

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 1/2019

DURVALUMABI
EI-PIENISOLUISEN
KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA
KEMOSÄDEHOIDON JÄLKEEN

Arviointikooste

fimea

DURVALUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA KEMOSÄDEHOIDON JÄLKEEN

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2019

Julkaisuajankohta tammikuu 2019

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2019

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-98-4

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Jari Heiskanen

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

Antti Hyvärinen

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

Vesa Kiviniemi

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

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

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

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
LYHENTEET	7
1 JOHDANTO.....	8
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	9
2.1 Durvalumabi ja sen käyttöaiheet.....	9
2.2 Taudin kuvaus.....	9
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11
3.1 Durvalumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	11
3.2 Muut immunoterapiatutkimukset leikkaukseen soveltumattoman paikallisesti edenneen syövän hoidossa	14
3.3 Durvalumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	15
3.4 Alaryhmäanalyysit.....	20
3.5 Turvallisuus.....	22
3.6 Pohdinta.....	23
4 KUSTANNUKSET	25
4.1 Durvalumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset	25
4.2 Durvalumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset.....	25
4.3 Durvalumabi-hoidon budjettivaikutus	27
4.4 Pohdinta.....	28
5 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	29
LÄHTEET	30
LIITTEET	32

TIIVISTELMÄ

Heiskanen J, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Durvalumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2019. 40 s. ISBN 978-952-5624-98-4.

Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Keuhkosyövän diagnostiikka on kehittynyt huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana, ja hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Kehityksestä huolimatta keuhkosyövässä viiden vuoden ikävakioitu elossaolo-osuus on viime vuosina ollut vain 11–16 % sukupuolesta riippuen, joten uusia hoitovaihtoehtoja tarvitaan.

Durvalumabi on PD-L1 vasta-aine, joka parantaa immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa näin sairauden etenemistä. Durvalumabi on tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuisille, joilla kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt kemosädehoidon jälkeen. Kun tauti ei ole vielä metastasoitunut, on hoidon tavoitteena potilaan parantuminen. Näyttö durvalumabin vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu yhteen satunnaistettuun faasin III PACIFIC-tutkimukseen, jossa 713 potilasta sai durvalumabia tai lumetta kemosädehoidon jälkeen. Keskeisessä roolissa on myös kyseisen tutkimuksen PD-L1-positiivisten kasvainten alaryhmäanalyysi, johon myös durvalumabin käyttöaihe on rajattu.

PACIFIC-tutkimuksen perusteella durvalumabi-hoito pidentää merkittävästi elossaoloaikaa potilailla, joiden kasvaimen PD-L1-pitoisuus ≥ 1 % (HR 0,53; 95 % LV 0,36–0,77). Vaikutusta elossaoloajan absoluuttiseen pituuteen ei vielä toistaiseksi tarkasti tiedetä seurannan tässä vaiheessa, eikä elossaoloajan mediaania ole saavutettu. Durvalumabi-hoito myös viivästyttää taudin etenemistä oleellisesti potilailla, joilla on PD-L1-positiivinen kasvain. Durvalumabi-ryhmässä elossaoloajan ennen taudin etenemistä mediaani oli 17,8 kk ja lumeryhmässä 5,6 kk (HR 0,46; 95 % LV 0,33–0,64). Durvalumabi-hoitoon liittyy myös vakavia haittoja, joista keskeisimmät huolenaiheet liittyvät mm. keuhkotulehduksiin. Asteen 3–4 hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni durvalumabi-hoidossa enemmän (12,0 % vs. 4,7 %). Durvalumabi-hoitoon liittyy myös enemmän vakavia haittavaikutuksia (SAE) ja hoidon viivästymistä haittojen vuoksi. Yleisesti ottaen haittaprofiili viittaa siihen, että potilaan yleiskunnon ja suorituskyvyn tulisi olla kohtalaisen hyvä kemosädehoitoa ja immunoterapiaa yhdistettäessä.

Durvalumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin ovat yhteensä keskimäärin noin 87 000 euroa potilasta kohden. Potilaiden standardihoitona on seuranta, mikäli durvalumabia ei käytetä. Näin ollen durvalumabista aiheutuvat lisäkustannukset ovat käytännössä samat kuin lääke- ja annostelukustannukset. Suomessa durvalumabi-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain arviolta noin 45. Tällöin durvalumabin budjettivaikutus on 3,9 miljoonaa euroa vuodessa, verrattuna tilanteeseen jossa durvalumabia ei käytetä kemosädehoidon lisäksi. Durvalumabi-hoito tulee todennäköisesti käyttöön asteittain ja budjettivaikutukset ovat alkuvaiheessa edellä mainittua vähäisemmät.

Kokonaisuudessaan durvalumabi-hoidon tuoma lisähyöty on varsin merkittävä, ja näyttö siitä, että hoito hidastaa taudin etenemistä on selkeä. Hoito vaikuttaisi pidentävän merkittävästi myös elossaoloaikaa, mutta vaikutuksen tarkkaa suuruutta ei vielä tiedetä. Ilman myyntiluvan haltijan ja sairaanhoitopiirien välisiä riskinjakosopimuksia durvalumabin lisäkustannus on kuitenkin huomattavan korkea. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksista sairaaloiden kanssa. Näiden puitteissa ja näytön perusteella hoidon käyttöönotto vaikuttaa järkevältä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisäätöihin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin tuottaminen ja kokoaminen. 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

Heiskanen J, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Durvalumab vid behandling av icke-småcellig lungcancer efter kemo-strålbehandling. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 1/201.9. 40 s. ISBN 978-952-5624-98-4.

Lungcancer är den cancerform som orsakar den högsta dödligheten i Finland. Diagnostiken av lungcancer har utvecklats avsevärt under de senaste tio åren, och man försöker inrikta behandlingen så exakt som möjligt enligt tumörens egenskaper. Trots utvecklingen har lungcancers åldersstandardiserade fem års överlevnadsandel varit bara 11–16 % beroende av kön. Därför behövs nya behandlingsalternativ.

Durvalumab är en PD-L1-antikropp som förbättrar immunsystemets förmåga att angripa cancerceller och på så sätt bromsa sjukdomens framskridande. Durvalumab är avsedd för behandling av lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer som inte går att operera hos vuxna vars tumörer uttrycker liganden PD-L1 på ≥ 1 % av tumörcellerna och vars sjukdom inte har progredierat efter radiokemoterapi. Det terapeutiska målet är ett kurativt syfte. Belägget för effekterna av durvalumab i den här indikationen baserar sig på en randomiserad fas III-studie PACIFIC, där 713 patienter fick durvalumab eller placebo efter radiokemoterapi. En central roll har också undergruppsanalysen av de PD-L1-positiva tumörerna i studien, där också indikationen för durvalumab begränsats.

På basis av studien PACIFIC förlänger behandling med durvalumab överlevnadstiden avsevärt hos patienter vars tumörer har en PD-L1-halt ≥ 1 % (HR 0,53; 95 % KI 0,36–0,77). Den exakta effekten på den absoluta överlevnadstiden är tills vidare inte känd i det här skedet av uppföljningen och medianen för överlevnadstiden har inte uppnåtts. Behandling med durvalumab fördröjer också väsentligt sjukdomens framskridande hos PD-L1-positiva tumörer. I durvalumab-gruppen var medianen för överlevnadstiden före sjukdomens framskridande 17,8 mån och i placebo-gruppen 5,6 mån (HR 0,46; 95 % KI 0,33–0,64). Behandlingen med durvalumab är också förknippad med allvarliga biverkningar (SAE), av vilka bland annat lunginflammationer bekymrar mest. Det förekom flera biverkningar av grad 3–4 i samband med behandling med durvalumab (12,0 % vs. 4,7 %). I durvalumab-behandlingen förekom också flera allvarliga biverkningar (SAE) samt fördröjd behandling på grund av biverkningarna. Allmänt taget indikerar biverkningsprofilen att patientens allmänkondition och prestationsförmåga bör vara rätt goda när man kombinerar kemo-strålbehandling och immunterapi.

Läkemedels- och doseringskostnaderna enligt listpriser vid en behandling med durvalumab är sammanlagt 87 000 euro per patient. Standardbehandlingen av patienter är uppföljning, ifall durvalumab inte används. Därför är de extra kostnader som orsakas av durvalumab i praktiken lika med kostnaderna för läkemedel och dosering. I Finland finns det uppskattningsvis 45 patienter varje år för vilka en behandling med durvalumab är lämplig. Då är budgeteffekten av durvalumab 3,9 miljoner euro per år, när man jämför med en situation där durvalumab inte används utöver radiokemoterapi. Behandling med durvalumab tas sannolikt i bruk gradvis och budgeteffekterna är i början mindre än de ovan nämnda.

I sin helhet är den extra nytta som en behandling med durvalumab medför rätt betydande, och beläggen för att behandlingen bromsar sjukdomens framskridande är klara. Behandlingen ser också ut att förlänga överlevnadstiden avsevärt, men den exakta omfattningen av effekten är ännu inte känd. Utan riskdelningsavtal mellan innehavaren av försäljningstillstånd och sjukvårdsdistrikten är den extra kostnaden för durvalumab anmärkningsvärt hög. Innehavaren av försäljningstillstånd har emellertid förklarat sig vara villig att förhandla om olika slags avtalsförfaranden med sjukhuset. Inom ramen för det här och på basis av beläggen verkar det vara förnuftigt att ta behandlingen i bruk.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. 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

Heiskanen J, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Durvalumab in the treatment of non-small cell lung cancer after chemoradiation therapy. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 1/2019. 40 p. ISBN 978-952-5624-98-4.

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Finland. The diagnostics of lung cancer has evolved considerably over the past ten years, and the aim is to target the treatment according to the characteristics of the tumour as precisely as possible. In spite of this development, in lung cancer, the five-year age-standardised survival rate has over the past few years only been 11–16%, depending on gender, so new treatment options are needed.

Durvalumab is a PD-L1 inhibitor that enhances the ability of the immune system to attack cancer cells and thus slows down the progression of the disease. Durvalumab is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed after chemoradiation therapy. The aim of the treatment is curative. Evidence of the effects of durvalumab for this indication is based on one randomised phase III PACIFIC trial where 713 patients received durvalumab or placebo after chemoradiation therapy. Of key importance is also the subgroup analysis of PD-L1 positive tumours in the trial concerned, to which the therapeutic indication of durvalumab is restricted as well.

Based on the PACIFIC trial, durvalumab therapy extends significantly the survival time in patients whose tumour expresses a PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumor cells (HR 0.53; 95% CI 0.36–0.77). The effect on the absolute length of the survival time is not yet known at this stage of monitoring, and the median survival time has not been reached. Durvalumab therapy also essentially delays the progression of the disease in PD-L1 positive tumours. In the durvalumab group, the median progression-free survival was 17.8 months, and in the placebo group, 5.6 months (HR 0.46; 95% CI 0.33–0.64). Severe adverse events are related to durvalumab therapy, the principal concerns being those related to conditions such as pneumonitis. Treatment-related grade 3–4 adverse events occurred more frequently in connection with durvalumab therapy (12.0% vs. 4.7%). More serious adverse events (SAE) and treatment delays because of the adverse events occurred in durvalumab therapy. Generally speaking, the safety profile indicates that the patient's general condition and performance status should be relatively good when chemoradiation therapy and immunotherapy are combined.

As list prices, the total medicine and dosage costs of a durvalumab is on average amount to around EUR 87,000 per patient. The standard of care for the patients is follow-up if durvalumab is not used. Consequently, the additional costs resulting from durvalumab are, in practice, the same as the medicine and dosage costs. In Finland, the number of patients who are eligible for durvalumab therapy in this indication is approximately 45. In this case, the average annual budget impact of durvalumab is EUR 3.9 million compared to a situation where durvalumab is not used in addition to chemoradiation therapy. The uptake of durvalumab therapy will probably occur in stages, and at the initial stage, the budget impact will be lower than those mentioned above.

Overall, the additional benefit provided by durvalumab therapy is quite significant, and there is clear evidence that the therapy slows down the progress of the disease. The therapy would also seem to significantly extend the survival time, but the exact magnitude of the effect is not yet known. However, without risk-sharing agreements between the marketing authorisation holder and hospital districts, the additional cost of durvalumab is considerably high. The marketing authorisation holder has expressed its willingness to negotiate managed entry agreement with hospitals. Within these confines, and based on the evidence, the uptake of the therapy seems reasonable.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. 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.

LYHENTEET

ALK	Anaplastinen lymfoomakinaasi (anaplastic lymphoma kinase)
ECOG	Suorituskykyä/toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group). 6-portaisella asteikolla 0 tarkoittaa normaalia suorituskykyä/toimintakykyä ja 5 tarkoittaa kuolemaa.
EGFR	Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoiva mutaatio (epidermal growth factor receptor)
ITT-populaatio	Hoitoaieanalyysin mukainen populaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
NSCLC	Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (non-small-cell lung cancer)
ORR	Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PFS2	Elossaoloaika ennen taudin toista etenemistä
PD-1	T-solun pinnalla oleva PD-1-reseptori (programmed death protein 1)
PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten esimerkiksi kasvaimen infiltroivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death ligand 1)
SAE	Vakava haittavaikutus (serious adverse event)
TC	Kasvainsolu (tumour cell).

1 JOHDANTO

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2016 keuhkojen tai henkitorven syöpä (ICD-10-diagnoosikoodit C33–C34) todettiin 2 734 henkilöllä, ja näihin sairauksiin liittyviä kuolemia oli 2 271. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku (vuosina 2014–2016) viiden vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. (Suomen syöpärekisteri 2018).

Keuhkosityövän diagnostiikka on kehittynyt huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana, ja hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia (non-small-cell lung cancer, NSCLC) (Novello ym. 2016).

Durvalumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva lääkeaine, joka sai syyskuussa 2018 myyntiluvan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon tietyin reunaehdoin. Tämän arvioinnin tarkoituksena on arvioida durvalumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia leikkaukseen soveltumattoman paikallisesti edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen. Vertailuhoitoa ei ole, vaan nykyisessä standardihoidossa potilaita jäädään seuraamaan kemosädehoidon päätyttyä ja jatkohoidoista päätetään vasta taudin edetessä. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Tämä arviointi on rajattu asteen III ei-pienisoluisen keuhkosityövän kemosädehoidon jälkeen annettavaan hoitoon. Tällä hetkellä durvalumabin käyttöaihe rajautuu myös asteen III keuhkosityöpään. Durvalumabi tutkimuksia on menossa myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joilla todetaan diagnoosihetkellä asteen IV -syöpä.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä, leikkaukseen soveltumattomaa ei-pienisoluista keuhkosityöpää (vaihe III). Hoitoon soveltuvuus perustuu validoidulla testillä todennettuun PD-L1-ligandin ilmentymiseen kasvaimessa, mikä tulee olla ≥ 1 %. Lisäksi edellytyksenä on, ettei tauti ole edennyt edeltävän platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen.
Arvioitava lääkehoito	Durvalumabi-hoito kemosädehoidon jälkeen
Vertailuhoito	Seuranta kemosädehoidon jälkeen
Lopputulokset	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaolo-osuudet (survival rates) Elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset ja budjettivaikutukset

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Durvalumabi ja sen käyttöaiheet

Durvalumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka salpaa selektiivisesti PD-L1:n vuorovaikutusta PD-1:n ja CD80:n (B7.1) kanssa. Monien syöpäsolujen pinnalla esiintyy proteiinia PD-L1 (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1). Kiinnittyessään immuunisolujen PD-1 reseptoriin PD-L1 lamaa immuunisoluja ja estää näitä hyökkäämästä syöpäsoluja vastaan. Kun durvalumabi kiinnittyy PD-L1 proteiiniin, se estää PD-L1:n vuorovaikutuksen immuunisolujen PD-1 ja CD80/B7.1 reseptorien kanssa, ja näin parantaa immuunijärjestelmän mahdollisuuksia tuhota syöpäsoluja. Tämän puolestaan odotetaan johtavan taudin etenemisen tai leviämisen hidastumiseen.

Euroopan komissio myönsi durvalumabille myyntiluvan syyskuussa 2018 ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Durvalumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen (aste III), leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille, joilla kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen (Valmisteyhteenveto 2018, durvalumabi)

Valmisteyhteenveton mukaan suositeltu durvalumabi-annos on 10 mg/kg, joka annetaan 60 minuuttia kestäväenä infuusiona kahden viikon välein. Lääke annostellaan laskimon sisäisesti. Hoitoa jatketaan niin kauan kunnes tauti etenee tai ilmaantuu sellaisia toksisia vaikutuksia, joita ei voi hyväksyä. Hoidon enimmäiskesto on 12 kuukautta (Valmisteyhteenveto 2018, durvalumabi).

2.2 Taudin kuvaus

Levinneisyysasteen III ei-pienisoluiset keuhkosityövät muodostavat varsin heterogeenisen potilasjoukon. Primaarikasvaimen koko ja levinneisyys sekä taudin levinneisyys alueellisiin imusolmukkeisiin vaihtelee suuresti eri potilaiden välillä. Levinneisyysasteen III keuhkosityövät jaetaan edelleen IIIA ja IIIB ryhmiin, joiden välillä taudin ennusteet eroavat merkittävästi. Asteen III syöpä on paikallisesti levinnyt ja eroaa levinneisyysasteesta IV siinä, ettei kaukoetäpesäkkeitä pystytä toteamaan.

PET-kuvauksen (positron emission tomography) yleistyminen diagnoosivaiheessa on osaltaan muokannut asteen III diagnoosin saavaa potilasjoukkoa, koska kaukoetäpesäkkeet pystytään tämän avulla aiempaa tarkemmin löytämään. Seurauksena on, että osa aiemmin asteen III diagnoosin saaneista potilaista diagnosoidaan nykyisin PET-kuvauksen perustuen asteeseen IV. Diagnoosimattomien etäpesäkkeiden suuri määrä lienee osaltaan myös heikentänyt hoitotuloksia kliinisissä kokeissa, jotka on suoritettu asteen III potilailla ennen PET:n käyttöönottoa. Tämä vaikeuttaa aiempien standardihoidon koetulosten yleistämistä nykyiseen potilasjoukkoon. (Eberhardt ym. 2015). Varsinaiseen hoidon valintaan levinneisyysasteiden III ja IV erottamisella lienee kuitenkin pienempi vaikutus. Suomalaisessa hoitosuosituksessa todetaan, että levinneisyystutkimusten tarpeellisuutta tulee pohtia moniammatillisessa työryhmässä, koska käytännössä vain osalla potilaista PET-TT:stä saadaan lisähyötyä tässä potilasryhmässä (Käypä hoito -suositus 2017, keuhkosityöpä).

Hoito

Asteen III ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ei ole yksiselitteistä hoito-ohjetta johtuen itse taudin sekä potilasjoukon muiden ominaisuuksien heterogeenisyydestä. Valtaosa keuhkosityöpäpotilaista on edelleen pitkäaikaisia tupakoitsijoita. Heillä esiintyy yleisesti muitakin tupakoinnin aiheuttamia oheissairauksia, kuten keuhkohtaumatautia ja sydänsairauksia. Nämä sairaudet rajoittavat merkittävästi erityisesti parantavaksi hoidoksi tähtäävien radikaalien hoitostrategioiden valintaa tässä potilasjoukossa. (Eberhardt ym. 2015).

Valtaosa asteen III keuhkosityöpädiagnoosin saaneista potilaista ei sovellu leikkaushoitoon¹. Tällaisia potilaita on suurin osa levinneisyysasteen IIIA potilaista ja lähes kaikki asteen IIIB potilaat. Leikkaushoitoon soveltuvien potilaiden yleiskunnon tulee olla hyvä (WHO 0-1) ja hoitopäätöksen tulee perustua välikarsinan invasiiviseen levinneisyysarvioon. Leikkauksesta ei ole voitu osoittaa olevan hyötyä levinneisyysasteen IIIA potilailla, joilla todetaan niin sanottu runsas N2-tauti². Asteen IIIB potilailla leikkauksen esteeksi voivat lisäksi tulla primaarikasvaimen laaja levinneisyys sekä jo levinneisyystutkimuksissa havaittu niin sanottu N3 imusolmukemetastasointi. (Käypä hoito -suositus 2017, keuhkosityöpä).

Leikkaukseen soveltumattomien potilaiden hoitona on kemosädehoito. Esteenä sille voi olla laaja levinneisyys paikallisesti, solisluunyläpuoliset imusolmuke-etäpesäkkeet, heikentynyt keuhkojen toiminta tai yleiskunnon huonontuminen. Tutkimustulokset tukevat solunsalpaajan ja sädehoidon antamista samanaikaisesti potilaan kunnon salliessa sen sijaan, että hoidot annettaisiin peräkkäin. Solunsalpaajahoidoksi suositellaan sisplatiinipohjaista kahden solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Suositeltu sädehoidon kokonaisannos on 60–66 Gy (jaettuna 30–33 päivittäiseen fraktioon) (Käypä hoito -suositus 2017, keuhkosityöpä; Eberhardt 2015).

Huolimatta siitä, että osaa potilaista hoidetaan parantavassa tarkoituksessa, on ennuste taudissa keskimäärin heikko. Viiden vuoden elossaolo-osuus näillä potilailla on vain noin 15 % (Aupérin ym. 2010; Bradley ym. 2015).

Asteen IIIA taudin potilaiden, jotka eivät sovellu parantavassa tarkoituksessa annettavaan kemosädehoitoon tai leikkaushoitoon, hoitona on palliatiivinen solunsalpaajahoido tai sädehoito. Asteen IIIB potilaat, jotka eivät sovellu kemosädehoitoon, hoidetaan kuten asteen IV potilaat (Käypä hoito -suositus 2017, keuhkosityöpä).

¹ Alun perin asteen I ja II diagnoosin saaneita potilaita leikataan ja osalla paljastuu vasta leikkauksessa syövän asteen III levinneisyys.

² Tällöin imusolmuke-etäpesäkkeet välikarsinassa ovat yli 2 cm:n kokoisia ("bulky"), niissä tapahtuu imusolmukkeen kapselin läpi ulottuva kasvu, etäpesäkkeitä on useammalla imusolmukealueella tai useampien pienempien imusolmukkeiden rykelmissä.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Durvalumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun (**liite 1**) tavoitteena oli tunnistaa faasin II ja III satunnaistettut tutkimukset, jotka käsittelevät durvalumabi-hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC³) hoidossa kemosädehoidon jälkeen. Pubmed-haussa tunnistettiin 18 osumaa, joista otsikon perusteella karsiutui 16 tutkimusta. Karsiutumisen pääsyyinä oli se, että osuma edusti review- tai mielipideartikkelia. Jäljelle jäi kaksi julkaisua, jotka on lueteltu **taulukossa 2**, molemmat ovat PACIFIC-tutkimuksen välianalyseja (Antonia ym. 2017; Antonia ym. 2018).

Taulukko 2. *Julkaisut durvalumabi-hoidosta ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.*

Tekijä	vuosi	Tutkimus	Tutkimuksen nimi
Antonia S.J. ym.	2018	Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Sep 25	PACIFIC
Antonia S.J. ym.	2017	Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.	PACIFIC

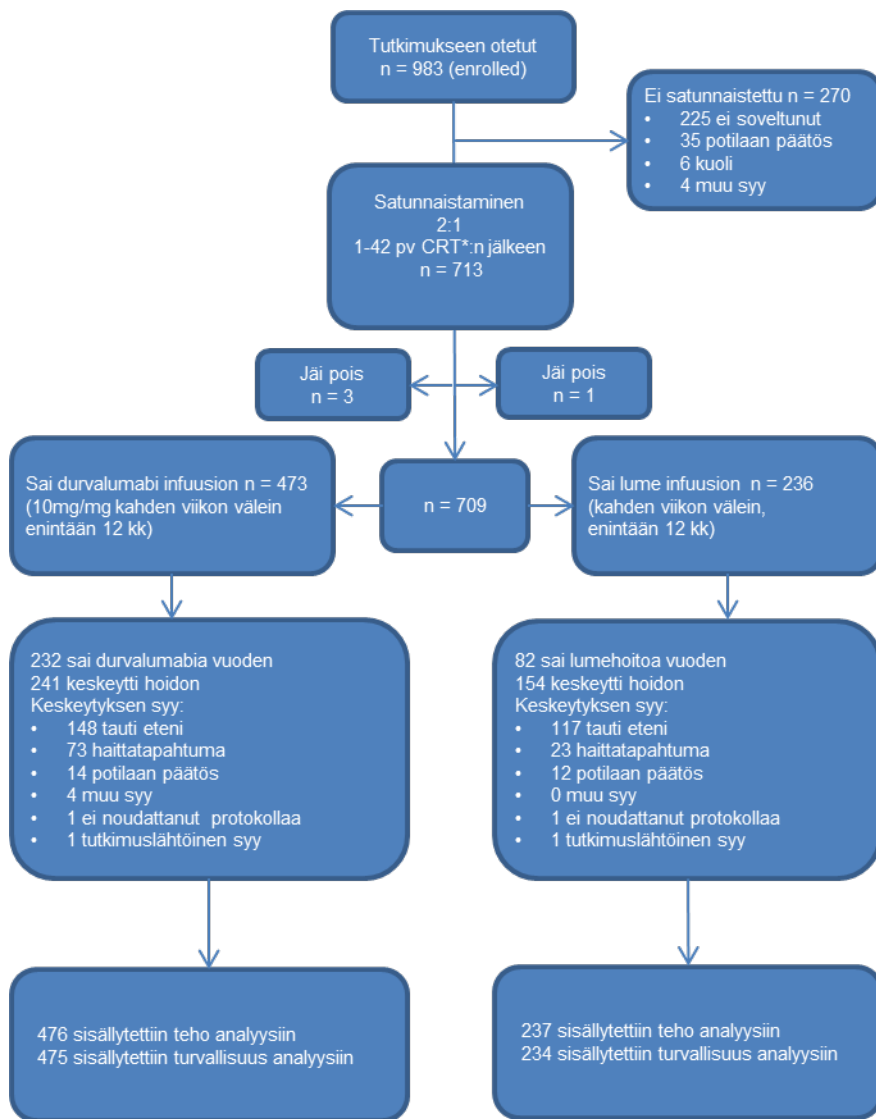
3.1.1 PACIFIC-tutkimus

PACIFIC (NCT02125461) on faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kansainvälinen monikeskustutkimus. Tutkimuksessa kemosädehoidon läpikäyneet potilaat satunnaistettiin saamaan joko durvalumabia tai lumetta. Durvalumabi-hoito aloitettiin 1–42 päivää⁴ platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen potilaille, joilla oli paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton asteen III ei-pienisoluisen keuhkosyöpä. Tauti ei ollut saanut edetä kemosädehoidon aikana tai sen jälkeen. Keskeinen poissulkukriteeri oli aiempi PD-1 tai PD-L1 vasta-ainehoito. Tutkimuspopulaatio on kuvattu **liitteessä 2**.

Potilaat satunnaistettiin enintään 1–42 päivää kemosädehoidon jälkeen saamaan durvalumabia laskimonsisäisesti 10 mg/kg kahden viikon välein enintään 12 kuukautta (enintään 26 annosta) ja kontrolliryhmässä vastaavasti lumetta. Satunnaistaminen tehtiin 2:1 suhteessa, ositteina ikä, sukupuoli ja tupakointihistoria. **Kuviossa 1** on esitetty tutkimuksen kulku ja potilaiden jakaantuminen ryhmiin viimeisimmässä välianalyysissä.

³ NSCLC = ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (non-small cell lung cancer).

⁴ Tutkimuksen alussa sädehoidon jälkeen sai olla 14 päivää aikaa durvalumabin aloitukseen. Tutkimusprotokollaan tehtiin 18.2.2015 muutos, jonka mukaan sädehoidosta sai olla 42 päivää aikaa durvalumabin aloitukseen.



Kuvio 1. Satunnaistaminen ja potilasvirrat PACIFIC-tutkimuksessa (Antonia ym. 2018) (Toinen välianalyysi data cut-off 22.3.2018).

Edeltävänä hoitona potilaat olivat jatkaneet loppuun asti ainakin kaksi definiitivisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja samanaikaisen sädehoidon hoitosykliä 1–42 päivän sisällä ennen tutkimuksessa aloittamista. Tutkimukseen otettavien potilaiden ECOG oli 0 tai 1. Kokonaissädehoitoannos oli 54–66 Gy 92 %:lla potilaista.

PACIFIC-tutkimuksen päämäärä oli tutkia durvalumabin vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan (OS) ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) verrattuna lumeeseen (EPAR 2018, durvalumabi). PACIFIC-tutkimuksesta on suunniteltu kolme välianalyysiä (yksi PFS ja kaksi OS). Arviointi hetkellä PACIFIC-tutkimuksesta on julkaistu kaksi välianalyysiä. Seuranta-ajan mediaani oli ensimmäisessä välianalyysissä 14,5 kuukautta (vaihteluväli 0,2–29,9) ja toisessa välianalyysissä 25,2 kuukautta (vaihteluväli 0,2–42,1). Tutkimukseen otettiin PD-L1 pitoisuuden suhteen valikoimaton populaatio. Myöskään EGFR ja ALK-positiivisia kasvaimia ei poissuljettu.

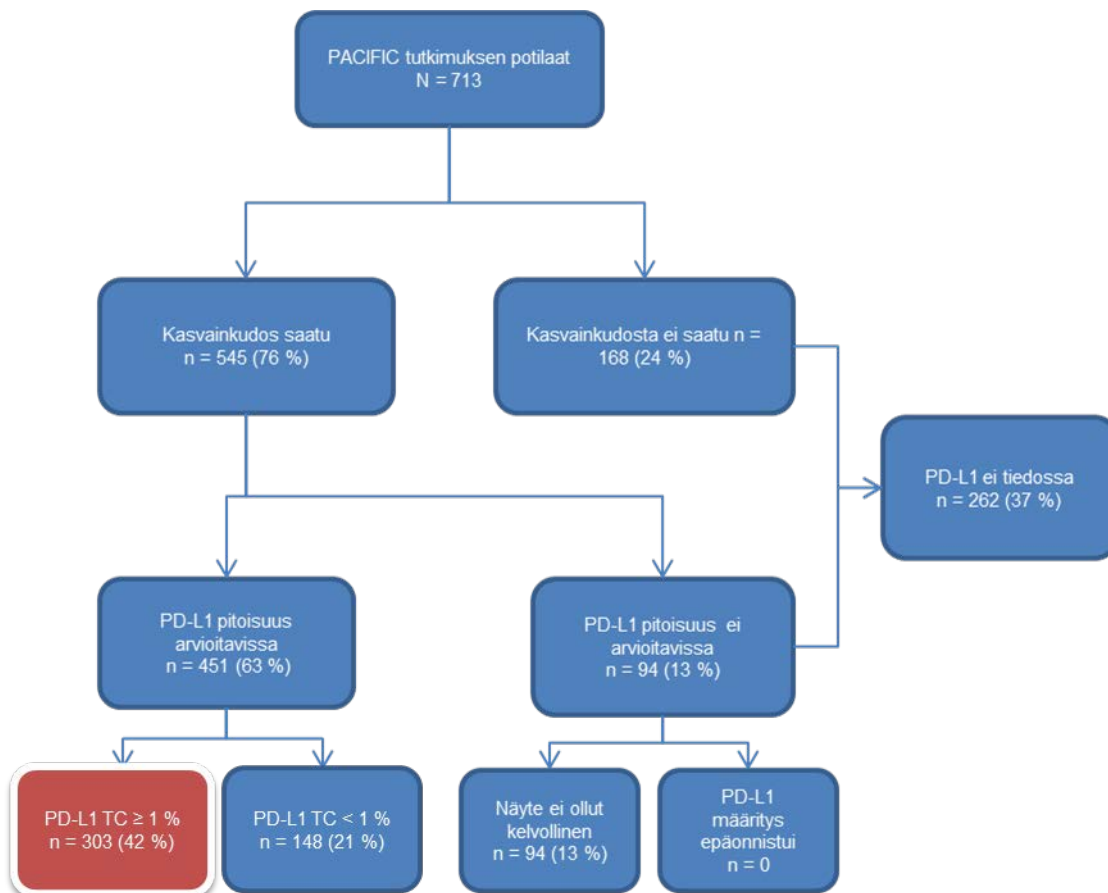
Ensimmäinen ja toinen välianalyysi

Ensimmäinen välianalyysin (Antonia ym. 2017) ensisijaisena tulosmuuttujana oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), hoitoaieanalyysin mukaisessa (ITT) populaatiossa. Toisen välianalyysin (Antonia ym. 2018) ensisijainen tulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) hoitoaieanalyysin mukaisessa (ITT) populaatiossa.

PD-L1 positiivisten kasvainten analyysi

Lääkkeen vaikutusmekanismiin liittyen, tehtiin myyntilupaviranomaisen vaatimuksesta analyysi myös alaryhmästä, jossa kasvainsolujen tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1-pitoisuus oli vähintään 1 %. Kudokset otettiin ennen kemoterapian aloittamista. Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen tasoa arvioitiin kasvaimesta otetusta kudoksesta Ventana SP263 -määrityksen avulla. Määritykset tehtiin jälkikäteen. Kaikilta potilailta kudokset ei kuitenkaan saatu, ja osassa tapauksista kudosten PD-L1 pitoisuutta ei saatu määritettyä.

Jälkeenpäin määritetyn PD-L1 positiivisuuden (PD-L1 \geq 1 %) määrittäminen on kuvattu **kuvioidessa 2**.



Kuvio 2. PD-L1-pitoisuuden määrittäminen ja alaryhmä (punainen laatikko), johon myyntilupa perustuu.

Kuviosta 2 nähdään, että PD-L1 positiivisten osuus on 303 (42 %) koko tutkimusjoukosta (n = 713). Tämä osajoukko jakaantui lähes samassa suhteessa kuin alkuperäinen 2:1 jako durvalumabi-ryhmän 212 (70,0 %) ja lumeryhmän 91 (30,0 %) potilaiden välillä (vertaa **kuvio 1**).

Tämä arviointi perustuu toisen välianalyysin ITT-populaatioon ja lisäksi myyntilupavaiheessa määritetyn PD-L1 positiivisten populaatioon, niiltä osin mistä tiedot ovat saatavilla.

3.1.2 Meneillään olevat durvalumabi-tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia haettiin Clinical Trials -tietokannasta 8.1.2019. Hakulauseena oli: "(Durvalumab OR MEDI4736 OR Imfinzi) AND (Non-small Cell Lung Cancer OR NSCLC) | Phase 3, 4". Haun tavoitteena oli löytää sellaiset satunnaistetut kontrolloidut faasin III-IV tutkimukset (RCT), joissa tutkitaan durvalumabin vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia oli 11 kappaletta ja ne on kuvattu tarkemmin **liitteessä 3**.

Satunnaistettu faasin III PACIFIC2-tutkimus (NCT03519971) on jatkoa PACIFIC-tutkimukselle. Tutkimuksessa verrataan durvalumabin vaikutusta lumeeseen asteen III ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Tutkimus pyrkii tuottamaan informaatiota immunoterapian optimaalisesta ajoituksesta suhteessa kemosädehoitoon. Keskeinen ero alkuperäiseen PACIFIC-tutkimukseen nähden on se, että immunoterapia aloitetaan PACIFIC2-tutkimuksessa yhtäaikaaisesti kemosädehoidon kanssa.

Durvalumabin vaikutusta levinneen (aste IV) ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa tutkitaan eri asetelmissa useassa laajassa satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa. Näistä tutkimuksista keskeisimmät MYSTIC, PEARL, POSEIDON sekä NEPTUNE keskittyvät ensilinjan hoitoon, eli potilaisiin, jotka eivät ole saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen keuhkosityöpään. ARCTIC-tutkimuksessa potilasjoukkona ovat puolestaan jo ainakin kaksi edellistä systeemistä hoitoa saaneet potilaat. Kaikista edellä mainituista kokeista suljettiin pois potilaat, joilla esiintyi EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestymä. Huomattavaa on, että PACIFIC-tutkimuksessa vastaava rajausta ei tehty.

MYSTIC (NCT02453282) -tutkimuksessa koehaaroina ovat durvalumabi + tremelimumabi yhdistelmähoito sekä durvalumabi monoterapia, joiden vaikutusta verrataan solunsalpaajaan perustuvaan standardihoitoon. Tutkimukseen rekrytoitiin 1 118 potilasta. ESMO:n konferenssissa joulukuussa 2018 esitettyjen tulosten mukaan kokonaiselossaoloaika (OS) ei parantunut tilastollisesti merkitsevässä määrin standardihoitoon verrattuna tutkimuksen kummassakaan koehaarassa niiden potilaiden ryhmässä, joilla PD-L1 pitoisuus oli $\geq 25\%$ ($n = 488$, eli 44 % kokonaispopulaatiosta) (ESMO Press Release 2018).

PEARL (NCT03003962) tutkimuksessa (arvioitu $n = 650$) durvalumabi-monoterapian vaikutusta elossaoloaikaan ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) verrataan standardihoitoon solunsalpaajalla potilasjoukossa, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1:tä ($\geq 25\%$ kasvainsoluista). Koe suoritetaan pääosin aasialaisella väestöllä ja aineiston keräämisen arvioidaan valmistuvan syyskuussa 2019.

POSEIDON (NCT03164616) tutkimuksessa (arvioitu $n = 1\ 000$) ovat koehaaroina durvalumabi + tremelimumabi yhdistelmähoito ja durvalumabi monoterapia, jotka yhdistetään standardisolunsalpaajahoitoon. Vertailuhaarana toimii pelkkä standardisolunsalpaaja. Myös tässä tutkimuksessa aineiston keräyksen on määrä valmistua syksyllä 2019.

NEPTUNE (NCT02542293) kokeessa ($n = 952$) tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmää verrataan standardihoitoon platinapohjaisella yhdistelmäsolunsalpaajalla. Aineiston keräämisen arvioidaan valmistuvan keväällä 2019.

3.2 Muut immunoterapiatutkimukset leikkaukseen soveltumattoman paikallisesti edenneen syövän hoidossa

Durvalumabin ohella muista PD-1/PD-L1 vasta-aineista on meneillään useita tutkimuksia. Sädehoitoon yhdistetty immunoterapia on siis parhaillaan tutkimuksen kohteena durvalumabin ohella muidenkin valmisteiden kanssa. Tällaisia tutkimuksia kartoitettiin epäsystemaattisella kirjallisuushaulla. Keskeisimmät tutkimukset on kuvattu lyhyesti ohessa.

Keynote-001 (NCT01295827) tulosten analyysissä havaittiin sellaisten edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden, jotka olivat saaneet immunoterapiaa edeltävää sädehoitoa, hyötynneen pembrolitsumabista enemmän verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet edeltävää sädehoitoa (Shaverdian ym. 2017). Lisäksi pienehkössä tutkijalähtöisessä ($n = 93$) faasi II tutkimuksessa (NCT02343952) saavutettiin mediaani PFS aika 15 kuukautta ja 24 kuukauden seurannassa potilaiden elossaolo-osuus oli 65,3 %. Standardihoidon historiallisiin tuloksiin nähden nämä tulokset vaikuttavat lupaavilta. Pembrolitsumabia kemosädehoitoon yhdistettynä tutkitaan paikallisesti edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa Keynote-799 (NCT03631784) -tutkimuksessa (taulukko 3).

Faasin II tutkimuksessa (NCT03285321) tutkitaan nivolumabin vaikutusta erikseen sekä yhdessä ipilimumabin kanssa leikkaukseen soveltumattoman asteen IIIA tai IIIB ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen. Tutkimuksen keskeisenä sisäänottokriteerinä on se, että potilas käy läpi yhden vaihtoehtoisista solunsalpaajahoitoista sekä saa standardihoitoannoksen (59,4–66,6 Gy) sädehoitoa, eikä 28–56 päivää kemosädehoidon jälkeen tehtävässä kuvantamisessa todeta taudin etenemistä. Potilaat satunnaistetaan saamaan joko kiinteäannoksista nivolumabi

monoterapiaa tai potilaan painosta riippuvan annoksen nivolumabi–ipilimumabi -yhdistelmähoitoa. Standardihoitoa kuvaavaa vertailuhaaraa ei ole (**taulukko 3**).

Taulukko 3. *Immunoterapia kemosädehoidon jälkeen leikkaukseen soveltumattoman asteen III ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa, keskeiset meneillään olevat tutkimukset.*

Tutkimuksen NCT	Interventio	Asetelma	Tutkimushaarat	Potilas määrä	Ensisijainen pääte-muuttuja
NCT03285321	Nivolumabi Ipilimumabi	Faasi II	Nivolumabi 480 mg Nivolumabi 3 mg/kg + ipilimumabi 1 mg/kg	108	PFS
NCT02343952	Pembrolitsumabi	Faasi II	Pembrolitsumabi 200 mg Q3W ¹ max. 12 kk	93	Aika kuolemaan tai kaukoetäpesäkkeen muodostumiseen
NCT03631784	Pembrolitsumabi	Faasi II	Pembrolitsumabi 200 mg Q3W ¹	216	Vakavien pneumoniittien osuus (≥ 3 aste), CR ² ja PR ³ osuudet
NCT03102242	Atetsolitsumabi	Faasi II	Induktio immunoterapia + kemosädehoito + konsolidaatiokemoterapia + adjuvantti immunoterapia	63	DCR ⁴ 12 viikkoa induktion jälkeen

¹ Q3W = Annostellaan 3 viikon välein

² CR = complete response

³ PR = partial response

⁴ DCR = Disease control rate

3.3 Durvalumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Seuraavassa on esitetty PACIFIC-tutkimuksen keskeiset tulokset. Tulokset on esitetty sekä ITT-populaatiosta että PD-L1-ilmentymisen tason mukaisesta alaryhmästä, missä PD-L1-ilmentymisen taso kasvainsoluissa oli vähintään 1 %. Lääkkeen käyttöaihe on rajattu edellä mainittuun potilasryhmään. Tulokset koskevat pääosin toista (viimeisintä) välianalyysia ellei erikseen toisin mainita. PACIFIC-tutkimuksen tutkimuspopulaatio ja sen keskeiset ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso

PACIFIC-tutkimuksessa kasvaimen PD-L1 pitoisuuden määrittäminen tehtiin jälkepäin. Tutkimuksessa määritetyistä kasvaimista 42,5 % oli PD-L1-positiivisia (TC) eli PD-L1-ilmentymisen taso kasvainsoluissa oli vähintään 1 %. Kasvaimista 20,8 % oli PD-L1-negatiivisia (TC) eli PD-L1 ilmentymisen taso kasvainsoluissa oli alle 1 %. Kasvaimista 22,3 % oli PD-L1-positiivisia (TC) siten, että PD-L1-ilmentymisen taso kasvainsoluissa oli vähintään 25 %. Lisäksi 36,7 % kasvaimista ei ollut luokiteltu PD-L1 (TC) -ilmenemisen mukaan (**liite 2**).

3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

ITT-populaatio

PACIFIC-tutkimuksen toisen välianalyysin (Antonia ym. 2018) ensisijainen muuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) hoitoaieanalyysin mukaisessa (ITT) populaatiossa (n = 713) (data cutoff 22.3.2018). Seuranta-ajan mediaani oli 25,2 kuukautta (vaihteluväli 0,2–43,1). (EPAR 2018, durvalumabi, s. 79 ja Antonia ym. 2018). Tällöin durvalumabi-ryhmän potilaista oli kuollut 183 (38,4 %) ja lumeryhmässä 116 (48,9 %) potilasta. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu durvalumabi-ryhmässä. Lumeryhmän OS-mediaani oli 28,7 kuukautta (**taulukko 4** ja **kuvio 3**).

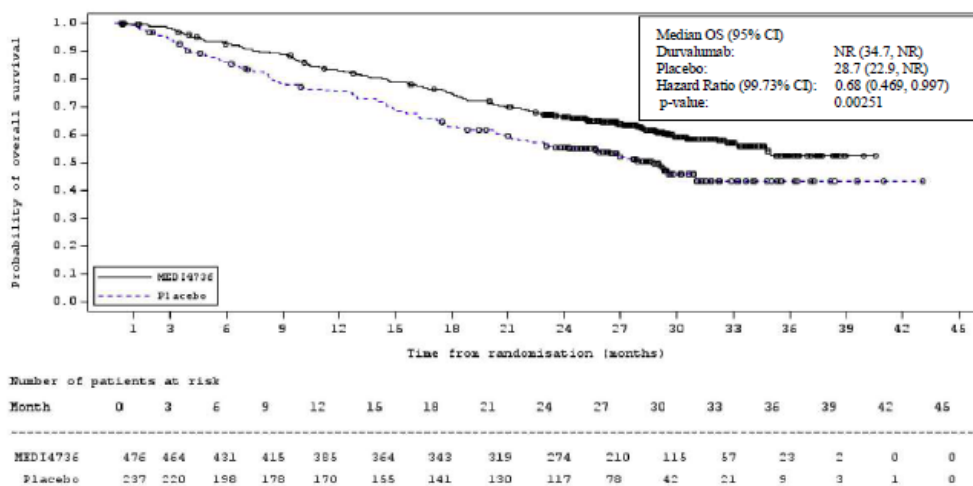
Taulukko 4. PACIFIC-tutkimuksen toisen välianalyysin (22.3.2018, seuranta-ajan mediaani 25,2 kk) kokonaiselossaoloajan tulokset (EPAR 2018, durvalumabi).

ITT-populaatio			
	Durvalumabi (n = 476)	Lume (n = 237)	HR (95 %:n LV)
OS-mediaani, kk (95 %:n LV)	NR (34,7–NR)	28,7* (22,9–NR)	0,68 (0,53–0,88)
OS- elossaolo-osuus 12 kk, % (95 %:n LV)	83,1 (79,4–86,2)	75,3 (69,2–80,4)	
OS- elossaolo-osuus 24 kk, % (95 %:n LV)	66,3 (61,7–70,4)	55,6 (48,9–61,8)	
Kuolleet, n (%)	183 (38,4)	116 (48,9)	
PD-L1 positiiviset (PD-L1 ≥ 1 %)			
	n = 212	n = 91	
OS-mediaani, kk (95 %:n LV)	NR (NR–NR)	29,1* (17,7–NR)	0,53 (0,36–0,77)
Kuolleet, n (%)	70 (33,0)	45 (49,5)	

OS: kokonaiselossaoloaika; LV: luottamusväli; NR: ei saavutettu (not reached); HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että durvalumabin vaikutus on lumevaikutusta suotuisampi).

*Arvioitu Kaplan-Meier käyrästä. (EPAR 2018, durvalumabi, s.73, ja s.90).

Vuoden kohdalla durvalumabi-ryhmän potilaista oli elossa 83,1 % ja lumeryhmän potilaista 75,3 % (taulukko 4). Vastaavat kokonaiselossaolo-osuudet kahden vuoden kohdalla olivat 66,3 % ja 55,6 % (kuvio 3).



Kuvio 3. Kokonaiselossaoloaika toisessa välianalyysissä (EPAR 2018, durvalumabi, s. 78).

PD-L1-positiiviset kasvaimet

Potilaita, joilla oli PD-L1 positiivisia (PD-L1 ≥ 1 %) kasvaimia oli durvalumabi-ryhmässä n = 212 ja lumeryhmässä n = 91. Heistä durvalumabi-ryhmässä kuoli 70 (33,0 %) ja lumeryhmässä 45 (49,5 %) potilasta.

Analyysi vaiheessa OS-mediaania ei ollut saavutettu PD-L1 positiivisten (≥ 1 %) durvalumabi-ryhmässä. Lumeryhmässä OS-mediaani oli tässä PD-L1 positiivisten alaryhmässä 29,1 kuukautta (HR 0,53; 95 % LV 0,36–0,77) (kuvio 4).

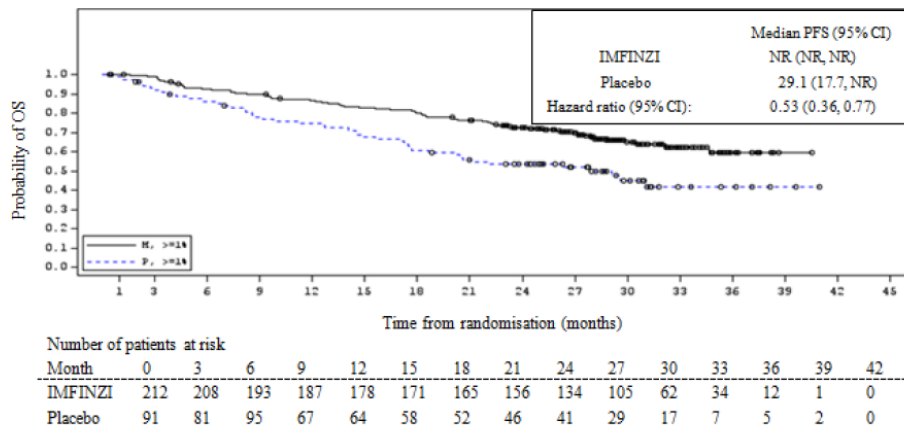


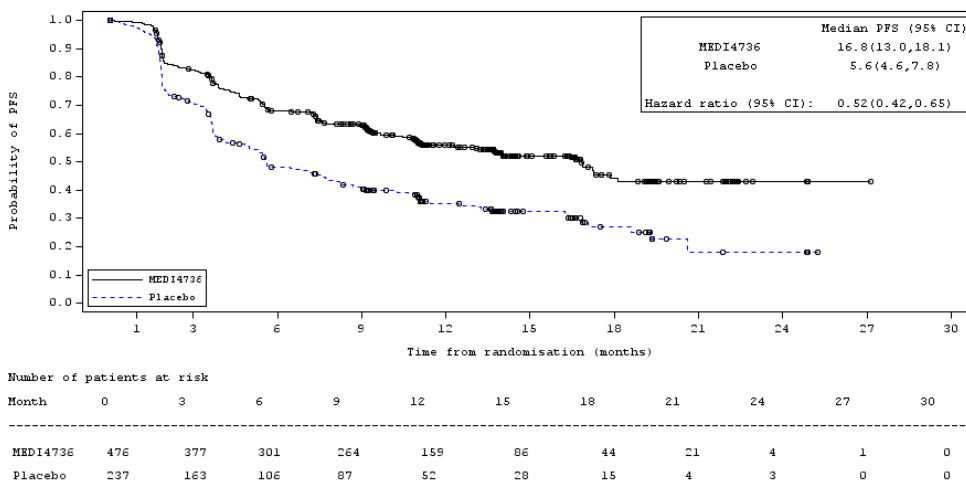
Figure 28
Figure 29: Kaplan-Meier curve of OS for PD-L1 TC \geq 1%

Kuvio 4. PD-L1 positiivisten (≥ 1 %) kokonaiselossaoloaika (OS) (EPAR 2018, durvalumabi, s. 91).

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

ITT-populaatio

PACIFIC-tutkimuksen ensimmäisen välianalyysin (Antonia ym. 2017) ensisijainen tulosmuuttuja oli ryhmien välinen elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Tuolloin (data cutoff 13.2.2017) durvalumabi-ryhmän PFS-mediaani oli 16,8 kuukautta ja lumeryhmässä 5,6 kuukautta (**kuvio 5**).



Kuvio 5. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ensimmäisessä välianalyysissä (data cutoff 13.2.2017) (EPAR 2018, durvalumabi, s. 74).

PFS-tulokset oli päivitetty PACIFIC-tutkimuksen toisessa välianalyysissä (Antonia ym. 2018). Tällöin (data cut-off oli 22.3.2018) PFS-mediaani oli durvalumabi-ryhmässä 17,2 kuukautta ja lumeryhmässä 5,6 kuukautta (**taulukko 5**).

Taulukko 5. PACIFIC-tutkimuksen toisen välianalyysin (22.3.2018) elossa oloaika ennen taudin etenemistä tulokset (Antonia ym. 2018).

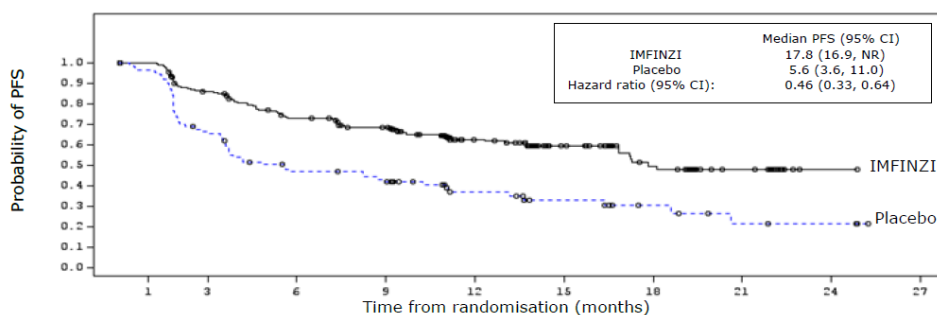
	Durvalumabi (n = 476)	Lume (n = 237)	HR (95 %:n LV)
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	17,2 (13,1–23,9)	5,6 (4,6–7,7)	0,51 (0,41–0,63)
12 kk:n PFS-osuus, % (95 %:n LV)	55,7 (50,9–60,2)	34,4 (28,2–40,7)	
18 kk:n PFS-osuus, % (95 %:n LV)	49,5 (44,6–54,2)	26,7 (20,9–32,9)	
PD-L1 positiiviset (PD-L1 \geq 1 %)			
	n = 212	n = 91	
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	17,8 (16,9–NR)	5,6 (3,6–11,0)	0,46 (0,33–0,64)

PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; LV: luottamusväli; NR: ei saavutettu (not reached); HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että durvalumabin vaikutus on lumevaikutusta suotuisampi). (Antonia ym. 2018; EPAR 2018, durvalumabi s.89.)

PD-L1-positiiviset kasvaimet

Jälkeenpäin määritettyjä PD-L1 positiivisia (PD-L1 \geq 1 %) oli durvalumabi-ryhmässä n = 212 ja lumeryhmässä n = 91. Heistä durvalumabi-ryhmässä tauti eteni seuranta-aikana 84:llä (39,6 %) ja lumeryhmässä 59:llä (64,8 %) potilaalla.

PD-L1-positiivisilla (\geq 1 %) durvalumabi-ryhmässä PFS-mediaani oli 17,8 (16,9–NR) ja lumeryhmässä 5,6 (3,6–11,0). Ryhmien välinen hasardisuhde oli 0,46 (95 %:n LV; 0,33–0,64) (kuvio 6).



Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Imfinzi	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0	0

Figure 25: Kaplan-Meier curve of PFS for PD-L1 TC \geq 1%

Kuvio 6. PD-L1 -positiivisten (\geq 1 %) elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) (EPAR 2018, durvalumabi, s. 89).

3.3.3 Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)

Analyysihetkellä ITT-populaatiossa objektiivisesti arvioidun hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuudet erosivat ryhmien välillä. Durvalumabi-ryhmässä ORR oli 133 potilaalla eli 30 %:lla (95 % LV; 25,8–34,5) ja lumeryhmässä 38 potilaalla eli 17,8 %:lla (95 % LV; 13,0–23,7) (Antonia ym. 2018). Täydellisen vasteen (CR) saavutti durvalumabi-ryhmässä kahdeksan (1,8 %) ja lumeryhmässä yksi (0,5 %) potilas. Hoitovasteen keston mediaania ei saavutettu (taulukko 6). Heistä jotka olivat saavuttaneet vasteen 73,5 % oli edelleen vaste 18 kuukauden kohdalla. Vastaavasti vasteensaaneista lumeryhmässä, vaste oli 18 kuukauden kohdalla 52,2 %:lla potilaista.

Taulukko 6. *Objektiivinen hoitovaste ja hoitovasteen kesto ITT-populaatiossa.*

	Durvalumabi (n = 443)*	Lume (n = 213)*
Objektiivinen hoitovaste (ORR), (% 95 % LV)	30,0 (25,8–34,5)	17,8 (13,0–23,7)
Täydellinen vaste (complete response)	8 (1,8)	1 (0,5)
Osittainen vaste (partial response)	125 (28,2)	37 (17,4)
Stabiili tauti (Stable disease)	227 (51,2)	115 (54,0)
Tauti edennyt (progressive disease)	73 (16,5)	59 (27,7)
Ei arvioitavissa	10 (2,3)	1 (0,5)
Hoitovasteen kesto, mediaani, kk (95 %:n LV)	NR (27,4–NR)	18,4 (6,7–24,5)

*Potilaat, joilla mitattava tauti lähtötilanteessa riippumattoman arvion mukaan.
Lähde: Antoniaym. 2018.

3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

Potilaslähtöiset tiedot oireista, toimintakyvystä ja terveyteen liittyvästä elämänlaadusta oli kerätty EORTC QLQ-C30 -kyselyllä ja sen keuhkosyöpämoduulilla (EORTC QLQ-LC13). Kyselyt tehtiin PD-L1-pitoisuuden suhteen valikoimattomalle populaatiolle lähtötilanteessa, 4 viikon välein ensimmäisten 8 viikon ajan ja sen jälkeen 8 viikon välein joko hoitajakson päättymiseen, toksisista vaikutuksista johtuvan durvalumabi-hoidon lopettamiseen tai taudin etenemiseen saakka. Kyselyihin vastasi durvalumabi-ryhmässä 83,0 % ja lumeryhmässä 85,1 % (EPAR 2018, durvalumabi; Valmisteyhteenveto 2018, durvalumabi).

Lähtötilanteessa, eikä tutkimuksen aikana (48 viikkoa) durvalumabi- ja lumeryhmien välillä ei havaittu eroja potilaiden ilmoittamista oireissa, toimintakyvyssä tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa. Kliinisesti merkitsevän muutoksen rajana oli pidetty vähintään 10 pisteen eroa (EPAR 2018, durvalumabi; Valmisteyhteenveto 2018, durvalumabi).

3.3.5 Durvalumabi-hoidon toteutuminen

Hoidon toteutuminen on esitetty toisen välianalyysin ajankohtana 22.3.2018. Tällöin 49 % hoidon saaneista potilaista oli saanut durvalumabi-hoidon loppuun asti eli 12 kuukautta. Vertailuryhmässä 35 % oli saanut kaikki lumeannokset loppuun asti (**taulukko 7**).

Taulukko 7. *Hoidon toteutuminen.*

	Durvalumabi (n = 473)	Lume (n = 236)
Hoidon saaneista, sai hoidon loppuun 12 kk, n (%)	232 (49,0)	82 (34,7)
Keskeytti hoidon	241 (51,0)	154 (65,3)
• Potilaan päätös (withdrew)	14 (3,0)	12 (5,1)
• Haittatapahtuma	73 (15,4)	23 (9,7)
• Ei noudattanut tutkimusprotokollaa	1 (0,2)	1 (0,4)
• Tauti eteni	148 (31,3)	117 (49,6)
• Tutkimukseen liittyvä keskeyttäminen	1 (0,2)	1 (0,4)
• Muu	4 (0,8)	0

Lähde: Antonia ym. 2018

Durvalumabi-ryhmän potilaat saivat keskimäärin 16,5 infuusiota ja lumeryhmässä vastaavasti 14,8 infuusiota. Hoidon kesto oli durvalumabi-ryhmässä keskimäärin 33 viikkoa ja lumeryhmässä 30 viikkoa, kun suljettiin pois annostusviiveet. (EPAR 2018, durvalumabi, s. 100).

3.3.6 Hoitoa seuraavat tapahtumat ja aika niihin ITT-populaatiossa

Hoidon jälkeisiä uusia leesioita oli durvalumabi-ryhmässä toisen välianalyysin analyysi hetkellä 22,5 %:lla ja lumeryhmässä 33,8 %:lla potilaista. Mediaani-aika kaukaisen etäpesäkkeen ilmaantumiseen tai kuolemaan oli durvalumabi-ryhmässä 28,3 kuukautta (95 % LV; 24,0–34,9) ja lumeryhmässä vastaavasti 16,2 kuukautta (12,5–21,1), HR 0,53 (95 % LV; 0,41–0,68).

Durvalumabi-ryhmässä ilmaantui toinen taudin eteneminen (PFS2) tai kuolema 217 potilaalla (45,6 %) ja lumeryhmässä 144 (61,0 %) potilaalla. Tutkijoiden mukaan arvioima aika toiseen taudin etenemiseen oli 28,3 kuukautta (95 % LV; 25,1–34,7). Lumeryhmässä vastaavasti 17,1 (14,5–20,7) kuukautta, HR 0,58 (95 % LV; 0,46–0,73).

Lisäksi toisen välianalyysin ajankohtana aika satunnaistamisesta seuraavaan syöpähoitoon tai kuolemaan oli 21 kuukautta durvalumabi-ryhmässä ja 10 kuukautta lumeryhmässä. Durvalumabi-ryhmässä kuoli 71 (15 %) ja lumeryhmässä 39 (17 %) potilasta. Durvalumabi-ryhmässä elossa oli 209 (44 %) ja lumeryhmässä 68 (29 %) potilasta.

Tulosten perusteella durvalumabi-hoito vaikuttaisi myös viivästyttävän toista taudin etenemistä, seuraavan syöpähoitoon aloittamista sekä kaukaisten etäpesäkkeiden ilmaantumista. Tulokset tukevat PFS ja OS tuloksia.

3.4 Alaryhmäanalyysit

PD-L1 positiiviset potilaat

PD-L1-ilmentymisen vaikutus durvalumabi-hoidon tehoon on esitetty **kuvioissa 7 ja 8**. Tulosten perusteella vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on johdonmukainen silloin, kun PD-L1-pitoisuus on $\geq 1\%$. Kasvaimissa, jotka eivät ole PD-L1-positiivisia, durvalumabin teho ei näyttäisi poikkeavan lumeryhmästä. Hieman vastaavan suuntainen trendi on nähtävissä elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. Tulosten perusteella vaikuttaa hyvin perustellulta, että käyttöaihe on rajattu kasvaimiin, joiden PD-L1-pitoisuus on $\geq 1\%$. Tulosten perusteella ei ole mahdollista kohdentaa enempää hoitoa PD-L1-pitoisuuden suhteen. Esimerkiksi siitä ei ole yksiselitteisiä viitteitä, että hoito tehoaisi erityisesti sitä paremmin, mitä korkeampi PD-L1-pitoisuus on.

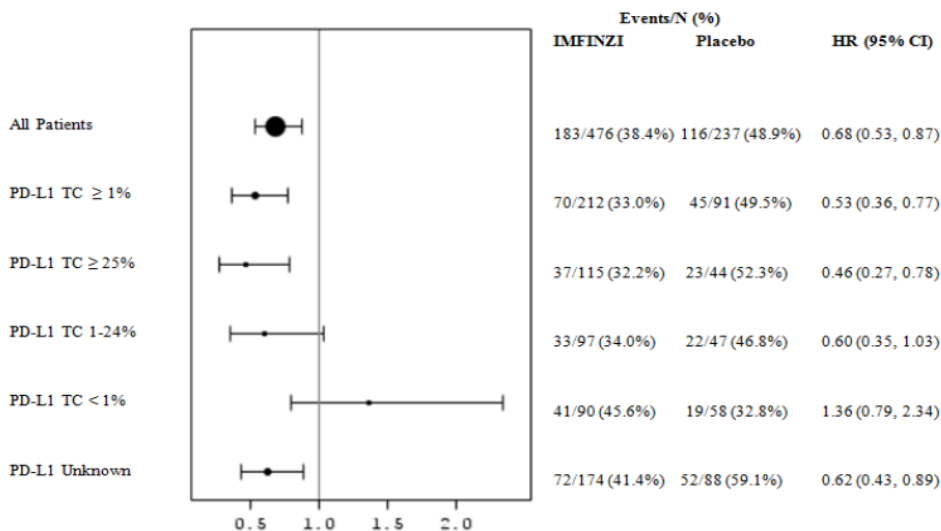


Figure 29: Forest plot of OS by PD-L1 expression

Kuvio 7. Kokonaiselossaoloaika (OS) PD-L1 -ilmentymisen tason mukaan.

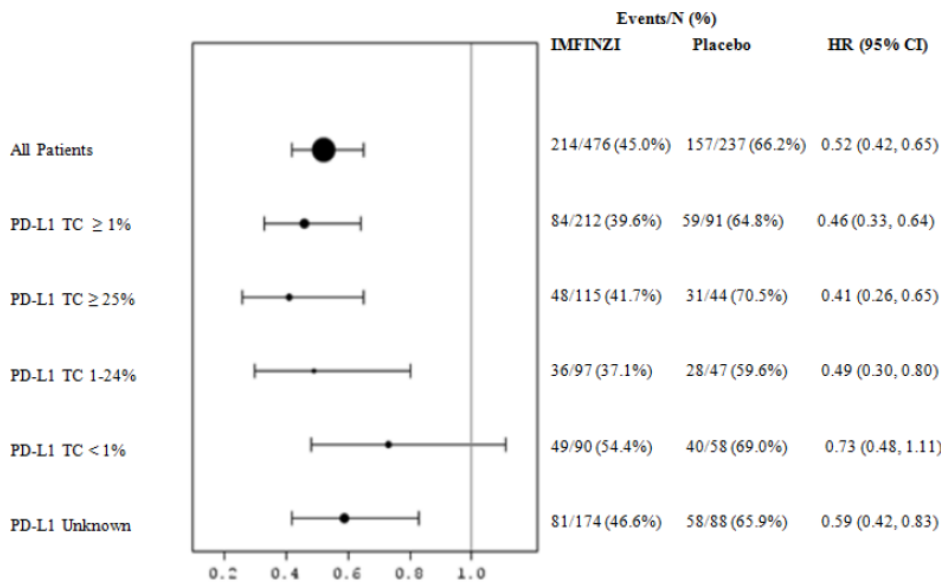


Figure 26: Forest plot of PFS by PD-L1 expression

Kuvio 8. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) PD-L1 -ilmentymisen tason mukaan.

Muut alaryhmät

Muissa alaryhmissä hoidon vaikutus on johdonmukainen (**liite 4**). On havaittavissa joitakin viitteitä siitä, että nuoremmat potilaat voivat hyötyä durvalumabi-hoidosta enemmän kuin vanhemmat. Asia voi liittyä mahdollisesti nuorempien potilaiden parempaan prognoosiin. Havainnon perusteella ei ole yksiselitteisesti mahdollista kohdentaa hoitoa iän perusteella.

3.5 Turvallisuus

PACIFIC-tutkimuksen turvallisuuspopulaatio koostui 709 potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä tai lumetta (475 potilasta sai durvalumabi ja 234 potilasta sai lumetta). Haittavaikutukset ensimmäisestä välianalyysistä ovat esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8. Haittavaikutukset PACIFIC-tutkimuksessa (EPAR 2018, durvalumabi, s. 102–103).

	Durvalumabi (n = 475)		Lume (n = 234)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
Mikä tahansa haittavaikutus	460 (96,8)	152 (32,0)	222 (94,9)	65 (27,8)
Hoitoon liittyvä haittavaikutus¹	322 (67,8)	57 (12,0)	125 (53,4)	11 (4,7)
Mikä tahansa kuolemaan johtanut haittavaikutus	21 (4,4)		14 (6,0)	
Mikä tahansa hoitoon liittyvä¹ haittavaikutus, joka johti kuolemaan	7 (1,5)		3 (1,3)	
Vakava haittavaikutus (SAE)²	136 (28,6)		53 (22,6)	
Hoitoon liittyvä vakava haittavaikutus (SAE)²	47 (9,9)		8 (3,4)	
Lääkeannoksen viivästyntymiseen johtaneet haittavaikutukset	202 (42,5)		72 (30,8)	
Yleisimmät haittavaikutukset (1–5), joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista jossakin hoitoryhmässä				
Yskä	168 (35,4)		59 (25,2)	
Uupumus (fatigue)	113 (23,8)		48 (25,2)	
Hengenahdistus (dyspnoea)	106 (22,3)		56 (23,9)	
Sädehoidon aiheuttama keuhkotulehdus (radiation pneumonitis)	96 (20,2)		36 (15,4)	
Ripuli (Diarrhoea)	87 (18,3)		44 (18,8)	
Kuume (Pyrexia)	70 (14,7)		21 (9,0)	
Alentunut ruokahalu (decreased appetite)	68 (14,3)		30 (12,8)	
Nausea (pahoinvointi)	66 (13,9)		31 (13,2)	
Keuhkokuume (pneumonia)	62 (13,1)		18 (7,7)	
Keuhkotulehdus (Pneumonitis)	60 (12,6)		18 (7,7)	
Nivelkipu (Arthalgia)	59 (12,4)		26 (11,1)	
Kutina (pruritus)	58 (12,2)		11 (4,7)	
Ihottuma (rash)	58 (12,2)		17 (7,3)	
Ylähengitystieinfektio	58 (12,2)		23 (9,8)	
Ummetus (constipation)	56 (11,8)		20 (8,5)	
Kilpirauhasen vajaatoiminta (hypothyroidism)	55 (11,6)		4 (1,7)	
Päänsärky (headache)	52 (10,9)		21 (9,0)	
Voimattomuus (asthenia)	51 (10,7)		31 (13,2)	
Selkäkipu (back pain)	50 (10,5)		27 (11,5)	
Tuki- ja liikuntaelinkipu (musculoskeletal pain)	39 (8,2)		24 (10,3)	
Anemia	36 (7,6)		25 (10,7)	

¹ Arvioitu tutkijoiden toimesta.

² Sisältää kuolleet.

Lähde: EPAR s. 102 ja s.103.

Hoitoon liittyvät haittavaikutukset ja hoidon keskeytyminen

Durvalumabi- ja lumeryhmässä oli saman verran kuolemaan johtaneita hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (1,5 % vs. 1,3 %). Asteen 3–4 hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni durvalumabi-ryhmässä enemmän (12,0 % vs. 4,7 %). Lisäksi durvalumabi-ryhmässä vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (SAE) ilmeni enemmän (8,4 % vs. 3,4 %). Durvalumabi-ryhmässä hoidon annostusta jouduttiin myös useammin viivästyttämään haittoista johtuen.

Durvalumabi-ryhmässä hoito keskeytyi 15,4 %:lla potilaista ja lumeryhmässä 9,8 %:lla potilaista haitasta johtuen (EPAR 2018, durvalumabi). Suurin tutkimuslääkkeen keskeyttämiseen johtanut syy oli hengitysongelmat (respiratory / thoracic disorders), joita ilmeni 6,3 %:lla durvalumabi-ryhmässä ja 3,0 %:lla potilaista lumeryhmässä.

Muut haittavaikutukset

Durvalumabi-ryhmässä 29 %:lla ja lumeryhmässä 23 %:lla potilaista oli vakavia haittavaikutuksia (SAE). Pneumonia oli molemmissa ryhmissä yleisin vakava haittavaikutus (durvalumabi-ryhmässä 5,7 % ja lumeryhmässä 5,1 %). Kaiken tyyppisiä (aste 1–5) keuhkotulehduksia (pneumonitis) oli durvalumabi-ryhmässä 33 %:lla ja lumeryhmässä 23 %:lla potilaista.

Immuunivälitteisiä haittoja oli 24,2 %:lla durvalumabi-ryhmässä ja 8,1 %:lla potilaalla lumeryhmässä. Vastaavasti 3 ja 4 tason immuunivälitteisiä haittoja oli 3,4 %:lla durvalumabi-ryhmässä ja 2,6 %:lla lumeryhmässä. Immuunivälitteisten haittavaikutusten keskeisin hoito oli systeemiset glukokortikosteroidit (durvalumabi-ryhmä 14,3 % ja lumeryhmä 5,6 %). Korkea-annos glukokortikoideja tarvitsi 8,2 % durvalumabi-ryhmän ja 4,3 % lumeryhmän potilaista. (Antonia ym. 2017). Turvallisuuspopulaatio on yhdenmukainen myöhemmässä analyysipisteessä (Antonia ym. 2018).

3.6 Pohdinta

Vaikutukset elossaoloaikaan ja taudin etenemiseen ovat merkittäviä

Kemosädehoidon jälkeisenä konsolidaatiohoitona annetulla durvalumabilla todettiin PACIFIC-tutkimuksessa lumetta suotuisampi vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) potilailla, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä, leikkaukseen soveltumatonta ei-pienisoluista asteen III keuhkosityöpää. Potilailla, joiden kasvaimen PD-L1 pitoisuus oli ≥ 1 %, PFS-mediaani durvalumabi-ryhmässä oli 17,8 kuukautta, kun se oli lumeryhmässä 5,6 kuukautta. Vastaava hasardisuhde oli 0,46.

Taudin etenemisen hidastumisen vaikutus durvalumabin ansiosta on havaittavissa myös kokonaiselossaoloaika (OS) koskevista tuloksista. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei vielä ole saavutettu durvalumabi-ryhmässä, mutta PD-L1 positiivisilla kasvaimilla kokonaiselossaoloajan hasardisuhde on samaa suuruusluokkaa kuin PFS:n hasardisuhde eli 0,53. Durvalumabin avulla saavutettava hoitovaikutus näyttää näiden tulosten valossa suurelta, silloin kun PD-L1 -pitoisuus ≥ 1 %.

PACIFIC-tutkimuksessa havaitun durvalumabin suuren hoitovaikutuksen on arvioitu perustuvan osittain siihen, että lumeryhmän osalta PFS-tulokset tässä kokeessa olivat heikompia kuin aiemmissa periaatteessa vastaavan potilasryhmän kokeissa. Tuloksia verrattaessa on kuitenkin huomioitava potilaiden satunnaistamisajankohta, koska elossaoloajan mittaaminen käynnistyy tyypillisesti satunnaistamishetkestä. PACIFIC-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin vasta kemosaädehoidon jälkeen, kun useimmissa kokeissa satunnaistaminen tapahtuu ennen kemosaädehoidon aloittamista. Lisäksi asteen III NSCLC tutkimusten tuloksissa vaihtelu eri tutkimusten välillä on ollut suurta.

PACIFIC-tutkimuksen tuloksia tulkittaessa on myös esitetty huomiona se, että käytännössä annettu sädehoitoannos jäi hoitosuositusta pienemmäksi osalla tutkimuspotilaita. Durvalumabi-ryhmässä 8 % ja lumeryhmässä 6 % potilaista saivat alle suositellun 60 Gy kokonaissädehoitoannoksen (Faivre-Finn ym. 2018). Lisäksi on kiinnitetty huomiota siihen, ettei levinneisyysasteen määrittäminen tutkimuksen sisäännotossa perustunut PET-TT-kuvaukseen. Tällöin mukaan saattaa päätyä sellaisia potilaita, joiden syövän levinneisyysasteeksi määritettäisiin aste IV PET:n avulla. Tutkijat kuitenkin oikeutetusti toteavat vastineessaan PACIFIC-tutkimuksen satunnaistetun, sokkoutetun ja kontrolloidun asetelman olevan robusti keino durvalumabin hoitovaikutuksen osoittamiseen huolimatta sädehoitoannoksissa ja levinneisyysaste määrittäyksissä olevista heterogeeniteetistä (Copur ym. 2018).

Kemosädehoidon ja immunoterapian optimaalinen ajoitus sekä mahdollinen synergivaikutus vaativat lisätutkimusta

PACIFIC-tutkimuksessa durvalumabin hoitotulokset olivat numeerisesti parempia ryhmässä, jossa durvalumabi-hoito päästiin aloittamaan 14 vuorokauden kuluessa kemosaädehoidon päättymisestä verrattuna niihin joilla hoito aloitettiin myöhemmin (kuitenkin viimeistään 42 vuorokauden kuluessa). PFS:n hasardisuhteet näissä ryhmissä olivat 0,39 ja 0,63. Tulokset saattavat olla seurausta kemosaädehoidon ja immunoterapian synergivaikutuksesta, josta on olemassa jonkin verran näyttöä. Toisaalta ne potilaat, joilla durvalumabi-hoito päästiin aloittamaan pian kemosaädehoidon jälkeen, lienevät keskimäärin hyväkuntoisia. Osalla potilaista durvalumabi-hoidon aloitus lykkäytyi, koska heidän täytyi ensin toipua kemosaädehoidon haittavaikutuksista ennen uuden hoidon aloittamista. Tämän vuoksi

durvalumabi-hoidon aiemmin aloittaneiden potilaiden ryhmä sisältäneen enemmän paremman prognoosin potilaita kuin potilasryhmä, jolla durvalumabin aloitus viivästyi.

Tutkimuksissa on havaittu viitteitä siitä, että immuunijärjestelmä saattaa joissain tapauksissa aktivoitua sädehoidon seurauksena. Tämän vaikutuksen taustalla olevaa mekanismi ei toistaiseksi ole tarkkaan tunnettu (Grass ym. 2016; Liu ym. 2018). Sädehoidon vaikutusta immuunijärjestelmän aktivoijana voidaan mahdollisesti hyödyntää syöpäkasvaimia vastaan erityisesti, jos sädehoitoon yhdistetään immunoterapia. Tunnetut mekanismit kuitenkin rajoittavat T-solujen vaikutusta syöpäkasvaimia vastaan, mutta näiden vaikutusta voidaan pienentää immunoterapialääkkeiden avulla. Näin saatetaan saavuttaa synergiaetua, kun sädehoito yhdistetään immunoterapian kanssa (Gong ym. 2017; Ko ym. 2018). Ilmiö on noussut intensiivisen tutkimuksen aiheeksi viime vuosina ja meneillään on useita kliinisiä kokeita (Aboubeh ym. 2016). Useimmat näistä tutkimuksista ovat kuitenkin potilasmäärältään pienehköjä varhaisen vaiheen tutkimuksia. Tässä suhteessa durvalumabin PACIFIC-tutkimus on muita pidemmällä suurehkon potilasmääränsä ja satunnaistetun asetelmansa ansiosta.

Kemosädehoidon ja immunoterapian yhdistämisessä on pelätty hoitoon liittyvien haittavaikutusten yleistymistä. Pelkona on ollut erityisesti pneumoniitin kehittyminen potilaille, koska sekä sädehoito että immunoterapia altistavat sille. PACIFIC-tutkimuksen protokollasta päätettäessä durvalumabi-hoito päädyttiin aloittamaan kemosädehoidon jälkeen, mutta saatujen tulosten nojalla durvalumabin lisääminen kemosädehoidon jälkeen ei merkittävästi lisännyt haittavaikutuksia. PACIFIC2 jatkotutkimuksessa ollaankin nyt tutkimassa durvalumabin aloittamista yhtä aikaa kemosädehoidon kanssa ja tavoitteena hoidon tehon kannalta optimaalisen ajoituksen löytäminen. Pneumoniitin ilmaantumiseen liittyen, kahdessa eri meta-analyysissä on havaittu pneumoniittiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyden olevan syystä tai toisesta jonkin verran alhaisempaa PD-L1 vasta-aineilla tapahtuvassa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa verrattuna PD-1 vasta-aineisiin (Khunger ym. 2017; Pillai ym. 2018). Kyseisten tulosten käytännön merkitys ja kliininen sovellettavuus on toistaiseksi epäselvä.

Durvalumabi-hoidon haittoihin ja tulosten sovellettavuuteen tulee kiinnittää huomiota

Sekä durvalumabi- että lumeryhmissä esiintyy myös melko yleisesti haittavaikutuksia ja osa näistä liittyyneen perustautiin tai aiempiin hoitoihin. Asteen 3–4 hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni durvalumabi-hoidossa enemmän (12,0 % vs. 4,7 %). Durvalumabi-hoitoon liittyi myös enemmän vakavia haittavaikutuksia (SAE) ja hoidon viivästymistä haittojen vuoksi. Keuhkokuume oli molemmissa ryhmissä yleisin vakava haittavaikutus (durvalumabi-ryhmässä 5,7 % ja lumeryhmässä 5,1 %). Muita keuhkotulehduksia oli durvalumabi-ryhmässä 33 %:lla ja lumeryhmässä 23 %:lla potilaista. Immuunivälitteisiä haittoja oli 24,2 %:lla durvalumabi-ryhmässä ja 8,1 %:lla potilaista lumeryhmässä, mutta näistä vain pieni osa oli vakavia. Haittaprofiili viittaa siihen, että potilaan yleiskunnon ja suorituskyvyn tulisi olla kohtalaisen hyvä kemosädehoitoa ja immunoterapiaa yhdistettäessä.

Lisäksi on huomioitava, että vakavia haittavaikutuksia oli yli 75-vuotiailla lähes kaksinkertainen määrä verrattuna alle 65-vuotiaisiin. Lisääntyneiden haittojen ohella, on myös havaittavissa joitakin viitteitä siitä, että nuoremmat potilaat voivat hyötyä durvalumabi-hoidosta enemmän kuin vanhemmat. Asia voi liittyä mahdollisesti nuorempien potilaiden parempaan prognoosiin. Mikäli käytännössä hoidettavat potilaat ovat iäkkäämpiä ja huonokuntoisempia kuin PACIFIC-tutkimuksen potilaat, odotettavissa on mahdollisesti hieman heikompiä hoitotuloksia, sekä enemmän haittoja kuin PACIFIC-tutkimuksessa on keskimäärin havaittu.

Tulosten sovellettavuuteen liittyen on syytä huomioida, että PACIFIC-tutkimuksen suotuisat tulokset liittyivät nimenomaisesti immunoterapian liittämiseen kemosädehoitoon potilailla, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1:stä ja joiden syövän levinneisyysaste on III. Durvalumabia on tutkittu myös levinneessä syövässä (aste IV), ja tällöin tulokset eivät ole olleet ainakaan toistaiseksi yhtä rohkaisevia (ESMO Press Release 2018).

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimeassa. Myyntiluvan haltijalta pyydettiin näkemyksiä yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi tuloksia, niiden yleistettävyyttä Suomeen ja potilasmäärää.

Laskelmissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Muita suoria (esimerkiksi haittavaikutusten hoidon kustannuksia) tai epäsuoria kustannuksia ei huomioitu, koska ne ovat vähäiset suhteessa lääkkeen hintaan.

4.1 Durvalumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset

Kustannuslaskelmissa on käytetty lääkevalmisteiden verottomia tukkumyyntihintoja. Lääkkeiden annostelu on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka paino on 73 kg (Härkönen ym. 2016a). Lääkehävikin kustannukset ovat kokonaislaskelmassa mukana, eli oletuksena oli, ettei pakkauksesta ylijäävää osuutta voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Mahdollisia myyntiluvan haltijan ja sairaaloiden välisiin sopimuksiin perustuvia alennuksia ei ole huomioitu kustannusten laskennassa.

Durvalumabia on saatavilla 500 mg:n ja 120 mg:n pakkauksissa. Suositeltu annos on 10 mg / kg. Durvalumabi annostellaan laskimonsisäisesti kahden viikon välein. Yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat esimerkki potilaalla 4 691 euroa, annoksesta on hävikkiä 0,2 ml eli 10 mg lääkeainetta, minkä kustannus on 63,40 euroa (taulukko 9).

Yhden annostelukerran annostelukustannuksen arvioitiin olevan 307 euroa riippumatta siitä saadaanko lääkkeen kerta-annos tehtyä yhdestä vai useammasta pakkauksesta. Samaa annostelukustannusta käytettiin Fimean aiemmissa arvioinneissa (esim. Härkönen ym. 2016a; Härkönen ym. 2016b). Annostelukustannus vastaa indeksikorjattua syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta. Keskimääräiset kuukausittaiset annostelukustannukset durvalumabi-hoidossa ovat 667 euroa (taulukko 9).

Durvalumabi-annoksia kuukaudessa on keskimäärin 2,17⁵ ja kuukausittaiset potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat durvalumabi-hoidossa esimerkkipotilaalla (73 kg) keskimäärin 10 860 euroa (taulukko 9).

Taulukko 9. Durvalumabin hintatiedot sekä yhden potilaan kuukausittaiset lääke- ja annostelukustannukset*.

Hoito	Myynti-pak-kaus (mg/pak-kaus)	Pakkausten määrä (kpl)	Tukkuhinta (€/pakkaus)	Annostus (mg)*	Lääke-kustannukset/annostelukerta (€)	Annostelu-kustannukset (€/annostelu-kerta)	Annostelu-kerrat/kk** (annosten määrä)	Kuukau-den hoidon kustan-nus (€)
Durvalumabi	500 120	1 2	3 170 760	730	4 690	307	2,17	10 900

* Annostelu 10 mg / kg on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg.

** (365 pv / 12 kk / 14 pv) = 2,17 annosta kuukaudessa.

4.2 Durvalumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset

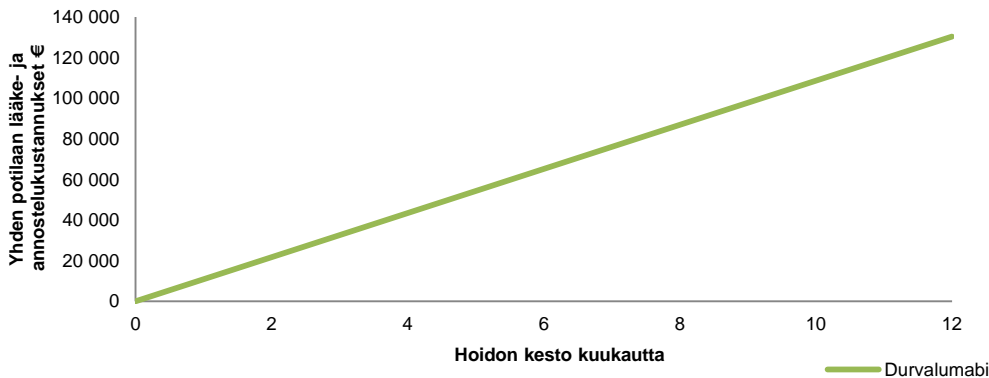
Hoidon keston keskiarvo oli PACIFIC-tutkimuksessa 16,5 annostelukertaa eli noin 35 viikkoa (EPAR 2018, durvalumabi). Fimean näkemyksen mukaan kyseinen arvio soveltuu käytettäväksi potilaskohtaisen keskimääräisen kustannuksen arvioinnissa, joten keskimääräisen hoidon kestoksi oletettiin 8 kuukautta.

Käytettäessä keskimääräisenä hoitoaikana 8 kuukautta, yhden potilaan (73 kg) durvalumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset ovat keskimäärin 86 900 euroa.

⁵ 2,17 = (365 pv / 12 kk / 14 pv)

Hoidon keston vaikutus potilaskohtaisiin kustannuksiin

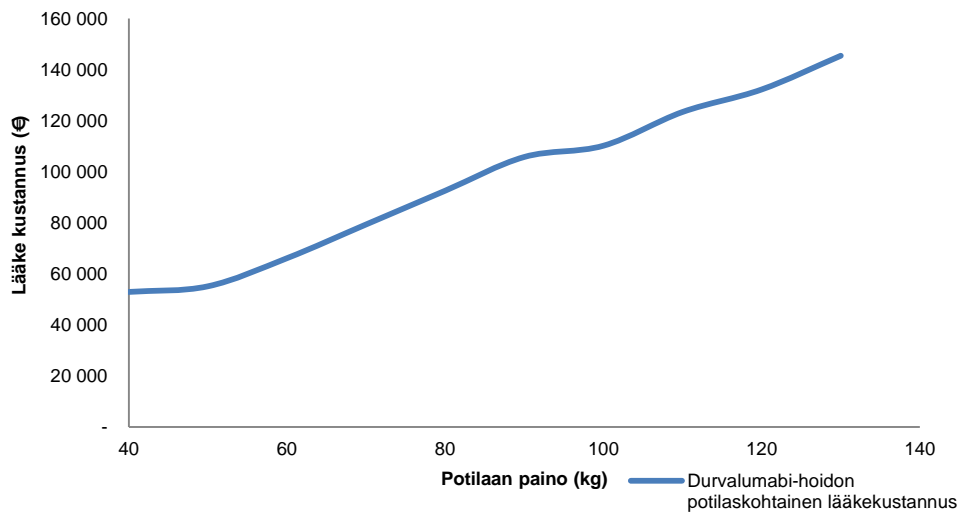
Hoidon kestolla on olennainen vaikutus hoidon kustannuksiin (**kuvio 9**). Esimerkiksi potilasta hoidettaessa valmisteyhteenvetdon mukainen enimmäisaika eli 12 kuukautta, hoidon lääke- ja annostelukustannus yhtä potilasta kohden ovat noin 130 300 euroa.



Kuvio 9. Yhden potilaan durvalumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset hoidon keston funktiona. Kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg.

Potilaan painon vaikutus potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin

Potilaan paino vaikuttaa durvalumabi-hoidossa lääkekustannuksiin, koska lääke annostellaan painon mukaan. **Kuviossa 10** on esitetty potilaskohtaiset, 8 kuukautta kestävä hoidon, lääkekustannukset potilaan painon mukaan. Laskelmassa on huomioitu vähiten hävikkiä tuottavat annostelukombinaatiot saatavilla olevista (500mg ja 120 mg) pakkauksista.



Kuvio 10. Yhden potilaan lääkekustannukset 8 kuukauden durvalumabi-hoidossa potilaan painon suhteen.

Lääkkeen hinnan alennuksen vaikutus potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin

Mahdollisten sairaalakohtaisten alennusten suuruus ei ole Fimean tiedossa. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella ostajatahon kanssa riskinjakomalleista tai muusta hinnoitteluun liittyvästä sopimusmenettelystä.

Kuviossa 11 on esitetty hinnan alennuksen vaikutus durvalumabin potilaskohtaiseen lääkekustannukseen hoidon keston suhteen. Väriasteikko havainnollistaa samansuuruiset kustannukset erilaisilla alennusprosentteilla ja erilaisilla hoidon kestoilla.

0 %	40 770	61 154	81 539	101 924	122 309
10 %	36 693	55 039	73 385	91 732	110 078
20 %	32 616	48 923	65 231	81 539	97 847
30 %	28 539	42 808	57 077	71 347	85 616
40 %	24 462	36 693	48 923	61 154	73 385
50 %	20 385	30 577	40 770	50 962	61 154
60 %	16 308	24 462	32 616	40 770	48 923
	4	6	8	10	12
	Hoidon kesto (kuukausia)				

Kuvio 11. Durvalumabi-hoidon yhden potilaan (73 kg) lääkekustannukset hoidon keston (kuukausia) ja mahdollisen alennuksen suhteen (€/potilas).

4.3 Durvalumabi-hoidon budjettivaikutus

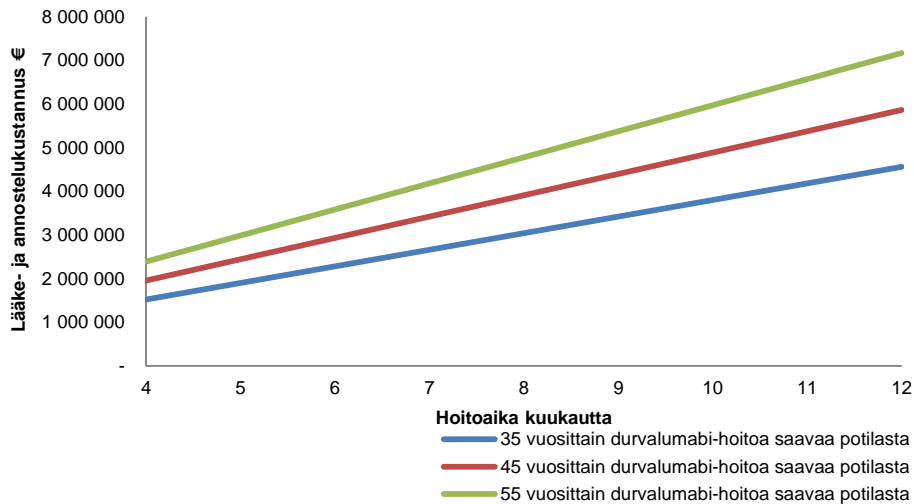
Durvalumabi-hoidolle ei ole vertailuhoitoa. Tällöin durvalumabi-hoidon aiheuttama kustannus on suoraan lisäkustannus olemassa olevan hoitokäytännön lisäksi. Kustannusten laskennassa on käytetty durvalumabin tukkumyyntihintaa ja aiemmassa Fimean raportissa (Härkönen ym. 2016a) arvioituja annostelukustannuksia.

Fimean arvion mukaan noin 45 potilasta vuosittain voisi soveltua saamaan durvalumabia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisilla potilailla, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä, leikkaukseen soveltumatonta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (vaihe III), joiden hoitoon soveltuvuus perustuu validoidulla testillä todennettuun PD-L1-ligandin ilmentymiseen kasvaimessa, mikä tulee olla ≥ 1 %. Lisäksi hoidon edellytyksenä on, ettei tauti ole edennyt edeltävän platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen. Potilasmäärän arviointi on esitetty liitteessä 5.

Lääkkeen tullessa käyttöön ensimmäisen vuoden kustannukset ovat alhaisemmat, koska lääke ei tule kerralla käyttöön koko volyymilla. Näin ollen lääkkeen käytön stabiloiduttua durvalumabi-hoidon budjettivaikutus verrattuna tilanteeseen, ettei mitään hoitoa anneta, on arvioitavassa hoitoaiheessa noin 3,9 miljoonaa euroa vuosittain.

Epävarmuustekijät

Potilasmääräarviossa on epävarmuutta, koska tarkka potilasmäärä käyttöaiheen mukaisessa hoitoaiheessa ei ole tiedossa ja potilasmäärä joudutaan arvioimaan kirjallisuuden ja asiantuntija-arvioiden perusteella. Lisäksi Suomessa kemosädehoidon antamiskriteereissä saattaa olla vaihtelua eri keskusten välillä. Toinen epävarmuustekijä on hoidon kesto. **Kuviossa 12** on havainnollistettu näiden vaikutusta arvioituun budjettivaikutukseen esittämällä 35, 45 ja 55 vuosittain hoidettavan potilaan durvalumabi-hoidon lisäkustannukset erilaisilla keskimääräisillä hoitoajoilla.



Kuvio 12. Durvalumabi-hoidon lisäkustannus (lääke- ja annostelukustannukset) vuosittain hoidettavan potilasmäärän (35, 45 tai 55) ja hoitoajan (4-12 kk) suhteen

4.4 Pohdinta

Durvalumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat 8 kuukauden hoidossa noin 86 900 euroa. Vuoden kestävässä hoidossa vastaavasti 130 300 euroa. Fimean arvion mukaan, noin 45 potilasta vuodessa voisi saada durvalumabia. Tällöin vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat 8 kuukauden hoidossa, hoidettavien potilaiden lukumäärän tasaannuttua, noin 3,9 miljoonaa euroa.

Durvalumabi-hoito tulee todennäköisesti käyttöön asteittain ja kustannusten kertyminen ei ole ensimmäisenä vuonna esitetyn kaltainen. Lisäksi kustannuksiin ja budjettivaikutukseen vaikuttaa hinta- ja riskinjakosopimukset. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksista sairaaloiden kanssa. Toisaalta potilasmääräarvioon liittyy epävarmuutta ja potilasmäärä voi olla arvioitua suurempi tai pienempi.

Durvalumabi-hoidon kustannusvaikuttavuutta ei arvioitu tässä yhteydessä erikseen Suomessa. Kustannusvaikuttavuutta on hiljattain arvioitu Ruotsissa. TLV:n arvio inkrementaalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta (ICER) on noin 850 tuhatta kruunua. Vaikka tutkimustulokset osoittavat selkeästi durvalumabin suotuisan hoitovaikutuksen taudin etenemisen hidastamisessa, on seuranta-aika vielä melko lyhyt kokonaisuudessaan arviointiin. Suurimmalla osalla tutkimuspopulaation potilaista seuranta jatkuu edelleen ja kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa joudutaan turvautumaan kokonaisuudessaan ekstrapolointiin (tilastolliseen mallinnukseen). Ekstrapoloimalla tehdyn ennusteen osuvuuteen liittyy kuitenkin runsaasti epävarmuutta.

Ruotsin lisäksi muiden maiden arvioiteja ei ole valmistunut. Englannissa ja Walesissa on menossa arviointi ja sen tuloksia on odotettavissa toukokuussa 2019 (NICE 2018). Norjassa on päätetty tehdä nopea arviointi (Noma 2018). Kanadassa, Saksassa ja Skotlannissa on arviointi menossa (CADTH 2018, IQWiG 2018, SMC 2018). Tanskassa arviointia ei ole vielä aloitettu (Medicinrådet 2018).

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

- PACIFIC-tutkimuksessa durvalumabi-hoito pidentää merkittävästi elossaoloaikaa potilailla, joiden kasvaimen PD-L1-pitoisuus ≥ 1 % (HR 0,53; 95 % LV 0,36–0,77). Vaikutusta elossaoloajan absoluuttiseen pituuteen ei vielä toistaiseksi tarkasti tiedetä seurannan tässä vaiheessa, eikä elossaoloajan mediaania ole saavutettu.
- Durvalumabi-hoito viivästyttää taudin etenemistä oleellisesti. PD-L1-positiivisilla kasvaimilla durvalumabi-ryhmässä elossaoloajan ennen taudin etenemistä mediaani oli 17,8 kk ja lumeryhmässä 5,6 kk (HR 0,46; 95 % LV 0,33–0,64).
- Hoitoon liittyviä vakavia (aste 3–4) haittoja oli durvalumabi-ryhmässä 12 %:lla ja lumeryhmässä noin 5 %:lla potilaista. Vakavista haitoista (SAE) yleisin oli keuhkokuume.
- Keskimäärin 8 kuukautta kestävä durvalumabi-hoito maksaa noin 87 000 euroa potilasta kohden. Hoidon enimmäiskesto on 12 kuukautta.
- Suomessa durvalumabi-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain arviolta noin 45 potilasta. Tällöin durvalumabin budjettivaikutus on 3,9 miljoonaa euroa vuodessa, verrattuna tilanteeseen jossa durvalumabia ei käytetä kemosädehoidon lisäksi. Potilasmääräarvioon liittyy epävarmuutta.
- Ilman myyntiluvan haltijan ja sairaanhoitopiirien välisiä riskinjakosopimuksia durvalumabin lisäkustannus on korkea. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa neuvotella hallitun käyttöönotton sopimuksista sairaaloiden kanssa.

Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016;40:25–37.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, ym. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, ym. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342–2350.

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, ym. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–90.

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, ym. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncology* 2015;(2):187–99.

CADTH 2018. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Imfinzi for Non-Small Cell Lung Cancer [siteerattu 10.1.2019]. www.cadth.ca/imfinzi-non-small-cell-lung-cancer-details

Copur M, Gauchan D, Ramaekers R. Durvalumab in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. (To the Editor). Santoni M, Battelli N. (To the Editor). Antonia SJ., Özgüroğlu M. (Author Response). *N Engl J Med* 2018;378:868–870. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1716426?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed

Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, ym. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2015;26:1573–1588.

Favre-Finn C, Spigel D, Senan S, ym. Exploratory analyses of overall survival in pacific. ESMO Congress 2018.

EPAR 2018, durvalumabi. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi

ESMO Press Release 2018. First Line Immunotherapy Combination Fails to Improve Overall Survival in Lung Cancer. Topic: Lung and other thoracic tumours / Cancer Immunology and Immunotherapy. www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/Mystic-immunotherapy-nsclc-rizvi

Gong X, Li X, Jiang T, ym. Combined radiotherapy and anti-PD-L1 antibody synergistically enhances antitumor effect in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:1085–97.

Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer* 2016; 40:10–24.

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, ym. Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. Kuopio: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2016a. www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+6_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. Kuopio: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2016b. www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+13+2016+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosityov%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa/14ef03db-b15c-4fe5-9e3e-c0c93c86e052

IQWiG 2018. Institut Für Qualität und Wirtschaftlichkeiit im Gesundheitswesen. [A18-69] Durvalumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [siteerattu 10.1.2019]. www.iqwig.de/de/suche.1029.html

Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, ym. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017;152:271–81.

Ko EC, Raben D, Formenti SC. The Integration of Radiotherapy with Immunotherapy for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5792–5806.

Käypä hoito -suositus, keuhkosityöpä. Päivitetty 21.3.2017. www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi06050

Liu Y, Dong Y, Kong L ym. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology* 2018;11:104.

Medicinrådet 2018. Igangværende vurderinger. Durvalumab (Imfinzi) [siteerattu 10.1.2019]. <https://medicinraadet.dk/soeg?q=durvalumab>.

NICE 2018. NICE Guidance. Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175] In development [GID-TA10187] Expected publication date: 29 May 2019 [siteerattu 10.1.2019]. www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10187.

Noma 2018. Nyemetoder. Durvalumab. Behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft. Status: Til metodevurdering [siteerattu 10.1.2019]. <https://nyemetoder.no/metoder/durvalumab>.

Novello S, Barlesi F, Califano R, ym. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27 (Supplement 5): v1–v27.

Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, ym. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer* 2018;124:271–7.

Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, ym. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:895–903.

SMC 2018. Scottish Medicines Consortium. Healthcare Improvement Scotland. Medicines advice. Durvalumab (Imfinzi) [siteerattu 10.1.2019]. www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-fullsubmission-smc2156/.

Suomen syöpärekisteri 2018 [siteerattu 5.12.2018]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot>

TLV 2018. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut i landstingen Imfinzi (durvalumab) Koncentrat till infusionsvätska. Datum för expediering av underlag: 2018-11-06. www.tlv.se/download/18.13634819166e2df86244c71e/1541598097880/bes_underlag181106_imfinzi.pdf

Valmisteyhteenveto 2018, durvalumabi. www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_fi.pdf

LIITTEET

LIITE 1. Kirjallisuushaun tulokset

Pubmed-haku tehtiin 11.12.2018, tarkoituksena oli hakea faasin II ja III tutkimuksia durvalumabista vaiheen III ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa käytetyn kemosädehoidon jälkeiseen hoitoon. Lisäksi valittiin vain faasin II ja III artikkelit.

Hakulauseena oli: ("durvalumab"[Supplementary Concept] OR "durvalumab"[All Fields]) AND (("chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy"[All Fields] OR "chemoradiation"[All Fields]) OR ("chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy"[All Fields])) AND (("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields]) OR ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "nscic"[All Fields])).

Haku tuotti 18 osumaa, joista otsikon perusteella karsiutui 16 julkaisua. Karsiutumisen pääsyyinä oli review- tai mielipideartikkeli. Jäljelle jäi 2 julkaisua, jotka käsittelevät PACIFIC-tutkimusta (1. ja 2. välianalyysia) (Antonia ym. 2018 ja Antonia ym. 2017).

Liitetaulukko 1. Kirjallisuushaun tulokset

Tekijä	vuosi	Tutkimus	Tutkimuksen nimi
Antonia S.J. ym.	2018	Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Sep 25	PACIFIC
Antonia S.J. ym.	2017	Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.	PACIFIC

LIITE 2. PACIFIC-tutkimuksen tutkimuspopulaatiot

	PACIFIC		
	Durvalumabi (n = 476) n (%)	Lume (n = 237) n (%)	Yhteensä n = 713 n (%)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	64 (31–84)	64 (23–90)	64 (23–90)
Ikä alle 65 vuotta	261 (54,8)	130 (54,9)	391 (54,8)
Miehiä	334 (70,2)	166 (70,0)	500 (70,1)
Kasvaimen levinneisyysaste¹			
III A	252 (52,9)	125 (52,7)	377 (52,9)
III B	222 (44,5)	107 (45,1)	319 (44,7)
Muu	12 (2,5)	5 (2,1)	17 (2,4)
Potilaan suorituskyky²			
(0) Normaali toimintakyky	234 (49,2)	114 (48,1)	348 (48,8)
(1) Rajoittunut toimintakyky	240 (50,4)	132 (51,5)	362 (50,8)
Ei raportoitu	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
EGFR mutaatio			
Negatiivinen	317 (66,6)	165 (69,6)	482 (67,6)
Positiivinen	29 (6,1)	14 (5,9)	43 (6,0)
Ei tiedossa	130 (27,3)	58 (24,5)	188 (26,4)
Kasvaimen histologia			
Ei-levyepiteeliperäinen	252 (52,9)	135 (57,0)	387 (54,3)
Levyepiteeliperäinen	224 (47,1)	102 (43,0)	326 (45,7)
Etninen tausta			
Vaaleaihoinen	337 (70,8)	157 (66,2)	494 (69,3)
Aasialainen	120 (25,2)	72 (30,4)	192 (26,9)
Muu tai ei raportoitu	19 (4,0)	8 (3,3)	27 (3,8)
Tupakoija			
Nykyinen	79 (16,6)	38 (16,0)	117 (16,4)
Entinen	354 (74,4)	178 (75,1)	532 (74,6)
Ei tupakoi	43 (9,0)	21 (8,9)	64 (9,0)
Aikaisempi sädehoito			
< 54 Gy	3 (0,6)	0	3 (0,6)
> 54 - ≤ 66 Gy	442 (92,9)	217 (91,6)	659 (92,4)
> 66 - ≤ 74 Gy	30 (6,3)	19 (8,0)	49 (6,9)
Aikaisempi kemoterapia			
Induktio kemoterapia	123 (25,8)	68 (28,7)	191 (26,8)
Yhtäaikainen sädehoito	475 (99,8)	236 (99,6)	711 (99,7)
Paras vaste edeltävään kemosaadehoitoon			
Täydellinen vaste (CR)	9 (1,9)	7 (3,0)	16 (2,2)
Osittainen vaste (PR)	237 (49,8)	112 (47,3)	349 (48,9)
Stabiili tauti	223 (46,8)	115 (48,5)	338 (47,4)
Edennyt tauti	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Ei arvioitavissa tai saatavilla	5 (1,1)	3 (1,2)	8 (1,1)
PD-L1- ilmentyminen			
PD-L1-ilmentyminen < 25 %	187 (39,3)	105 (44,3)	292 (41,0)
PD-L1-ilmentyminen ≥ 25%	115 (24,2)	44 (18,6)	159 (22,3)
Ei tiedossa ³	174 (36,6)	88 (37,1)	262 (36,7)
PD-L1-ilmentyminen < 1 %	90 (18,9)	58 (24,5)	148 (20,8)
PD-L1-ilmentyminen ≥ 1 %	212 (44,5)	91 (38,4)	303 (42,5)
Ei tiedossa	174 (36,6)	88 (37,1)	262 (36,7)

¹ Arvioitu AJCC (American Joint Committee on Cancer) asteikon mukaan.

² WHO suorituskyky.

³ Ei tiedossa = Ei näytettä tai validia määrittelytulosta.

Lähde: EPAR 2018 durvalumabi ja Antonia ym. 2018 liite.

LIITE 3. Meneillään olevat tutkimukset

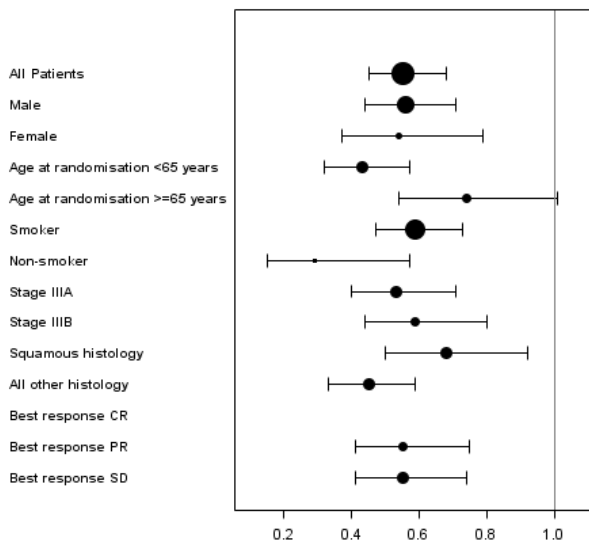
Meneillään olevia tutkimuksia haettiin Clinical Trials -tietokannasta 8.1.2019. Hakulauseena oli: “(Durvalumab OR MEDI4736 OR Imfinzi) AND (Non-small Cell Lung Cancer OR NSCLC) | Phase 3, 4”. Haun tavoitteena oli löytää sellaiset satunnaistetut kontrolloidut faasin III–IV tutkimukset (RCT), joissa tutkitaan durvalumabin vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia oli 11 ja ne on kuvattu tarkemmin alla olevassa taulukossa. Haussa ei löytynyt yhtään faasin IV tutkimusta.

Liitetaulukko 2. Meneillään olevat faasin III durvalumabi-tutkimukset ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

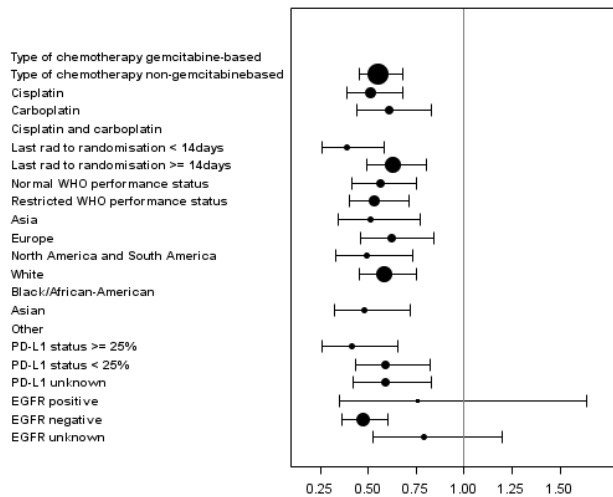
NCT Number	Other Names	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
NCT02542293	NEPTUNE	Study of 1st Line Therapy Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).	Active, not recruiting	No Results Available	Non Small Cell Lung Carcinoma NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Durvalumab +Tremelimumab Drug: Paclitaxel + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Pemetrexed + cisplatin Drug: Pemetrexed + carboplatin
NCT03519971	PACIFIC2	Study of Durvalumab Given With Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable Non-small Cell Lung Cancer.	Recruiting	No Results Available	Non-Small Cell Lung Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Durvalumab Other: Placebo Drug: Cisplatin/ Etoposide Drug: Carboplatin/ Paclitaxel Drug: Pemetrexed/ Cisplatin Drug: Pemetrexed/ Carboplatin Radiation: Radiation
NCT02453282	MYSTIC	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).	Active, not recruiting	No Results Available	Non-Small-Cell Lung Carcinoma NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Biological: MEDI4736 (Durvalumab) Biological: MEDI4736 (Durvalumab)+Tremelimumab Drug: Paclitaxel + Carboplatin Drug: Gemcitabine + Cisplatin Drug: Gemcitabine + Carboplatin Drug: Pemetrexed + Cisplatin Drug: Pemetrexed + Carboplatin Biological: Tremelimumab
NCT03003962	PEARL	Study of Durvalumab Alone or Chemotherapy for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer.	Recruiting	No Results Available	Non Small Cell Lung Carcinoma NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Durvalumab (MEDI4736) Drug: Paclitaxel + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Pemetrexed + cisplatin Drug: Pemetrexed + carboplatin
NCT02125461	PACIFIC	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer.	Active, not recruiting	Has Results	Non-Small Cell Lung Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Drug: MEDI4736 Other: PLACEBO
NCT03164616	POSEIDON	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON).	Recruiting	No Results Available	Non Small Cell Lung Cancer NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Durvalumab Drug: Tremelimumab Drug: Aboxane + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Pemetrexed + carboplatin Drug: Pemetrexed + cisplatin
NCT02273375	BR31	Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC.	Recruiting	No Results Available	Non-Small Cell Lung Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Drug: MEDI4736 Drug: Placebo
NCT02454933	CAURAL	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours.	Active, not recruiting	Has Results	Locally Advanced or Metastatic EGFR T790M+ NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Drug: AZD9291 Drug: MEDI4736
NCT02352948	ARCTIC	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab), Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer.	Active, not recruiting	No Results Available	Non - Small Cell Lung Cancer NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Drug: MEDI4736 (durvalumab) Drug: Vinorelbine Drug: Gemcitabine Drug: Erlotinib Drug: MEDI4736 (durvaluman) in combination with tremelimumab (anti-CTLA4) Drug: tremelimumab (anti-CTLA4)
NCT03706690	PACIFIC-5	A Study of Durvalumab as Consolidation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients.	Recruiting	No Results Available	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Durvalumab Other: Placebo
NCT01993810	RTOG 1308	Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer.	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Stage II Non-Small Cell Lung Cancer AJCC v7 Stage IIA Non-Small Cell Lung Carcinoma AJCC v7 Stage IIB Non-Small Cell Lung Carcinoma AJCC v7 Stage III Non-Small Cell Lung Cancer AJCC v7 Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer AJCC v7 Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer AJCC v7 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Carboplatin Drug: Cisplatin Biological: Durvalumab Drug: Etoposide Drug: Paclitaxel Drug: Pemetrexed Disodium Radiation: Photon Beam Radiation Therapy Radiation: Proton Beam Radiation Therapy Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration

LIITE 4.

Alaryhmäanalysit, elossaoloaika ennen taudin etenemistä, ITT-populaatio



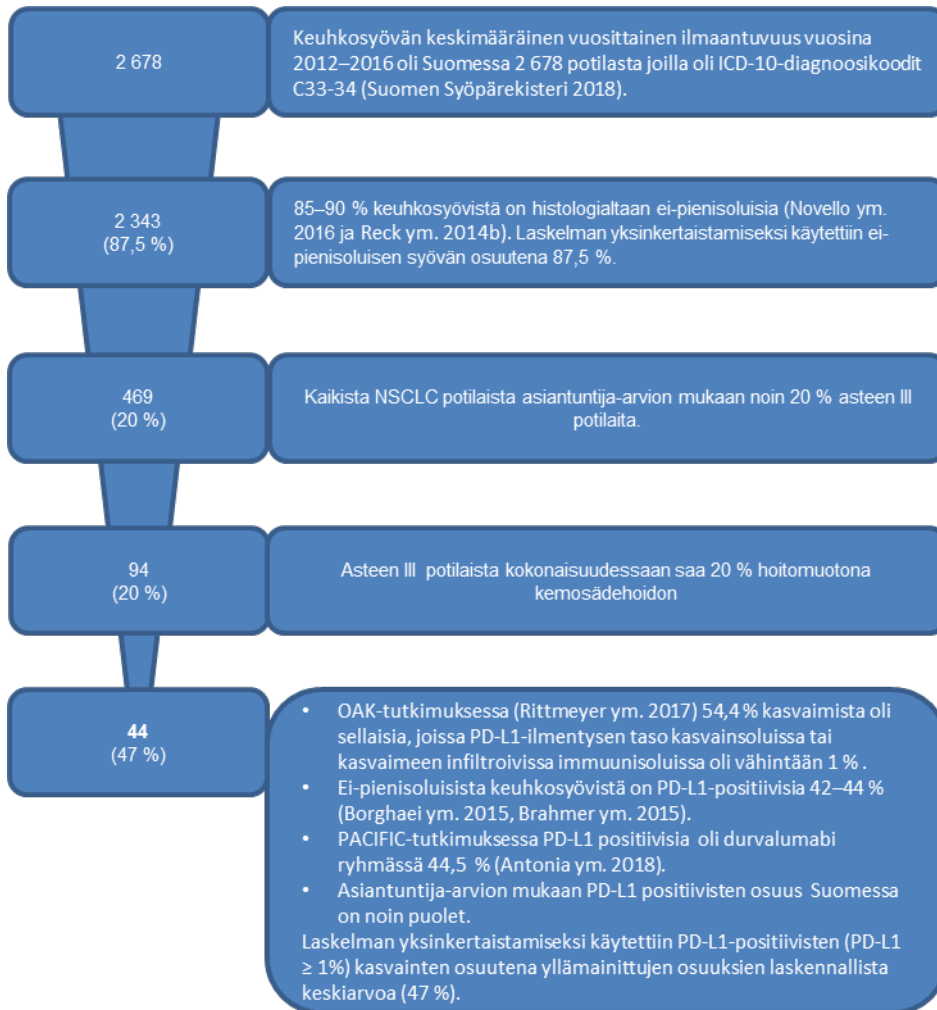
MEDI4736	Placebo
214/476(45.0%)	157/237(66.2%)
155/334(46.4%)	111/166(66.9%)
59/142(41.5%)	46/71(64.8%)
108/261(41.4%)	91/130(70.0%)
106/215(49.3%)	66/107(61.7%)
197/433(45.5%)	140/216(64.8%)
17/43(39.5%)	17/21(81.0%)
108/252(42.9%)	82/125(65.6%)
104/212(49.1%)	72/107(67.3%)
117/224(52.2%)	66/102(64.7%)
97/252(38.5%)	91/135(67.4%)
2/9(22.2%)	4/7(57.1%)
99/232(42.7%)	72/111(64.9%)
108/222(48.6%)	77/114(67.5%)



MEDI4736	Placebo
3/9(33.3%)	3/5(60.0%)
211/467(45.2%)	154/232(66.4%)
115/266(43.2%)	87/129(67.4%)
91/199(45.7%)	65/102(63.7%)
5/8(62.5%)	4/5(80.0%)
50/120(41.7%)	46/62(74.2%)
164/356(46.1%)	111/175(63.4%)
100/234(42.7%)	76/114(66.7%)
114/242(47.1%)	81/123(65.9%)
47/109(43.1%)	44/68(64.7%)
104/217(47.9%)	69/102(67.6%)
63/150(42.0%)	44/67(65.7%)
156/337(46.3%)	104/157(66.2%)
5/12(41.7%)	2/2(100.0%)
50/120(41.7%)	47/72(65.3%)
2/6(33.3%)	4/6(66.7%)
48/115(41.7%)	31/44(70.5%)
85/187(45.5%)	68/105(64.8%)
81/174(46.6%)	58/89(65.9%)
17/29(58.6%)	11/14(78.6%)
131/315(41.6%)	112/165(67.9%)
66/132(50.0%)	34/58(58.6%)

Lähde: EPAR 2018, durvalumabi

LIITE 5. Fimean arvio potilaiden lukumäärästä





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