

Hyväksytty 27.10.2022 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

### **Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa**

Enfortumabi-vedotiini kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa hyväkuntoisilla aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1 /PD-L1 -vasta-ainetta. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan hoidon elossaolohyöty on merkittävä. Teho on osoitettu hyväkuntoisilla potilailla. Hoidon kustannukset julkisella tukkuhinnalla ovat liian suuret saavutettavissa olevaan hyötyyn nähden.

## Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja .....	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	2
5	Vaikuttavuus ja turvallisuus .....	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset .....	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....	5
8	Johtopäätökset.....	5
9	Yhteenveto suosituksesta .....	6
10	Lisänäytön kerääminen .....	6
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet .....	6
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet .....	7
13	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	7
14	Lähteet.....	8

## Lyhenteet

ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
ICER	<a href="#">Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde</a> (Incremental cost-effectiveness ratio)
LV	Luottamusväli
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-1	Ohjelmoituneen solukuoleman proteiini 1 (Programmed Death 1)
PD-L1	Ohjelmoituneen solukuolemaproteiinin ligandi 1 (Programmed Death Ligand1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
QALY	<a href="#">Laatupainotettu elinvuosi</a> (quality-adjusted life year)

## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystaluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

## 1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on enfortumabi-vedotiinin käyttö monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen uroteelisyöpä ja jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää kemoterapiaa ja ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1 tai ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1 –estäjää.

Suositus perustuu Fimean kesäkuussa 2022 julkaisemaan arviointiraporttiin (Wikman & Oravilahti 2022).

## 2 Terveysongelma

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan syöpä. Virtsarakon pahalaatuisista kasvaimista noin 90 % on uroteelikarsinoomia. Noin 25 % rakkosyövistä on todettaessa kasvanut virtsarakon seinämään tai lähettänyt etäpesäkkeitä. Vuonna 2019 uusia virtsarakon- ja virtsateiden syöpiä todettiin 1430 (miehillä 1076, naisilla 354).

Etäpesäkkeisessä tai paikallisesti edenneessä taudissa elossaoloajan mediaani vaihtelee ensilinjan hoitoa saaneilla 8–16 kuukauden ja toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla 7–11 kuukauden välillä.

## 3 Arvioitava menetelmä

Enfortumabi-vedotiini (Padcev®) on vasta-aineen ja lääkkeen konjugaatti, jonka kohteena on uroteelikarsinoomasolujen pinnalla oleva nektiini-4. Enfortumabi-vedotiini koostuu täysin ihmisperäisestä IgG1 kappa-vasta-aineesta, joka on konjugoitu mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan aineeseen, monometyyliauristatiini E:hen (MMAE). Vasta-aine kiinnittyy ensin syöpäsolujen pinnalla olevaan proteiiniin ja pääsee sisään soluihin. Enfortumabi-vedotiini on saanut myyntiluvan Euroopassa huhtikuussa 2022.

Toistaiseksi ainoastaan Kanadassa on valmistunut arviointi ja suositus enfortumabi-vedotiinin käytöstä, jossa edellytetään merkittävää hinnanalennusta (tilanne 12.9.2022)

#### 4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Enfortumabi-vedotiini on myyntiluvan mukaisesti tarkoitettu potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1 /PD-L1 -vasta-ainetta. PD-1/PD-L1-vasta-ainetta voidaan antaa ylläpitohoitona ensimmäisen hoitolinjan solunsalpaajahoidon jälkeen (avelumabi) tai toisessa hoitolinjassa (atetsolitsumabi, nivolumabi, pembrolitsumabi) potilaille, jotka eivät ole soveltuvia saamaan avelumabia ylläpitohoitona.

Euroopan urologiyhdistyksen (EAU) hoitosuosituksessa (2021) enfortumabi-vedotiinia suositellaan kolmannessa hoitolinjassa potilaille, jotka ovat refraktaareja platinapohjaiselle solunsalpaajalle ja immuno-onkologiselle hoidolle (Witjes ym. 2021). Kolmannessa linjassa vaihtoehtoisina hoitoina on mainittu paklitakseli, dosetakseli ja vinfluniini sekä Yhdysvalloissa myyntiluvan saanut erdafitinibi niille potilaille, joilla on FGFR3-mutaatio. Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO) hoitosuositus (2021) on hyvin samanlainen EAU:n hoitosuosituksen kanssa (Powles ym. 2021a).

Suomen Uro-onkologisen työryhmän hoitosuosituksen (2021) mukaan levinneen uroteelikarsinooman kolmanteen hoitolinjaan ei ole tutkimusnäyttöön perustuvia hoitosuosituksia (Makkonen ym. 2021). Hoitosuosituksessa todetaan, että mikäli potilas ei ole aiemmin saanut vinfluniinia, sitä voidaan harkita kolmannessa linjassa. Lisäksi platinapohjaisen solunsalpaajahoidon uudelleen aloitusta voidaan harkita joillekin potilaille. Hoitosuosituksessa ei ole mainittu enfortumabi-vedotiinia.

Fimean arvioinnissa vertailuhoitoina ovat vinfluniini ja taksaanit (dosetakseli ja paklitakseli). Vinfluniinin ja taksaanien käyttö on ollut viime vuosina vähäistä Suomessa, eikä yhtenäistä kolmannen hoitolinjan käytäntöä ole.

#### 5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Tutkimusnäyttö perustuu pääasiassa faasin III satunnaistettuun, avoimeen EV-301-tutkimukseen ([NCT03474107](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03474107), Powles ym. 2021b), jossa 608 potilasta satunnaistettiin saamaan enfortumabi-vedotiinia (n = 301) tai solunsalpaajaa (dosetakseli, paklitakseli, vinfluniini, n = 307). Satunnaistaminen stratifioitiin mm. ECOG -suorituskykyluokan mukaan (0 tai 1) ja sen mukaan oliko potilaalla lähtötilanteessa maksametastaaseja vai ei. 95 %:lla oli etäpesäkkeinen tauti. Solunsalpaajaa saaneiden oli mahdollista siirtyä

saamaan enfortumabi-vedotiinia tietyissä tilanteissa, jos ensisijaisanalyysin tulokset olivat positiivisia.

Lisänäyttöä on saatu faasin II yksihaaraisesta avoimesta tutkimuksesta (EV-201, NCT03219333).

Ensisijaisanalyysissä (data cut-off 15.7.2020) hoidon keston mediaani oli enfortumabi-vedotiiniryhmässä 5,0 (vaihteluväli 0,5–19,4) kuukautta ja solunsalpaajaryhmässä 3,5 (vaihteluväli 0,2–15,0) kuukautta. Jatkohoitoa enfortumabi-vedotiiniryhmässä sai 32 % ja solunsalpaajahaarassa 33 %. Seuranta-ajan mediaani oli 11,1 kuukautta molemmissa hoitoryhmissä. Kokonaiseleossaolojasta (OS), joka oli ensisijainen tulostuottaja, on saatavilla tuloksia myös päivitetystä analyysiajankohdasta (data cut-off 30.7.2021), jossa seuranta-ajan mediaani on 23,8 kuukautta.

Enfortumabi-vedotiiniryhmässä kokonaiseleossaoloajan mediaaniaika oli 12,9 (vaihteluväli 11,0–14,9) kuukautta ja solunsalpaajaryhmässä 8,9 (8,3–10,3) kuukautta (riskisuhde HR 0,70; 95 %:n luottamusväli LV 0,58–0,85). 12 kuukauden kohdalla elossa oli 53 % enfortumabi-vedotiinia saaneista ja 39 % solunsalpaajahoitoa saaneista ja 18 kuukauden kohdalla vastaavasti 29 % ja 20 %.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 5,6 (5,3–5,8) kuukautta enfortumabi-vedotiinia saaneilla ja 3,7 (3,5–3,9) kuukautta solunsalpaajaa saaneilla (HR 0,62; 95 %:n LV 0,51–0,75).

Täydellisen tai osittaisen vasteen sai 41 % enfortumabi-vedotiinia saaneista ja 18 % solunsalpaajahoitoa saaneista. Vasteen keston mediaani oli enfortumabi-vedotiiniryhmässä 7,4 kuukautta ja solunsalpaajaryhmässä 8,1 kuukautta.

Elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30 ja EQ5D-5L mittareilla. 12 viikon kohdalla solunsalpaajia saaneiden elämänlaatu heikkeni enemmän kuin enfortumabi-vedotiinia saaneilla.

Alaryhmissä tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiossa, eikä tulosten perusteella voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Turvallisuus. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin enfortumabi-vedotiiniryhmässä 94 %:lla ja solunsalpaajaryhmässä 92 %:lla potilaista. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat alopekia (hiusten lähtö) (45 % enfortumabi-vedotiiniryhmässä ja 36 % solunsalpaajaryhmässä), perifeerinen sensorinen neuropatia (34 % ja 21 %), kutina (32 % ja 5 %), uupumus (31 % ja 23 %) ja ruokahalun heikkeneminen (31 % ja 23 %). Yleisimpiä hoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia (aste  $\geq 3$ ) olivat enfortumabi-vedotiiniryhmässä makulopapulaarinen ihottuma (7 % potilaista), uupumus (6 %) ja neutrofiilien määrän väheneminen (6 %). Erityisesti vakavia ihoon liittyviä reaktioita havaittiin enfortumabi-vedotiinia saaneilla enemmän kuin solunsalpaajia saaneilla (26 % ja 9 %). Myös hyperglykemiaa havaittiin enemmän enfortumabi-vedotiinia saaneilla (12 % ja 3 %).

## **6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

Taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin analyysihin, joissa enfortumabi-vedotiinin kustannuksia ja terveysvaikutuksia verrataan vinfluniiniin. Kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset on kuvattu Fimean arviointiraportissa.

Mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus on enfortumabi-vedotiinilla noin 83 000 € ja vinfluniinilla noin 33 000 €. Lääkekustannusten osuus on noin 76 % enfortumabi-vedotiinihoidon arvioiduista kokonaiskustannuksista (62 000 € / 83 000 €). Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella enfortumabi-vedotiinihoidon kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) vinfluniiniin verrattuna on noin 116 000 €/QALY.

Fimean arvion mukaan suurin epävarmuus mallinnuksessa liittyy mallin potilasjoukkoon ja kokonaiselossaolo ajan mallinnustapaan. Fimean mukaan oikea suuruusluokka enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuussuhteesta vinfluniiniin verrattuna on noin 140 000–165 000 €/QALY. Enfortumabi-vedotiinin todellista kustannusvaikuttavuussuhdetta suomalaiseen nykyhoitoon verrattuna ei pystytä arvioimaan olemassa olevan tutkimustiedon perusteella, koska vinfluniinia ei juurikaan käytetä suomalaisessa hoitokäytännössä.

Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat enfortumabi-vedotiinille noin 58 000 €, kun hoidon kesto on 5,5 kuukautta. Vastaavasti vinfluniinin kustannukset ovat noin



17 000 €, kun hoidon kesto on 4,1 kuukautta. Fimean arvion mukaan enfortumabi-vedotiinin budjettivaikutus 27–45 potilaalle on 1,5–2,5 miljoonaa euroa.

## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Edennyt uroteelikarsinooma on vakava, huonoennusteinen sairaus. Enfortumabi-vedotiini ei ole parantava hoito, mutta se hidastaa taudin etenemistä ja on toistaiseksi ainoa hoitovaihtoehto, jolle on osoitettu elossaolohyöty solunsalpaaja- ja immuno-onkologisen hoidon jälkeen.

Hoidon järjestämiseen sinänsä ei liity erityisiä kysymyksiä.

## 8 Johtopäätökset

Enfortumabi-vedotiinilla todettiin elinajan pidentymistä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta. Kokonaiselessaoloajan (OS) mediaani oli neljä kuukautta pidempi ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 1,8 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla. Myös kokonaisvasteosuudet olivat paremmat enfortumabi-vedotiiniryhmässä. Tulokset ovat kliinisesti merkittäviä.

Tulosten yleistettävyyteen liittyy epävarmuutta, koska tulokset perustuvat pääosin avoimeen tutkimukseen (EV-301), jossa mukaan otetut potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG 0-1) eivätkä vertailuhoidot vastaa täysin suomalaista hoitokäytäntöä.

Terveysteen liittyvän elämänlaadun osalta tulokset olivat pääosin samankaltaisia kummassakin tutkimusryhmässä, mutta 12 viikon aikana solunsalpaajahoitoa saaneiden tulokset huononivat hieman enemmän kuin enfortumabi-vedotiinia saaneiden.

Lähes kaikilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia havaittiin hieman enemmän enfortumabi-vedotiiniryhmässä. Enfortumabi-vedotiinia saaneilla esiintyi vakavia ihohaittoja ja kutinaa selvästi enemmän kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla. Myös neuropatian ja hyperglykemian esiintyvyys oli suurempaa. Havaitut haittavaikutukset ovat merkittäviä, mutta odotettuja ja enfortumabi-vedotiini haittavaikutusprofiilin mukaisia.

Fimean arviointiryhmän mukaan enfortumabi-vedotiinin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vinfluniiniin verrattuna on välillä 140 000–165 000 €/QALY. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä vertailuhoitona käytettiin vinfluniinia, jota käytetään Suomessa vähän. Monia potilaita hoidetaan oireenmukaisesti. Enfortumabi-vedotiinin todellista kustannusvaikuttavuussuhdetta suomalaiseen nykyhoitoon verrattuna ei pystytä arvioimaan nykyisen tutkimustiedon perusteella. Kanadassa on arvioitu, että tarvittava alennusprosentti lääkkeen listahinnasta olisi 93 %, jotta 50 000 Kanadan dollarin/QALY kustannusvaikuttavuusraja taksaaniin verrattuna saavutettaisiin. Fimean tekemien skenaarioanalyysien perusteella enfortumabi-vedotiinin käyttöönoton budjettivaikutus olisi 1,5–2,5 miljoonaa euroa vuodessa 27–45 potilaalle.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Enfortumabi-vedotiini kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa hyväkuntoisilla aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1 /PD-L1 -vasta-ainetta. Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan hoidon elossaolohyöty on merkittävä. Teho on osoitettu hyväkuntoisilla potilailla. Hoidon kustannukset julkisella tukkuhinnalla ovat liian suuret saavutettavissa olevaan hyötyyn nähden.

## 10 Lisänäytön kerääminen

Enfortiini-vedotiini on mukana useammassa meneillään olevassa tutkimuksessa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidosta, mutta ainoastaan yksi faasin II tutkimus (NCT04995419) käsittelee enfortumabi-vedotiinin vaikuttavuutta samaan indikaatioon kuin EV-301-tutkimus. Suosituksen kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole odotettavissa merkittävää uutta tietoa kliinisten tutkimusten kautta.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Vs. sairaalajohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Ylilääkäri Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala
- Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä: erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy

## 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Kesäkuu 2022 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 15.8.2022 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 19.9.2022 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 27.10.2022 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommenteille otakantaa.fi-palveluun

## 14 Lähteet

Makkonen T, Sunela K, Nokisalmi P, ym. Suomen Uro-onkologinen työryhmä. Levinneen uroteelisyövän lääkehoito. Kustannus Oy Duodecim; 2021.

<https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00023/search/virtsarakkosalisyovan#R2> 9.

Powles T, Bellmunt J, Comperat E, ym. [Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up](#). Ann Oncol. 2021a;33(3):244–

58. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.11.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012)

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, ym. [Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma](#). N Engl J Med. 2021b Mar 25;384(12):1125-1135. doi:

10.1056/NEJMoa2035807.

Wikman E, Ruotsalainen J. [Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2022. Julkaisuaikankohta kesäkuu/2022

Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, ym. [EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer](#). 2021