
Ikä, vuotta mediaani (vaihteluväli)	67 (33–88)	67 (31–84)	66 (32–91)	73 (51–92)
Miehiä, %	76	78	78	81
ECOG luokka, %				
0	47	45	38	38
1	53	55	62	42
2			<1	20
Tupakoija (nykyinen tai entinen), %	70	74	65	71
Kasvaimen PD-L1 -pitoisuus				
IC2/3 (PD-L1-pitoisuus ≥5 %)	25	25	33	27
IC1, (PD-L1-pitoisuus ≥1 % ja <5 %)	43	41	32	40
IC0, (PD-L1-pitoisuus < 1 %)	32	33	33	33
Primaarikasvaimen sijainti				
virtsarakko	69	73	74	65
munuaisallas	14	11	13	17
virtsanjohdin	13	13	7	10
virtsaputki	2	2	2	7
Etäpesäkkeet				
vain imusolmukkeissa	12	14	14	26
sisäelimissä	77	77	78	66
maksametastaasi	30	28	31	21
Riskitekijöiden^a lukumäärä, %				
0	31	30	27	29
1	46	45	38	56
2	18	21	29	15
3	5	4	7	
Aiempi kystektomia	43	43	37	35
Aiempien metastaattisen taudin hoitojen lkm				
0	28	26	22	-
1	53	56	39	-
≥ 2	19	18	40	-

^a IMvigor 211 ja IMvigor 210, kohortti 2: Riskitekijöitä ovat ECOG luokka ≥ 1, maksametastaasi, hemoglobiini < 10 g/dl. IMvigor 210, kohortti 1: tutkimuksessa huomioitiin ainoastaan ECOG luokka ≥ 1 ja maksametastaasi

Lähde: Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR, EMA 2017)



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