



Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Durvalumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen

Durvalumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman, ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuisilla, joiden kasvain ilmentää PD-L1-ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen ja, joiden kunto on hyvä (ECOG 0 tai 1). Hoito on syytä lopettaa, jos sairaus etenee tai ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia. Hoidon kesto voi valmisteyhteenvedon mukaan olla korkeintaan 12 kuukautta. Suosituksen ehtona on, että myyntiluvan haltija ja valmisteen ostaja sopivat hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin tukkuhinta.



versio 13.3.2019

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
3.	Arvioitava menetelmä	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	2
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät.....	2
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	2
7.	Johtopäätökset	3
8.	Palkon suosituslause.....	4
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	4

Lyhenteet

ECOG	Suoritus- tai toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative oncology group). 6-portaisella asteikolla 0 tarkoittaa normaalia toimintakykyä ja 5 kuolemaa.
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten kasvaimen infiltroivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death ligand 1)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (www.tlv.se)

STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean 30.1.2019 julkaisemaan arviointiraporttiin ja tiivistelmään¹. Muu taustamateriaali ja suosituksen valmisteluvaiheet on kuvattu Palkon valmistelumuistiiossa².

2. Suosituksen kohderyhmä

Tämä suositus koskee paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa durvalumabi-lääkkeellä aikuisilla, joiden kasvain ilmentää PD-L1 -ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt kemosaädehoidon jälkeen.

Suurin osa (noin 85-90 %) kaikista keuhkosityöivistä on ei-pienisoluisia. Levinneisyysasteen III (paikallisesti levinnyt) ei-pienisoluiset keuhkosityövät muodostavat heterogeenisen potilasjoukon. Primaarikasvaimen koko ja levinneisyys alueellisiin imusolmukkeisiin vaihtelee suuresti. Valtaosa näistä potilaista ei sovellu leikkaukseen ja ainoa hoitovaihtoehto on kemosaädehoito.

Levinneisyysasteen IV syövässä voidaan todeta kaukoetäpesäkkeitä, joiden tunnistamista PET-kuvaus (position emission tomography) on parantanut.

Keuhkosityövän ennuste on yleisesti ottaen huono ja se on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Keuhkosityöpöpotilaiden ikävakiointu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

3. Arvioitava menetelmä

Durvalumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva vasta-aine, joka tunnistaa ja kiinnittyy monien syöpäsolujen pinnalla olevaan PD-L1 -proteiiniin (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1). PD-L1 vaikuttaa lamaamalla immuunisoluja, jotka muutoin hyökkäisivät syöpäsoluja vastaan. Kiinnittymällä PD-L1-proteiiniin ja estämällä sen vaikutuksia durvalumabi parantaa immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa näin sairauden etenemistä.

Durvalumabi on tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisilla, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosaädehoidon jälkeen. Fimean arvion mukaan suosituksen kohteena olevaan durvalumabi-hoitoon soveltuisi Suomessa noin 45 potilasta vuodessa. Se on alle 2 % uusista keuhkosityöpätapauksista.

¹ <https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+1+2019+Durvalumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosity%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa+kemos%C3%A4dehoidon+j%C3%A4lkeen.pdf/71f36e9e-2cda-26d7-b51f-366dae60f915> ja https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Tiivistelm%C3%A4+arvioinnista_DURVALUMABI+EI-PIENISOLUISEN+KEUHKOSY%C3%96V%C3%84N+HOIDOSSA+KEMOS%C3%84DEHOIDON+J%C3%84LKEEN.pdf/5bc4dbd3-634a-054a-aeb8-3b7ee5456dde

² Julkaistaan lopullisen suosituksen yhteydessä

STM038:00/2017

36 **4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto**

37
38 Nykykäytännössä vaihtoehto durvalumabi-hoidolle on kemosädehoidon jälkeinen seuranta.
39 Durvalumabia tutkittaessa vertailuhoitona on käytetty lumelääkehoitoa.
40

41 **5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät**

42
43 Näyttö durvalumabin vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu yhteen satunnaistettuun faasin III
44 PACIFIC-tutkimukseen, jossa 713 potilasta sai durvalumabia tai lumetta kemosädehoidon jälkeen.
45 Satunnaistaminen tehtiin 2:1 suhteessa huomioiden ikä, sukupuoli ja tupakointihistoria.
46 Myyntiluvan mukainen käyttöaihe perustuu kyseisen tutkimuksen PD-L1 -positiivisten kasvainten
47 alaryhmäanalyysiin (durvalumabiryhmässä N=212 ja lumeryhmässä N=91).

48
49 PACIFIC-tutkimuksen toisen välianalyysin (seuranta-ajan mediaani 25,2 kk, vaihteluväli 0,2-42,1
50 kk) perusteella durvalumabi-hoito pidentää elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS eli
51 progression free survival) potilailla, joiden kasvaimen PD-L1-pitoisuus oli ≥ 1 % (17,2 kk vs 5,6
52 kk, Fimean arviointiraportin taulukko 5, sivu 18). Tutkimuksesta saatiin lisäksi näyttöä siitä, että
53 taudin etenemisen viivästyminen johtaa myös kokonaisesossaoloajan (OS eli overall survival)
54 pidentymiseen (Fimean raportin kuvio 4, sivu 16-17). Kun potilaita oli seurattu keskimäärin 25,2
55 kuukautta oli niistä potilaista, joilla PD-L1 pitoisuus oli ≥ 1 %, durvalumabiryhmässä (N=212)
56 elossa 67 % ja lumeryhmässä (N=91) 50,5 %. Tutkimus on kuitenkin vielä kesken, eikä pitkän
57 aikavälin vaikutuksia elossaoloaikaan tiedetä tarkasti.

58
59 Lähtötilanteessa tai tutkimuksen aikana (48 viikkoa) ei havaittu durvalumabi- ja lumeryhmien
60 välillä eroja potilaiden ilmoittamissa oireissa, toimintakyvyssä tai terveyteen liittyvässä
61 elämänlaadussa.. Hoitoon liittyvä vakava haittavaikutus esiintyi durvalumabiryhmässä 9,9 %:lla ja
62 lumeryhmässä 3,4 %:lla ja kuolemaan johtavia durvalumabiryhmässä 1,5 %:lla ja lumeryhmässä
63 1,3 %:lla. (Fimean arviointiraportti taulukko 8, sivu 22). Durvalumabi-ryhmässä hoidon annostusta
64 jouduttiin myös useammin viivästyttämään haitoista johtuen.

65
66 Yhteenvedona Palko toteaa, että kemosädehoidon jälkeen annettava durvalumabi parantaa sekä
67 tilastollisesti että kliinisesti merkittävästi elossaoloaika ennen taudin etenemistä. Durvalumabi-
68 hoitoon liittyy kuitenkin vakavia ja henkeäuhkaavia haittoja. Haittaprofiili viittaa siihen, että
69 potilaan yleiskunnon ja suorituskyvyn tulee olla kohtalaisen hyvä kemosädehoitoa ja durvalumabia
70 yhdistettäessä. Tutkimukseen osallistuneilta edellytettiin hyvää yleiskuntoa (ECOG suorituskyky 0
71 tai 1). Hoidon kohdentaminen myyntiluvan mukaisesti edellyttää PD-L1 pitoisuuden testausta, mikä
72 asettaa lisävaatimuksia kudoksetyteen laadulle.
73

74 **6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

75
76 Fimean arvion mukaan durvalumabin lisääminen kemosädehoitoon aiheuttaa keskimäärin 87 000
77 euron lisäkustannukset potilasta kohden (hoitoaikana 8 kuukautta, potilaan paino 73 kg).
78 Kustannuksiin vaikuttavat hoitoaika (enintään 12 kuukautta) ja potilaan paino. Kustannus on
79 laskettu durvalumabin verottomalla tukkumyyntihinnalla, eikä arvioissa ole huomioitu mahdollisia

STM038:00/2017

80 alennuksia. Fimean arviointiraportin kuviossa 11 sivulla 27 on havainnollistettu, miten
81 alennusprosentti ja hoidon kesto vaikuttavat potilaskohtaiseen kustannukseen.

82
83 Lääkehoidon budjettivaikutus on 3,9 miljoonaa euroa vuodessa, jos 45 potilasta vuosittain saa
84 durvalumabi-hoitoa. Hoidon kohderyhmän kokoon liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta.
85 Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa hallitun käyttöönoton sopimukseen.

86
87 Fimean arviointiraportti ei sisällä kustannusvaikuttavuusanalyysiä. Ruotsin TLV:n arvion mukaan
88 durvalumabin lisääminen kemosaädehoitoon aiheuttaa keskimäärin noin 940 000 kruunun³
89 lisäkustannukset potilasta kohden. Mallinnuksen perusteella durvalumabi-hoidolla saavutetaan 1,6
90 lisäelinvuotta ja 1,1 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Inkrementaalinen
91 kustannusvaikuttavuussuhde on noin 850 000 kruunua⁴/QALY (laatupainotettu elinvuosi)
92 verrattuna parhaaseen nykykäytäntöön listahinnoin arvioituna, kun tarkasteluaikana on koko
93 elinaika. Koska durvalumabi-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä,
94 kustannusvaikuttavuusanalyysissä ekstrapoloidaan PACIFIC-tutkimuksen tuloksia pidemmälle
95 aikavälille. Tämä muun muassa aiheuttaa epävarmuutta analyysin tuloksiin ja heikentää analyysin
96 tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

97

98 7. Johtopäätökset

99

100 Paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen kemosaädehoidetun
101 keuhkosityövän nykyhoito on seuranta. Ennuste keuhkosityövässä on keskimäärin heikko ja viiden
102 vuoden elossaolo-osuus on noin 15 %. Durvalumabin on osoitettu olevan lumetta tehokkaampi sen
103 ajan pidentämisessä, jonka potilaat elävät ilman sairauden etenemistä. PACIFIC-tutkimuksessa
104 durvalumabia saaneet potilaat, joilla oli PD-L1 -positiivinen kasvain, elivät keskimäärin noin 18
105 kuukautta ennen kuin sairaus paheni. Lumehoitoa saaneilla tämä aika oli kuusi kuukautta. Ryhmien
106 välinen ero oli siis noin vuosi. Alustavat tulokset osoittavat myös, että durvalumabia saaneet
107 potilaat elivät pidempään kuin lumelääkettä saaneet. Kun potilaita oli seurattu keskimäärin kaksi
108 vuotta, durvalumabi-hoitoa saaneista potilaista oli elossa noin 67 % ja lumehoitoa saaneista
109 potilaista noin 50 %. Vasta pidempiaikainen seuranta osoittaa elossaolohyödyn suuruuden. Hoitoon
110 liittyy kuitenkin merkittäviä haittavaikutuksia myös hyväkuntoisilla potilailla.

111

112 Hoidon oikea kohdentaminen edellyttää PD-L1 -pitoisuuden testausta, mikä asettaa lisävaatimuksia
113 kudoksenäytteen laadulle.

114

115 Palkon arvion mukaan on lääketieteellisesti perusteltua ottaa durvalumabi suomalaiseen
116 terveydenhuollon palveluvalikoimaan myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa seuraavin
117 rajoituksin: ECOG-suorituskyky on 0 tai 1, tauti ei ole edennyt kemosaädehoidon aikana tai sen
118 jälkeen, eikä potilas ole saanut aiemmin PD-1 tai PD-L1 -vasta-ainehoitoa. Hoito on syytä lopettaa,
119 mikäli tauti etenee tai ilmaantuu vaikeita haittoja. Hoito voi jatkua enintään 12 kuukauden ajan.
120 Rajaukset vastaavat PACIFIC-tutkimuksen kelpoisuuskriteerejä ja valmisteyhteenvedon mukaista
121 hoidon kestoa.

122

³ Noin 90 000 € (26.3.2019 kurssilla laskettuna)

⁴ Noin 81 000 € (26.3.2019 kurssilla laskettuna)

STM038:00/2017

123 Durvalumabi -hoito on kallista: se aiheuttaa keskimäärin 87 000 € lisäkustannukset potilasta
124 kohden. Fimean arvion mukaan suosituksen kohteena olevaan durvalumabi-hoitoon soveltuisi
125 Suomessa noin 45 potilasta vuodessa ja hoidon toteutuksesta aiheutuu sairaaloille merkittäviä
126 lisäkustannuksia, budjettivaikutus on noin 4 miljoonaa euroa. Durvalumabi-hoidon
127 kustannusvaikuttavuutta ei ole arvioitu Suomessa, mutta Ruotsin TLV:n raportoimat tulokset
128 viittaavaa siihen, että ilman hinnanalennusta durvalumabi-hoidon kustannukset ovat korkeat
129 odotettuun terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuteen nähden.

130
131 Julkisen terveydenhuollon tehtävänä on varmistaa, että käytettävissä olevat resurssit ohjataan
132 oikeudenmukaisesti ja yhdenvertaisesti tuottamaan väestölle terveyshyötyä. Ainoastaan
133 hypoteettisessa tilanteessa, jossa resurssit ovat rajattomat, voidaan palveluita tarjota pelkästään
134 vaikuttavuusperusteisesti. Ruotsin TLV:n raportoimat tulokset viittaavat siihen, että ilman
135 hinnanalennusta durvalumabi-hoidon kustannukset ovat korkeat odotettuun terveyshyötyyn ja
136 hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuteen nähden. Tämän vuoksi suosituksen ehtona on, että
137 lääkeyritys ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on merkittävästi alempi kuin
138 tukkuhinta.
139

140 **8. Palkon suosituslause**

141
142 Palko katsoo, että durvalumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen,
143 leikkaukseen soveltumattoman, ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuisilla, joiden kasvain
144 ilmentää PD-L1-ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista, joiden sairaus ei ole edennyt
145 platinapohjaisen kemoterapian jälkeen ja joiden kunto on hyvä (ECOG 0 tai 1). Hoito on syytä
146 lopettaa, jos sairaus etenee tai ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia. Hoidon kesto voi
147 valmisteyhteenvetön mukaan olla korkeintaan 12 kuukautta. Suosituksen ehtona on,
148 ettämyyntiluvan haltija ja lääkkeen ostaja sopivat lääkkeelle hinnan, joka on merkittävästi alempi
149 kuin tukkuhinta.
150

151 **9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta**

152
153 Tällä hetkellä on käynnissä useita durvalumabi-tutkimuksia ei-pienisoluisen keuhkosyövän
154 hoidossa. Tulokset voivat tarkentaa durvalumabin optimaalista kohderyhmää sekä hoidon kestoja.
155 Suosituksen mukaisen durvalumabi-hoidon kohdentamisen varmistaminen ja vaikutusten
156 arvioiminen edellyttää tietoja hoidettujen potilaiden lukumääristä ja ominaispiirteistä, hoitojen
157 toteutumisesta, kestosta ja lopputuloksista.