



versio 27.6.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio ja perusteet  
neuvostolle suosituksen antamiseksi

**Atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja  
pembrolitsumabi -lääkkeet levinneen virtsarakko-  
syövän hoidossa**



versio 27.6.2018

## Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen .....	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus .....	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu .....	1
3.	Terveysongelman vakavuus .....	3
4.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset .....	3
4.1.	Fimean arviointiraportit .....	3
4.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset .....	3
4.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset .....	4
5.	Intervention sisällöstä .....	5
6.	Vaihtoehdot interventiolle .....	6
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys .....	7
8.	Intervention vaikuttavuus .....	7
9.	Intervention turvallisuus .....	10
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset .....	11
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus .....	13
12.	Eettinen tarkastelu .....	14
13.	Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta .....	14
14.	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta .....	15
15.	Johtopäätökset .....	15
15.1.	Johtopäätös edellä todetun perusteella .....	17
	Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet .....	18
	Liite 2. Lähteet .....	19



STM038:00/2017

## 1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Tämä perustelumuistio käsittelee kolmea sairaalassa käytettävää lääkettä, atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia, joille on myönnetty käyttöaihe virtsarakkosyövän hoitoon Euroopassa vuonna 2017. Näistä lääkehoidoista tässä käyttöaiheessa ei ole annettu aiempaa Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikomaneevoston suositusta.

Palkon suositus perustuu kolmeen Fimean tuottamaan arviointiraporttiin sekä näitä käsittelevään yhteenvetoon (Rannanheimo ym. 2018a,b,c, Hyvärinen 2018). Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikomaneevoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaan (Terveystieteiden tutkimuslaki 1202/2013).

## 2. Aiheen määrittely ja rajaus

### 2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

#### *Terveysongelma*

Suositus koskee paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitoa.

Virtsarakkosyöpä on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnansyöpä. Suurin osa, noin 90 %, virtsateiden pahanlaatuisista kasvaimista on virtsarakkosyöpiä. Lähes kaikki virtsarakkokarsinoomat (n. 95 %) sijaitsevat virtsarakossa (Rannanheimo ym. 2018 a,b,c, Hyvärinen 2018). Virtsarakkosyövästä käytetään joskus myös nimiä rakkosyöpä tai uroteelikarsinooma.

#### *Interventio*

Kolmelle PD-1/PD-L1-estäjälle, atetsolitsumabille, nivolumabille ja pembrolitsumabille on myönnetty käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitoon vuonna 2017. Nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on jo aiemmin hyväksytyjä käyttöaiheita eräiden muiden syöpien hoidossa ja niiden kohdalla on käyttöaihetta laajennettu virtsarakkosyövän hoitoon.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Euroopan lääkevirasto EMA on rajoittanut pembrolitsumabin ja atetsolitsumabin käyttöaihetta virtsarakkosyövän 1. linjan hoidossa (EMA:n päätös 1.6.2018). Nivolumabin osalta ei

STM038:00/2017

tehty uusia rajoituksia. Ennen rajausta käyttöaihe oli kasvaimen PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimaton potilasjoukko. Rajauksen jälkeen käyttöaiheet ovat seuraavat (muutokset lihavoitu):

- **Atetsolitsumabi** monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta virtsarakkosyöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon
  - aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen (≥2. linja) tai
  - jos sisplatiinin ei katsota sopivan potilaalle **ja kasvaimet ilmentävät PD-L1 -ligandia  $\geq 5\%$**  (1. linja).
- **Nivolumabi** monoterapiana on tarkoitettu aikuisten paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut (≥2. linja).
- **Pembrolitsumabi** monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen virtsarakkosyövän hoitoon aikuisille,
  - jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa (≥2. linja) tai
  - jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa **ja joiden kasvaimen ilmentävät PD-L1 -ligandia ja joiden CPS  $\geq 10\%$  (CPS = Combined positive score (PD-L1 ligandia ilmentävien tuumori- ja immuunisolujen määrä suhteessa tuumorisolujen kokonaismäärään))**.

Käyttöaiheiden rajauksista ei 27.6.2018 mennessä ole julkaistu virallisia suomenkielisiä käännöksiä. Edellä esitetyt käyttöaiheen rajaukset on käännetty PALKO:n toimesta. EMA:n ehdottamat käyttöaiheen rajaukset ovat (muutokset lihavoitu):

- “Keytruda<sup>1</sup> as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and **whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS)  $\geq 10$** ”
- “Tecentriq<sup>2</sup> as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are considered cisplatin ineligible, and **whose tumours have a PD-L1 expression  $\geq 5\%$** ”

Euroopan komissio tekee lopullisen päätöksen käyttöaiheen rajauksesta.

---

<sup>1</sup> pembrolitsumabi

<sup>2</sup> atetsolitsumabi

STM038:00/2017

Ensilinjan (1.) hoidolla tarkoitetaan ensimmäistä lääkehoitoa, jonka potilas saa levinneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitoon.

Toisen tai myöhemmän linjan ( $\geq 2$ . )hoidolla tarkoitetaan potilaalle annettavaa lääkehoitoa silloin, kun tauti ei reagoi ensilinjan hoidolle tai etenee ensilinjan hoitojen jälkeen.

### 3. Terveysongelman vakavuus

Levinnen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän ennuste on yleensä huono. Tutkimuksissa elossaoloajan mediaanin on raportoitu vaihtelevan välillä 8–16 kuukautta ensilinjan hoitoa saaneilla potilailla ja 7–9 kuukautta toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla (Rannanheimo ym. 2018 a,b,c, Hyvärinen 2018).

### 4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

#### 4.1. Fimean arviointiraportit

Palkon suositus perustuu kolmeen Fimean julkaisemaan arviointiraporttiin:

- Atetsolitsumabi virtsarakkosyövän hoidossa (Rannanheimo ym. 2018a)
- Nivolumabi virtsarakkosyövän hoidossa (Hyvärinen ym. 2018)
- Pembrolitsumabi virtsarakkosyövän hoidossa (Rannanheimo ym. 2018b)

sekä näiden kolmen raportin perusteella laadittuun koosteeseen (Rannanheimo ym. 2018c).

Fimean arvioinnit on julkaistu tammikuussa 2018. EMA on rajoittanut pembrolitsumabin ja atetsolitsumabin käyttöaihetta virtsarakkosyövän 1. linjan hoidossa 1.6.2018. Muutos käyttöaiheessa perustuu Keynote-361- ja IMvigor130-tutkimusten aikaisen vaiheen tuloksiin, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut EMA:n arvioitavaksi toukokuussa 2018. Näiden -tutkimusten tietoja ei ollut käytössä Fimean arvioinnin ajankohtana.

#### 4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomessa ei ole laadittu kansallista hoitosuositusta edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitoon.

Virtsarakkosyövän hoidosta on julkaistu kattava katsaus vuonna 2018 (Sairanen ym 2018).

STM038:00/2017

### 4.3. Ulkomaiset hoitosuosituksset ja selvitykset

Fimean arviointiraportissa (Rannanheimo ym. 2018c) on raportoitu yhteenveto Englannin ja Walesin, Kanadan, Ruotsin, ja Tanskan arvioinneista ja kannanotoista (tilanne tammikuussa 2018). Sen jälkeen on julkaistu Norjan kannanottoja. Päivitetty kooste on raportoitu taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Eräiden ulkomaisten organisaatioiden kannanottoja PD1/PD-L1 -estäjien käyttöön tai korvattavuuteen virtsarakkosyövän hoidossa.

Maa (organisaatio)	Lääke (käyttöaihe)	Kannanotto / suositus	Lähde
Englanti ja Wales (NICE)	Atetsolitsumabi (1. linja)	Voidaan käyttää osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa. Suositus on ehdollinen hallitun käyttöönoton sopimukselle.	Nice 2017a
	Atetsolitsumabi (2. linja)	Arviointi käynnissä (Lopullisen suosituksen julkaisuajankohtaa ei ole määritetty)	Nice 2018a
	Pembrolitsumabi (1. linja)	Arviointi käynnissä (Lopullisen suosituksen odotettu julkaisuajankohta: 15.8.2018)	Nice 2018b
	Pembrolitsumabi (2. linja)	Voidaan käyttää osana Cancer Drug Fund -rahaston toimintaa. Suositus on ehdollinen hallitun käyttöönoton sopimukselle. Suositukselle on asetettu hoidon kestoon liittyviä kriteereitä.	Nice 2018c
	Nivolumabi (2. linja)	Arviointi käynnissä (Lopullisen suosituksen odotettu julkaisuajankohta: 18.7.2018)	Nice 2018d
Kanada (CADTH)	Pembrolitsumabi (2. linja)	Pembrolitsumabin korvattavuutta suositellaan ehdollisena sille, että hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan neuvoteltua hyväksyttävälle tasolle. Lisäksi korvattavuudelle on asetettu potilaiden toimintakykyyn ja hoidon kestoon liittyviä kriteerejä.	CADTH 2018
Ruotsi (NT-rådet)	Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi (1. linja)	Molempia hoitoja voidaan käyttää. Suositu perustuu hankintahintaan (de upphandlade priserna)	NT-rådet 2018
	Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi (2. linja)	Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi ovat ensisijaisia hoitovaihtoehtoja. Nivolumabia voidaan käyttää toissijaisena vaihtoehtona. Suositus perustuu hankintahintaan (de upphandlade priserna)	NT-rådet 2018
Tanska (Medicinrådet)	Atetsolitsumabi (1. ja 2. linja)	Arviointi on käynnissä (Lopullisen suosituksen julkaisuajankohtaa ei ole määritetty)	Medicinrådet 2018
	Nivolumabi (2. linja)	Voidaan käyttää. Käytölle on asetettu potilaan toimintakykyyn liittyviä kriteereitä. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen.	Medicinrådet 2017a
	Pembrolitsumabi (1. ja 2. linja)	Voidaan käyttää. Käytölle on asetettu potilaan toimintakykyyn liittyviä kriteereitä. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen.	Medicinrådet 2017b
Norja (Nye Metoder)	Atetsolitsumabi (1. ja 2. linja)	Atetsolitsumabia voidaan käyttää	Nye Metoder nr. 6 (Juni 2018)
	Nivolumabi (≥2. linja)	Nivolumabia voidaan käyttää.	Nye Metoder 2018b
	Pembrolitsumabi (≥2. linja)	Pembrolitsumabi voidaan käyttää.	Nye Metoder 2018c
	Pembrolitsumabi (1. linja)	Arviointi käynnissä (Suosituksen julkaisuajankohtaa ei ole määritelty)	Nye Metoder 2018d

Osa arvioinneista on vielä käynnissä, eikä lopullista suositusta ole julkaistu. Valmistuneet suositukset pääsääntöisesti puoltavat PD-L1/L1-estäjien käyttöä virtsarakkosyövänkarsinooman hoidossa. Suositukset ovat kuitenkin ehdollisia lääkkeen hinnanalennukselle. Riittävän alennuksen määrää ei suosituksissa yleensä raportoida, ja vain lääkkeen listahinta on julkista tietoa. Se kuinka suuria hinnanalennuksia eri maissa on onnistuttu neuvottelemaan, on salassa pidettävää tietoa.



STM038:00/2017

Hinnanalennusten lisäksi esimerkiksi NICE (Englanti) ja CADTH (Kanada) ovat liittäneet suosituksiin hoidon kestoon tai potilaan toimintakykyyn liittyviä kriteereitä. Lisäksi NICE on suositellut atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin rahoitusta osana Cancer Drug Fund (CDF) -rahaston toimintaa. Englannissa uudet syöpälääkkeet voidaan rahoittaa CDF-rahastosta silloin, kun NICE arvioi hoidolla olevan uskottavaa potentiaali rutiinomaiseen käyttöön. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, mikä vaatii lisänäytön keräämistä osana kliinistä tutkimusta tai osana lääkkeen käyttöä terveydenhuollon arjessa. CDF siis rahoittaa lääkkeen käytön, jotta sen käyttöönotto ei viivästy. NICEN mukaan tarvitaan kuitenkin lisänäyttöä hoidon vaikutuksista ennen kuin sitä voidaan harkita suositeltavaksi rutiinomaiseen käyttöön.

## 5. Intervention sisällöstä

Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat monoklonaalisia PD-1- ja PD-L1 estäjiä, joiden vaikutus perustuu syöpäsoluihin kohdistuvan immuunivasteen voimistamiseen. Kun immuunivaste vahvistuu, elimistön oma puolustusmekanismi voi tuhota syöpäsoluja.

Atetsolitsumabi on PD-L1<sup>3</sup>-estäjä. Se on kehitetty tunnistamaan monien syöpäsolujen pinnalta löytyvä proteiini PD-L1 ja kiinnittymään siihen. Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1<sup>4</sup>-estäjiä. Ne sitoutuvat tiettyjen immuunijärjestelmän solujen, T-solujen, PD-1-reseptoreihin.

Syöpäsolut voivat tuottaa PD-L1- ja PD-L2-proteiineja, jotka kiinnittyvät T-solujen PD-1-reseptoreihin ja lopettavat T-solujen toiminnan. Näin syöpäsolut laamaavat T-solujen toimintaa, joiden tehtävä on hyökätä syöpäsoluja vastaan. PD-1/L1-estäjien tarkoitus on lisätä T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja.

Atetsolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein. Aikuisten kerta-annos virtsarakkosyövän hoidossa on 1 200 mg. Kliinisessä tutkimuksessa (IMvigor 210) atetsolitsumabi-hoidon keston mediaani on ollut 1.linjan hoidossa 3,55 kuukautta ja  $\geq 2$ . linjan hoidossa 2,8 kuukautta.

Nivolumabin kerta-annos virtsarakkosyövän hoidossa on 3 mg/kg. Nivolumabi annostellaan sairaalolosuhteissa laskimonsisäisenä infuusiona kahden viikon välein. Kliinisissä tutkimuksissa hoidon keston mediaani on ollut  $\geq 2$ . linjan hoidossa 3,3–3,5 kuukautta (CheckMate-275 ja CheckMate-032).

<sup>3</sup> PD-L1 = Programmed death-ligand 1

<sup>4</sup> PD-1 = programmed death-1 protein

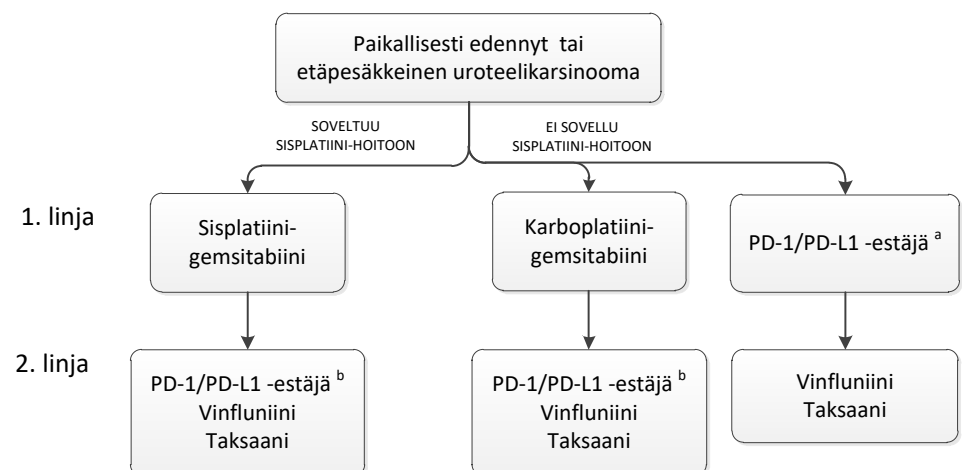
STM038:00/2017

Pembrolitsumabin kerta-annos virtsarakkosyövän hoidossa on 200 mg. Pembrolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein. Kliinisissä tutkimuksissa pembrolitsumabi-hoidon keston mediaani on ollut 1.linjan hoidossa 3,4 kuukautta (Keynote-052) ja  $\geq 2$ . linjan hoidossa 3,5 kuukautta (Keynote-045).

Käytännössä hoidon kesto PD-1/PD-L1-estäjillä vaihtelee potilaskohtaisesti. Valmisteyhteenvedojen mukaan hoitoa jatketaan, kunnes hoidosta ei ole enää kliinistä hyötyä tai kunnes ilmaantuu kestäättömiä haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa.

## 6. Vaihtoehdot interventiolle

Levinneen virtsarakkosyövän ensilinjan solunsalpaajahoito on platinapohjainen yhdistelmähoito (sisplatiini-gemsitabiini). Hoito valitaan potilaan munuaisten toiminnan mukaan Jos munuaisten toiminta on selvästi heikentynyt, sisplatiini korvataan vähemmän munuaistoksisella karboplatiinilla, joka on levinneen taudin hoidossa teholtaan sisplatiinin veroinen (Sairanen ym 2018). Yhteenvedo paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän lääkehoitovaihtoehdoista on kuviossa 1. potilaista ei sovellu solunsalpaajahoitoon tai käyttämään PD-1/PD-L1-estäjiä. Nämä potilaat ohjataan palliatiiviseen hoitoon.



**Kuvio 1.** Etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitovaihtoehdot (Lähde: (Rannanheimo ym. 2018c).

<sup>a</sup> atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi;

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



STM038:00/2017

## 7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

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

PD-1/L1-estäjiä käytetään myös muiden syöpien kuin virtsarakkosyövän hoidossa. Rekisteri- tai tukkumyyntitietojen perusteella ei voida määrittää, kuinka suuri osuus näiden lääkkeiden kulutuksesta on kohdentunut virstsarakkosyöpää sairastavien potilaiden hoitoon.

Hoidon mahdollisen kohderyhmän koon ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean näkemyksen mukaan PD-1/PD-L1 -estäjiä saavien potilaiden lukumäärä voisi olla 5–10 potilasta vuosittain ensilinjan hoidossa ja 50–70 potilasta vuosittain toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Myyntiluvan haltijoiden arviot hoidettavien potilaiden lukumäärästä poikkeavat jonkin verran Fimean arvioista:

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

## 8. Intervention vaikuttavuus

Näyttö atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksista edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoidossa perustuu taulukossa 2 lueteltuihin tutkimuksiin. Yhteenveto näiden tutkimusten tuloksista on esitetty taulukossa 3.

STM038:00/2017

## Taulukko 2. Arviointien yhteydessä tunnistetut tutkimukset.

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

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

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

## Taulukko 3. Tutkimusten keskeiset tulokset PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimatommassa tutkimusväestössä.

Hoito	n	OS mediaani kk (95 % LV)	PFS mediaani kk (95 % LV)	ORR % potilaista	Vasteen keston mediaani, kk (95 % LV)	Lähde
<b>Potilaat, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (1. linja)</b>						
Atetsolitsumabi	119	15,9 (10,4–NE)	2,7 (2,1–4,2)	22,7	Ei saavutettu	IMvigor 210
Pembrolitsumabi	370	11,0 (10,0–13,6)	2,3 (2,1–3,4)	29,2	Ei saavutettu	Keynote-052
<b>Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (≥2. linja)</b>						
Atetsolitsumabi Solunsalpaajahoito	467 464	8,6 (7,8–9,6) 8,0 (7,2–8,6) HR (95 % LV) = 0,85 (0,73–0,99)	2,1 (2,1–2,2) 4,0 (3,4–4,2)	13,4 13,4	21,7 (13,0–21,7) 7,4 (6,1–10,3)	IMvigor 211
Atetsolitsumabi	310	7,9 (6,7–9,3)	2,1 (2,1–2,1)	15,8	Ei saavutettu	IMvigor 210
Pembrolitsumabi Solunsalpaajahoito	270 272	10,3 (8,0–12,3) 7,4 (6,3–8,1) HR (95 % LV) = 0,70 (0,57–0,86)	2,1 (2,0–2,2) 3,3 (2,4–3,5)	21,1 11,0	Ei saavutettu 4,3 (1,4+, 15,4+)	Keynote-045
Nivolumabi	270	8,6 (6,1–11,3)	2,0 (1,9–2,6)	20,0	10,35 (7,52–NE)	CheckMate-275
Nivolumabi	78	9,7 (7,3–16,2)	2,8 (1,5–5,9)	24,4	9,4 (5,7–12,5)	CheckMate-032

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



STM038:00/2017

### *Ensilinjan hoito (potilailla jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa)*

Näyttö atetsolitsumabin että pembrolitsumabin tehosta perustuu yksihäiräisiin faasin II tutkimuksiin (IMvigor 210 ja Keynote-052). Koska tutkimuksissa ei ole vertailuhoitoa, näytön aste on hyvin matala ja atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin tehoon liittyy huomattavaa epävarmuutta 1. linjan hoidossa. Käytännössä hoitojen vaikutuksen suuruutta vertailuhoitoon (esimerkiksi karboplatiini- gemsitabiini) verrattuna ei tiedetä.

Tutkimusten perusteella tiedetään, että noin 23 % atetsolitsumabi-hoitoa ja 29 % pembrolitsumabi-hoitoa saaneista potilaista sai hoitovasteen, ja vasteet olivat joskus hyvin pitkäkestoisia. Atetsolitsumabia ja pembrolitsumabia saaneilla potilailla raportoidut vasteosuudet ovat vaatimattomampia kuin esimerkiksi EORTC 30986 -tutkimuksessa<sup>5</sup>, jossa ORR-osuus oli 41,2 % karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) saaneilla potilailla ja 30,3 % metotreksaattia, karboplatiinia ja vinblastiinia (M-CAVI) saaneilla potilailla (De Santis ym. 2012). Todennäköistä kuitenkin on, että vasteet ovat pidempikestoisia PD-1/PD-L1-estäjillä kuin solunsalpaajahoidossa. EORTC 30986 -tutkimuksen elossaoloajan mediaani oli 9,3 kuukautta CG-hoitoa saaneilla potilailla ja 8,1 kuukautta M-CAVI-hoitoa saaneilla potilailla (De Santis ym. 2012).

Tämän tyyppinen tulosten vertailu historialliseen dataan ei kuitenkaan ole validi tapa arvioida hoidon vaikutuksen suuruutta. Vertailemalla atetsolitsumabi- ja pembrolitsumabi-hoidon tuloksia historialliseen dataan, voidaan korkeintaan arvioida, ovatko hoidon lopputulokset (esim. hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus) dramaattisesti erilaisia verrattuna aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa raportoituihin tuloksiin.

IMvigor210 ja Keynote-052 -tutkimusten lisäksi meneillään on kaksi faasin III -tutkimusta, jotka tuottavat lisänäyttöä pembrolitsumabia ja atetsolitsumabia sisältävän hoidon tehosta ja turvallisuudesta 1. linjan hoidossa:

- Keynote-361 on faasin III satunnaistettu vertailukoe, jossa edennyttä tai leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä virtsarakkosyöpää sairastavat potilaat (n = 990) satunnaistetaan saamaan joko pembrolitsumabi-monoterapiaa, pembrolitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai solunsalpaajahoidoa.
- IMvigor130 on faasin III satunnaistettu vertailukoe, jossa paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä virtsarakkosyöpää sairastavat

---

<sup>5</sup> EORTC 30986 on satunnaistettu faasin III monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan edennyttä virtsarakkosyöpää sairastavia potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoidoa 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).

STM038:00/2017

potilaat (n = 1 200) satunnaistetaan saamaan atetsolitsumabi-monoterapiaa tai solunsalpaajahoitoa yhdessä atetsolitsumabin tai lumeen kanssa.

Atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin myyntiluvan haltijat toimittivat näiden tutkimusten aikaisen vaiheen tulokset EMA:n arvioitavaksi toukokuussa 2018. Alustavien tulosten perusteella EMA:n ihmislääkekomitea (CHMP) on antanut lausunnon, jonka mukaan pembrolitsumabi- ja atetsolitsumabi-monoterapian käyttöaihetta rajataan 1. linjan hoidossa kasvaimen PD-L1 -ilmentymistason mukaan (kts. luku 2. Aiheen määrittely ja rajaus).

Keynote-361 ja IMvigor130 -tutkimusten alustavan vaiheen tulosten perusteella näyttää siltä, että pembrolitsumabi ja atetsolitsumabi-hoitoa 1. linjassa saaneet potilaat, elävät lyhyemmän aikaa kuin solunsalpaajahoitoa saaneet potilaat. Tulos koskee sellaisia potilaita, joiden kasvaimen PD-L1 -ilmentymistaso on matala. EMA julkaisee päivitettyä valmisteyhteenvedot ja arviointiläusunnot (EPAR) kesän 2018 aikana. Keynote-361 ja IMvigor 130 -tutkimukset jatkuvat edelleen, mutta uusille potilaille joilla on matala PD-L1 -ilmentymistaso ei anneta pembrolitsumabi- tai atetsolitsumabi-monoterapiaa. (EMA 2018)

### *Toisen tai myöhemmän linjan hoito (platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen)*

Näyttö atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin tehosta perustuu satunnaistettuihin ja kontrolloituihin faasin III tutkimuksiin. Nivolumabi-hoidon tehoa ja vaikutuksia ei ole toistaiseksi osoitettu satunnaistetussa kontrolloidussa kokeessa. Tutkimusten perusteella pembrolitsumabin vaikutus 2. linjan hoidossa sekä elossaoloaikaan (OS) että hoitovasteeseen (ORR) on osoitettu uskottavammin kuin atetsolitsumabilla ja nivolumabilla.

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

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

## **9. Intervention turvallisuus**

Tutkimusnäytön perusteella lääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantuvuusosuus on pienempi PD-1/PD-L1-estäjillä kuin solunsalpaajahoidolla.

STM038:00/2017

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin käyttöön liittyy yleisesti immuunijärjestelmän toimintaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten pneumoniittia, maksatulehdusta ja kilpirauhasen liika- tai vajaatoimintaa. Useimmat immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset häviävät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai PD-1/L1 -estäjien lopettamisen jälkeen.

Kattava raportointi jokaisen lääkkeen haittavaikutuksista on raportoitu valmisteyhteenvedossa (linkit lähdeluettelossa).

**Taulukko 4.** Yhteenvedo tutkimuksissa raportoiduista hoitoon liittyvistä haitoista

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

<sup>a</sup> aste 3–5

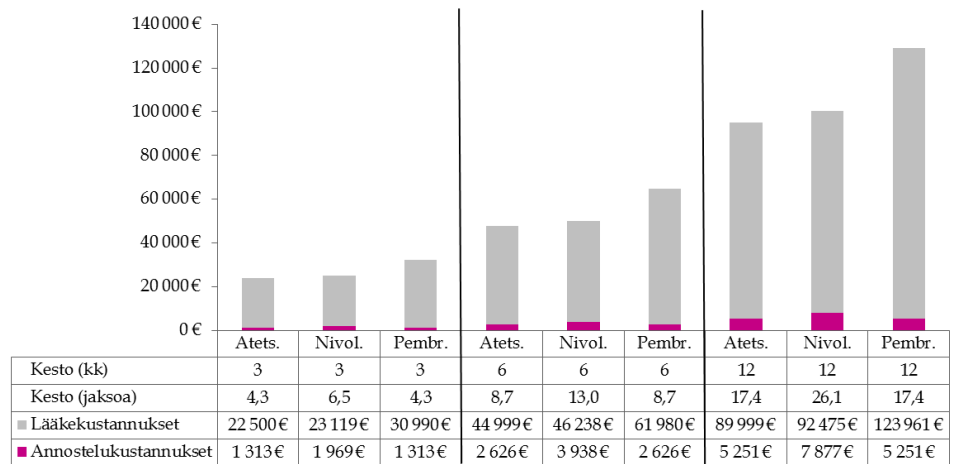
Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. Vakava haittavaikutus: lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen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

## 10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Arvio eri pituisten hoitojen lääke- ja annostelukustannuksista on esitetty kuviossa 2. Kustannukset on laskettu lääkkeiden verottomin tukkumyyntihinnoin, eikä mahdollisia sairaalakohtaisia hinnanalennuksia ole huomioitu. Nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on jo aiemmin hyväksytyjä käyttöaiheita eräiden muiden syöpien hoidossa, mikä saattaa vaikuttaa sairaalakohtaisiin alennuksiin.



STM038:00/2017



**Kuvio 2.** Eripituisten hoito-ohjelmien (3kk, 6kk ja 12kk) potilaskohtaiset kustannukset (Rannanheimo ym. 2018c).

PD-1/PD-L1-estäjien lääkehoitovaihtoehto 1.linjassa on karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) sisältävä hoito. Vastaavasti  $\geq 2$ . linjan lääkehoitovaihtoehto on vinfluniini tai taksaani. Yhden hoitojakson lääkekustannukset listahinnoin ovat noin:

- atetsolitsumabi (21 pv hoitojakso): 5 000 €
- nivolumabi (14 pv hoitojakso): 3 500 €
- pembrolitsumabi (21 pv hoitojakso): 7 000 €
- karboplatiini-gemistabiinihoito (21 pv hoitojakso): 100 €
- vinfluniini (21 pv hoitojakso): 3 000 €
- taksaani (21 pv hoitojakso): 50 €

Kustannusten arviointi on raportoitu yksityiskohtaisemmin Fimean raporteissa (Rannanheimo 2018a,b ja Hyvärinen 2018).

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan

**Ensilinjan hoito:** Mikäli 5–10 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabia (48 000 €/potilas) tai pembrolitsumabia (65 000 €/potilas) karboplatiini-gemistabiini -hoidon sijaan (5 000 €/potilas), tästä aiheutuisi noin 0,22–0,60 miljoonan euron kustannukset (lisäkustannus 43 000–60 000 €/potilas).

**Toisen tai myöhemmän linjan hoito:** Mikäli 50–70 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabia (48 000 €/potilas), nivolumabia (50 000 €/potilas) tai pembrolitsumabia (65 000 €/potilas) vinfluniinin sijaan (11 000 €/potilas), tästä aiheutuisi noin 1,8–3,8 miljoonan euron lisäkustannukset (lisäkustannus 37 000–54 000 €/potilas).

STM038:00/2017

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

## 11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean arviointiraportit eivät sisällä arviota atetsolitsumabin, nivolumabin tai pembrolitsumabin kustannusvaikuttavuudesta.

Fimean julkaisemassa raportissa (Rannanheimo ym. 2018c) on yhteenvedo Englannin ja Walesin, Kanadan ja Ruotsin kustannusutiliteetti-analyysien tuloksista. Päivitetty kooste on raportoitu **taulukossa 4**. Norjan ja Tanskan osalta vastaavia estimaatteja ei ole saatavilla.

Kooste ulkomaisten arviointiyksikköjen julkaisemista ICER-estimaateista (ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde).

valuuttamuunnoksissa käytetty keskipäivä 27.6.2018

Maa (organisaatio)	Lääke (käyttöaihe)	ICER (vertailuhoidot)	Lähde
Englanti ja Wales (NICE)	Atetsolitsumabi (1. linja)	95 211 £/QALY (107 770 euroa/QALY) (atetsolitsumabi vs. gemistabiini + karboplatiini)	Nice 2017a
	Atetsolitsumabi (2. linja)	154 284 £/QALY (174 700 euroa/QALY) (atetsolitsumabi vs. taksaani)	Nice 2018a
	Pembrolitsumabi (1. linja)	Ei raportoitu (Lopullisen suosituksen odotettu julkaisuajankohta: 15.8.2018)	Nice 2018b
	Pembrolitsumabi (2. linja)	44 504 £/QALY (49 914 euroa/QALY) (pembrolitsumabi vs. taksaani)	Nice 2018c
	Nivolumabi (2. linja)	78 869 £/QALY (88 484 euroa/QALY) (nivolumabi vs. do-setakseli) (58 791 £/QALY (65 795 euroa/QALY) (nivolumabi vs. paklitakseli)	Nice 2018d
Kanada (CADTH)	Pembrolitsumabi (2. linja)	217 954–285 514 CAD/QALY (140752-184859 euroa/QALY) (pembrolitsumabi vs. taksaani)	CADTH 2018
Ruotsi (NT-rådet)	Atetsolitsumabi (1. linja)	665 000 SEK/QALY (64 217 euroa/QALY)	NT-rådet 2018
	Atetsolitsumabi (2. linja)	662 000 SEK/QALY (63 927 euroa/QALY)	
	Pembrolitsumabi (1. linja)	730 000 SEK/QALY (70 494 euroa/QALY) (pembrolitsumabi vs. gemistabiini + karboplatiini)	
	Pembrolitsumabi (2. linja)	540 000 SEK/QALY (52 147 euroa/QALY) (pembrolitsumabi vs. vinfluniini)	
	Nivolumabi (2. linja)	200 000–540 000 SEK/QALY (19 314 - 52 147 euroa/QALY)	

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) kertoo, paljonko vaikuttavuuden (QALY) lisäyksikö maksaa suhteessa vertailuhoitoon.

STM038:00/2017

Muiden maiden kustannusutiliteettianalyysien tuloksia ei suoraan voi soveltaa Suomeen. Ne antavat tietoa eri maiden riippumattomien arviointiyksiköiden tuottamista kustannusvaikuttavuuslaskelmista.

## 12. Eettinen tarkastelu

Kysymys on vakavasta sairaudesta, joka voi johtaa kuolemaan. Riittävän hyvien hoitovaihtoehtojen ollessa soveltumattomia potilalle, voi olla perusteltua käyttää PD-1/PD-L1-estäjiä.

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa oleville. Tästä seuraa että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyjä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Vain pieni osa potilaista näyttää hyötävän PD-1/PD-L1-estäjien käytöstä solunsalpaajahoidon verrattuna. Koska PD-1/PD-L1 -hoidot ovat kalliita, myös sellaisten potilaiden hoidosta jotka eivät saa hoitovastetta, aiheutuu merkittäviä kustannuksia.

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Virtsarakkosityöpä on vakava sairaus. PD-1/PD-L1-estäjien haittavaikutukset poikkeavat perinteisten solunsalpaajien haittoista ja haittojen ilmaantuminen on harvinaisempaa kuin solunsalpaajahoidolla.

## 13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta

Ensilinjan hoidossa pembrolitsumabin ja atetsolitsumabin käyttöaihetta on rajattu kasvaimen PD-L1 -ilmaantuvuustason perusteella. Julkaistujen ala-ryhmäanalyysien perusteella ei voida tunnistaa muita sellaisia potilaiden tai taudin ominaispiirteitä, joiden avulla atetsolitsumabi, nivolumabi- tai pembrolitsumabi-hoitoa voitaisiin kohdentaa siitä todennäköisesti eniten hyötyville potilaille.





STM038:00/2017

Terveydenhuoltolain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen.

#### **14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta**

Uusien lääkkeiden käytön yhteydessä tulisi rutiininomaisesti kerätä ja raportoida tiedot esimerkiksi hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja mahdollisuuksien mukaan hoidon lopputuloksista. Yleisesti syövän hoitojen seurannassa on keskeistä kirjata tiedot muun muassa aiemmista hoidoista, tupakointihistoriasta, histologiasta, taudin etenemisestä ja sen määrittämiseen käytetyistä menetelmistä.

Suosituksen vaikutuksia voidaan arvioida tiedoilla hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja mahdollisuuksien mukaan hoitotuloksista.

#### **15. Johtopäätökset**

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

##### ***Terveysongelman merkittävyys***

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

##### ***Lääketieteellinen perusteltavuus***

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.



STM038:00/2017

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttäviä.

Levinnyt virtsarakkosyöpä on vakava sairaus, joka voi johtaa kuolemaan. Tehokkaiden hoitovaihtoehtojen puute voisi olla peruste käyttää PD-1/PD-L1-estäjiä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa (1. linja) ja potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävän hoidon ( $\geq 2$ . linja). Näyttöön PD-1/L1-estäjien hyödyistä liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta.

### *Ensilinjan hoito (potilailla jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa)*

Atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin tehoon ensimmäisen linjan hoidossa liittyy merkittävää epävarmuutta, eikä tutkimusnäyttö ole riittävää lääketieteellisen perusteltavuuden arvioimiseksi. Vain osa potilaista saa hoitovasteen, atetsolitsumabi-, pembrolitsumabi- ja karboplatiini-gemsitabiini -hoidossa, eikä tutkimusten perusteella voida päätellä, onko pembrolitsumabi-, atetsolitsumabi- ja karboplatiini-gemsitabiini -hoitojen välillä eroa vasteosuuksissa tai potilaiden elossaoloajassa. PD-1/PD-L1 estäjien hyöty näyttää ilmenevän pitkäkestoisina hoitovasteina niillä potilailla, jotka saavuttavat hoitovasteen (23 - 29% potilaista) ja lääkitykseen liittyvien haittojen pienempänä ilmaantuvuusosuutena solunsalpaajahoitoon verrattuna.

### *Toisen tai myöhemmän linjan hoito (platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen)*

Toisen linjan hoidossa voi olla perusteltua käyttää PD-1/PD-L1-estäjiä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävän hoidon. PD-1/PD-L1-estäjien odotettu kliininen lisähyöty on rajallinen verrattuna käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin. Hyöty näyttää ilmenevän pitkäkestoisina hoitovasteina niillä potilailla, jotka saavuttavat hoitovasteen (13–24 % potilaista) ja lääkitykseen liittyvien haittojen pienempänä ilmaantuvuusosuutena solunsalpaajahoitoon verrattuna. Tutkimusten perusteella pembrolitsumabin vaikutus toisen linjan hoidossa sekä elossaoloaikaan että hoitovasteeseen on osoitettu luotettavammin kuin atetsolitsumabilla ja nivolumabilla. Toisen linjan hoidossa PD-1/PD-L1-estäjiä voidaan pitää lääketieteellisesti perusteltuina.

### ***Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena***

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Kokonaisvoimavarat pyritään jakamaan

STM038:00/2017

oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Eri-tyisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän taloudellisen kokonaiskantokyvyn kannalta.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

PD-1/PD-L1- estäjien sairaalakohtaisen hinnanalennukset vaihtelevat. On perustelua toteuttaa levinneen virtsarakkosyövän hoito sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden kokonaistaloudellisin.

### **15.1. Johtopäätös edellä todetun perusteella**

Palko katsoo, että PD-1/PD-L1-estäjien käyttö on syytä rajata potilasryhmään, jossa sen vaikuttavuudesta on tällä hetkellä käytettävissä olevien tietojen perusteella eniten tutkimusnäyttöä.

#### **Ensilinjan hoito**

Tässä muistiossa todetun perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi eivät kuulu suomalaiseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän ensilinjan hoidossa edes potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa.

Toisen tai myöhemmän linjan hoito (platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen)

Tässä muistiossa todetun perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että atetsolitsumabi-, pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoito kuuluvat suomalaiseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan ehdollisena hinnanalennukselle paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa aikuisilla, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Palkon näkemyksen mukaan hoito voidaan toteuttaa sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden kustannuksiltaan edullisin.



STM038:00/2017

## **Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet**

- Fimea: Sairaalalääkkeiden nopeat arvioinnit tammikuu 2018
- Suositustyön aloitus: Palkon lääkejaoksen kokous 22.3.2018
- Palkon lääkejaoksen kokous 23.4.2018
- Palkon lääkejaoksen kokous 21.5.2018
- Palkon kokous 12.6.2018
- Palkon lääkejaoksen kokous 18.6.2018
- Palkon sähköpostikokous 21-26.6.2018

STM038:00/2017

## Liite 2. Lähteet

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

Nye Metoder nr. 6 (Juni 2018)

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

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

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2018c.

Sairanen J, Järvinen R, Koskinen I, Lindholm P, Collan J, Nevala R. Virtsarakkosityöpä. Duodecim 2018;134:723-31

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)

EMA:n päätös 1.6.2018:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/05/news\\_detail\\_002964.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002964.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Päivitetään virallisen suomennoksen ja valmisteyhteenvetojen päivitysten valmistuttua