



Hyväksytty Palkon kokouksessa 4.9.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

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



Hyväksytty Palkon kokouksessa 4.9.2018

Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaaminen	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu	1
3.	Terveysongelman vakavuus	3
4.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	3
4.1.	Fimean arviointiraportit	3
4.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset	3
4.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset	3
5.	Intervention sisällöstä	5
6.	Vaihtoehdot interventiolle	6
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	7
8.	Intervention vaikuttavuus	8
9.	Intervention turvallisuus	11
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset	12
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus	14
12.	Eettinen tarkastelu	14
13.	Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta	15
14.	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta	16
15.	Johtopäätökset	16
15.1.	Johtopäätös edellä todetun perusteella	18
	Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet	18
	Liite 2. Lähteet	21

STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Tämä perustelumuistio käsittelee kolmea sairaalassa käytettävää lääketä, atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia, joille on myönnetty käyttöaihe virtsarakkosyövän hoitoon Euroopassa vuonna 2017. Näistä lääkeshoidoista tässä käyttöaiheessa ei ole annettu aiempaa Terveydenhuollon palveluvalikomanestoston suositusta.

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

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma

Suositus koskee paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitoa.

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan syöpä. Suurin osa, noin 90 %, virtsateiden pahanlaatuisista kasvaimista on virtsarakkosyöpiä. Lähes kaikki uroteelikarsinoomat (n. 95 %) sijaitsevat virtsarakossa (Rannanheimo ym. 2018 a,b,c, Hyvärinen 2018). Tässä suosituksessa käytetään käsitettä virtsarakkosyöpä uroteelikarsinooman synonyymina. Virtsarakkosyövästä käytetään joskus myös nimeä rakkosyöpä.

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

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

Interventio

Kolmelle PD-1/PD-L1-estäjälle, atetsolitsumabille, nivolumabille ja pembrolitsumabille on myönnetty käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon vuonna 2017. Nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on jo aiemmin hyväksytyjä käyttöaiheita eräi-



STM038:00/2017

den muiden syöpien hoidossa ja niiden kohdalla on käyttöaihetta laajennettu virtsarakkosyövän hoitoon.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Euroopan lääkevirasto EMA on rajoittanut pembrolitsumabin ja atetsolitsumabin käyttöaihetta uroteelikarsinooman 1. linjan hoidossa (EMA:n päätös 1.6.2018). Nivolumabin osalta ei tehty uusia rajoituksia. Ennen rajausta käyttöaihe oli kasvaimen PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimaton potilasjoukko. Rajauksen jälkeen käyttöaiheet ovat seuraavat (*muutokset kursivilla*):

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

¹ Pembrolitsumabin käyttöaiheiden rajauksista ei 28.8.2018 mennessä ole julkaistu virallista suomenkielistä käännöstä. Edellä esitetyt käyttöaiheen rajaukset on käännetty PALKO:n toimesta.

STM038:00/2017

3. Terveysongelman vakavuus

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

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1. Fimean arviointiraportit

Palkon suositus perustuu kolmeen Fimean julkaisemaan arviointiraporttiin:

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

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

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

4.2. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

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

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

4.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

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

STM038:00/2017

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

Maa (organisaatio)	Lääke (käyttöaihe)	Kannanotto / suositus
Englanti ja Wales (NICE)	Atetsolitsumabi (1. linja)	Voidaan käyttää. Suositus on ehdollinen hallitun käyttöönnoton sopimukselle.
	Atetsolitsumabi (2. linja)	Voidaan käyttää. Suositus on ehdollinen hallitun käyttöönnoton sopimukselle.
	Pembrolitsumabi (1. linja)	Voidaan käyttää. Suositus on ehdollinen hallitun käyttöönnoton sopimukselle.
	Pembrolitsumabi (2. linja)	Voidaan käyttää. Suositus on ehdollinen hallitun käyttöönnoton sopimukselle.
	Nivolumabi (2. linja)	Ei suositella käytettäväksi
https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/bladder-cancer#panel-quality-standards		
Kanada (CADTH)	Pembrolitsumabi (2. linja)	Pembrolitsumabin korvattavuutta suositellaan ehdollisena sille, että hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan neuvoteltua hyväksyttävälle tasolle. Lisäksi korvattavuudelle on asetettu potilaiden toimintakykyyn ja hoidon kestoon liittyviä kriteerejä.
https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-urothelial-carcinoma-details		
Ruotsi (NT-rådet)	Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi (1. linja)	Molempia hoitoja voidaan käyttää. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan.
	Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi (2. linja)	Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi ovat ensisijaisia hoitovaihtoehtoja. Nivolumabia voidaan käyttää toissijaisena vaihtoehtona. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan.
https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/diagnosgrupp.4.5846ffb316294c33b2a24ca8.html		
Tanska (Medicinrådet)	Atetsolitsumabi (1. ja 2. linja)	Voidaan käyttää. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen.
	Nivolumabi (2. linja)	Voidaan käyttää. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen.
	Pembrolitsumabi (1. ja 2. linja)	Voidaan käyttää. Suositus perustuu alennettuun sopimushintaan, joka ei ole julkinen.
https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer		
Norja (Nye Metoder)	Atetsolitsumabi (1. ja 2. linja)	Voidaan käyttää
	Nivolumabi (≥2. linja)	Voidaan käyttää.
	Pembrolitsumabi (≥2. linja)	Voidaan käyttää.
	Pembrolitsumabi (1. linja)	Arviointi käynnissä (Suosituksen julkaisuajankohtaa ei ole määritelty)
https://nyemetoder.no/metoder#k=#s=341		

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



STM038:00/2017

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

Fimean arviointiraportin julkaistamisen jälkeen on päivitetty Euroopan urologiyhdistyksen suositus: The European Association of Urology (EAU): Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Sen mukaan suositellaan käytettäväksi pembrolitsumabia tai atetsolitsumabia 1. linjan hoidossa potilaille, joille sisplatiini ei sovi sekä pembrolitsumabia, atetsolitsumabia tai nivolumabia potilaille, joiden tauti on edennyt platinaa sisältäneen hoidon aikana tai sen jälkeen. Suosituksessa ei mainita kasvaimen PD-L1 -ilmentymään liittyviä rajoituksia atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin käyttöaiheessa (1. linjan hoidossa). Suosituksessa ei huomioida myöskään hoidon kustannuksia.

5. Intervention sisällöstä

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

Atetsolitsumabi on PD-L1²-estäjä. Se on kehitetty tunnistamaan monien syöpäsolujen pinnalta löytyvä proteiini PD-L1 ja kiinnittymään siihen. Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1³-estäjiä. Ne sitoutuvat tiettyjen immuunijärjestelmän solujen, T-solujen, PD-1-reseptoreihin.

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

² PD-L1 = Programmed death-ligand 1

³ PD-1 = programmed death-1 protein

STM038:00/2017

tiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja.

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

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

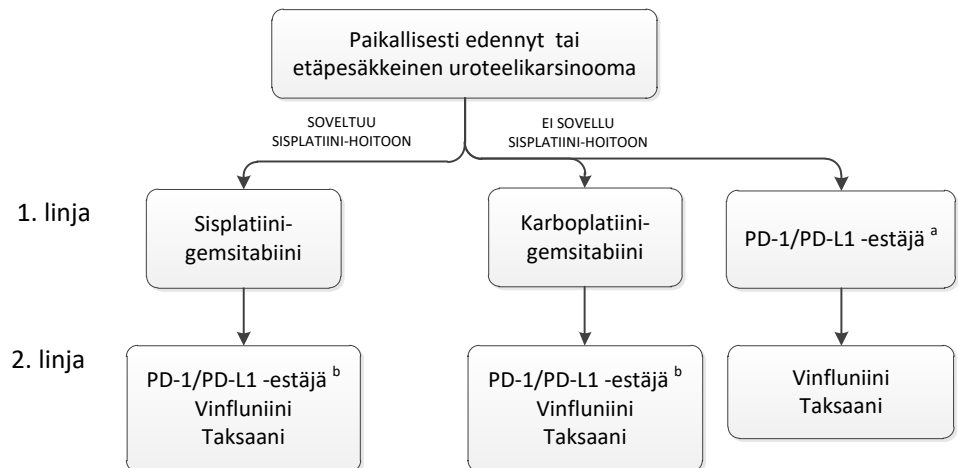
Pembrolitsumabin kerta-annos virtsarakkosyövän hoidossa on 200 mg. Pembrolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein. Kliinisissä tutkimuksissa pembrolitsumabi-hoidon keston mediaani on ollut 1.linjan hoidossa 3,4 kuukautta (Keynote-052) ja ≥ 2 . linjan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

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

6. Vaihtoehdot interventiolle

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

STM038:00/2017



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

^a atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi;

^b atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi.

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

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

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

Hoidon mahdollisen kohderyhmän koon ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean näkemyksen mukaan PD-1/PD-L1 -estäjiä saavien potilaiden lukumäärä voisi olla 5–10 potilasta vuosittain 1. linjan hoidossa ja 50–70 potilasta vuosittain ≥ 2 . linjan hoidossa. Myyntiluvan haltijoiden arviot hoidettavien potilaiden lukumäärästä poikkeavat jonkin verran Fimean arvioista:

- Atetsolitsumabin myyntiluvan haltijan arvion mukaan immuno-onkologiseen hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä on noin 80 potilasta 1. linjan hoidossa ja 70 potilasta 2. linjan hoidossa vuosittain (Rannanheimo ym. 2018a)

STM038:00/2017

- Nivolumabin myyntiluvan haltijan arvion mukaan immuno-onkologisia hoitoja voisi 2. linjan hoidossa saada 15–18 potilasta vuodessa (Hyvärinen ym. 2018)
- Pembrolitsumabin myyntiluvan haltija on arvioinut, että immuno-onkologisia hoitoja voisi saada 4–6 potilasta 1. linjan hoidossa ja 15–21 potilasta 2. linjan hoidossa vuosittain (Rannanheimo ym. 2018b).

8. Intervention vaikuttavuus

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

Taulukko 2. Arviointien yhteydessä tunnistetut tutkimukset.

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

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

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

Taulukko 3. Tutkimusten keskeiset tulokset PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimattomissa tutkimusväestöissä.

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

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

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

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

Tutkimusten perusteella tiedetään, että noin 23 % atetsolitsumabi-hoitoa ja 29 % pembrolitsumabi-hoitoa saaneista potilaista sai hoitovasteen, ja vasteet olivat joskus hyvin pitkäkestoisia. Erityisesti pembrolitsumabin kohdalla tulos näyttää lupaavalta päivitetyn käyttöaiheen mukaisessa, joskin pienessä tutkimusjoukossa. Atetsolitsumabia ja pembrolitsumabia saaneilla potilailla raportoidut vasteosuudet ovat vaatimattomampia kuin esimerkiksi EORTC 30986 -tutkimuksessa⁴, jossa ORR-osuus oli 41,2 % karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) saaneilla potilailla ja 30,3 % metotreksaattia, karboplatiinia ja vinblastiinia (M-CAVI) saaneilla potilailla

⁴ EORTC 30986 on satunnaistettu faasin III monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan edennyttä virtsarakkosalpaajaa sairastavia potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa ja jotka eivät soveltuneet sisplatiinia sisältävään hoitoon. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko karboplatiinia ja gemsitabiinia (CG) tai metotreksaattia, karboplatiinia ja vinblastiinia, sisältävää (M-CAVI) hoitoa. (De Santis 2012).

STM038:00/2017

Todennäköistä kuitenkin on, että vasteet ovat pidempikestoisia PD-1/PD-L1-estäjillä kuin solunsalpaajahoidossa. EORTC 30986 - tutkimuksen elossaoloajan mediaani oli 9,3 kuukautta CG-hoitoa saaneilla potilailla ja 8,1 kuukautta M-CAVI-hoitoa saaneilla potilailla).

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

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

- Keynote-361 on faasin III satunnaistettu vertailukoe, jossa edennyttä tai leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä virtsarakkosyöpää sairastavat potilaat (n = 990) satunnaistetaan saamaan joko pembrolitsumabi-monoterapiaa, pembrolitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai solunsalpaajahoidoa.
- IMvigor130 on faasin III satunnaistettu vertailukoe, jossa paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä virtsarakkosyöpää sairastavat potilaat (n = 1 200) satunnaistetaan saamaan atetsolitsumabi-monoterapiaa tai solunsalpaajahoidoa yhdessä atetsolitsumabin tai lumeen kanssa.

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

Keynote-361 ja IMvigor130 -tutkimusten alustavan vaiheen tulosten perusteella näyttää siltä, että pembrolitsumabi ja atetsolitsumabi-hoitoa 1. linjassa saaneet potilaat, elävät lyhyemmän aikaa kuin solunsalpaajahoidoa saaneet potilaat. Tulos koskee sellaisia potilaita, joiden kasvaimen PD-L1 -ilmentymistaso on matala. Keynote-361 ja IMvigor 130 -tutkimukset jatkuvat edelleen, mutta uusille potilaille joilla on matala PD-L1 -ilmentymistaso ei anneta pembrolitsumabi- tai atetsolitsumabi-monoterapiaa. (EMA 2018). Näiden tutkimusten tuloksia ei ole vielä julkaistu.



STM038:00/2017

Toisen tai myöhemmän linjan hoito (platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen)

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

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

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

9. Intervention turvallisuus

Tutkimusnäytön perusteella lääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantu-vuusosuus on pienempi PD-1/PD-L1-estäjillä kuin solunsalpaajahoidol-la.

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

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

STM038:00/2017

Taulukko 4. Yhteenvedo tutkimuksissa raportoiduista hoitoon liittyvistä haitoista

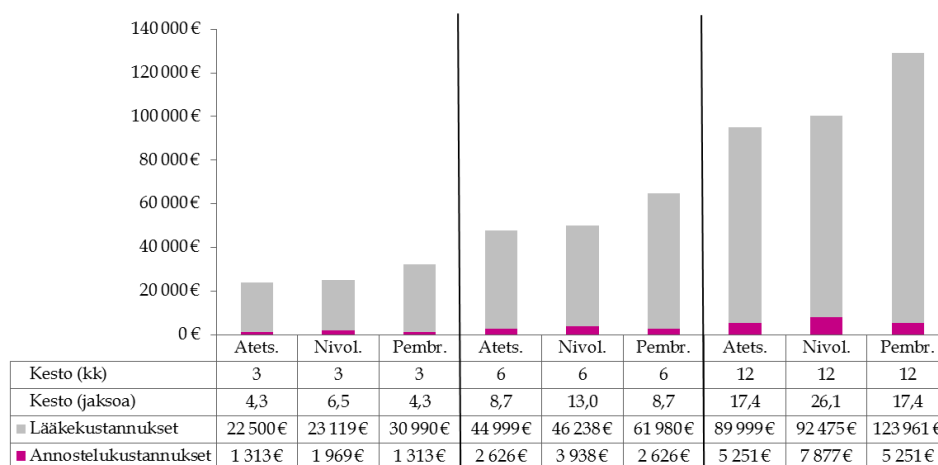
Tutkimus	Hoito	Haitta (aste 1–5)	Haitta (aste 3–4)	Haitta (aste 5)	Vakava haitta	Hoidon keskeytykseen johtanut haitta
1. linja						
IMvigor 210	Atetsolitsumabi (n = 119)	66,4	16,0	0,8	10,1	
Keynote 052	Pembrolitsumabi (n = 370)	61,9	15,7 ^a	0,3	9,7	5,1
≥2. linja						
IMvigor 211	Atetsolitsumabi (n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

^a aste 3–5

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

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

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



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

STM038:00/2017

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

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

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

Fimean budjettivaikutusarvion mukaan

1. linjan hoito: Mikäli 5–10 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabia (48 000 €/potilas) tai pembrolitsumabia (65 000 €/potilas) karboplatiini-gemistabiini -hoidon sijaan (5 000 €/potilas), tästä aiheutuisi noin 0,22–0,60 miljoonan euron lisäkustannukset (lisäkustannus 43 000–60 000 €/potilas). Arvio on tehty ennen atetsolitsumabin ensilinjan käyttöaiheen rajausta potilaisiin, joiden kasvain ilmentää PD-L1:a ≥ 5 %. Käyttöaiheen rajaamisen jälkeen arvioitu potilasmäärä olisi aiemmin esitettyä pienempi ja siten hoidon kokonaisbudjettivaikutus aiempaa arvioitua pienempi.

≥ 2 . linjan hoito: Mikäli 50–70 potilasta vuodessa saisi atetsolitsumabia (48 000 €/potilas), nivolumabia (50 000 €/potilas) tai pembrolitsumabia (65 000 €/potilas) vinfluniinin sijaan (11 000 €/potilas), tästä aiheutuisi noin 1,8–3,8 miljoonan euron lisäkustannukset (lisäkustannus 37 000–54 000 €/potilas).

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

STM038:00/2017

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

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

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

Taulukko 5. Kooste ulkomaisten arviointiyksikköjen julkaisemista ICER-estimaateista

Valuuttamuunnoksissa käytetty keskipäivä 27.6.2018

Maa (organisaatio)	Lääke (käyttöaihe)	ICER muunnokset euroa/QALY (alkuperäinen valuutta/QALY)	Lähde
Englanti ja Wales (NICE)	Atetsolitsumabi (1. linja)	107 770 euroa/QALY (95 211 £/QALY) () (atetsolitsumabi vs. gemsitabiini + karboplatiini)	Nice 2017a
	Atetsolitsumabi (2. linja)	59 920 euroa/QALY (54 284 £/QALY) (atetsolitsumabi vs. taksaani)	Nice 2018a
	Pembrolitsumabi (1. linja)	48 240 – 72 460 euroa/QALY (43 702-65 642 £/QALY)	Nice 2018b
	Pembrolitsumabi (2. linja)	49 914 euroa/QALY (44 504 £/QALY) () (pembrolitsumabi vs. taksaani)	Nice 2018c
	Nivolumabi (2. linja)	88 484 euroa/QALY (78 869 £/QALY)() (nivolumabi vs. dosetakseli) 65 795 euroa/QALY (58 791 £/QALY) (nivolumabi vs. paklitakseli)	Nice 2018d
Kanada (CADTH)	Pembrolitsumabi (2. linja)	140752-184859 euroa/QALY (217 954–285 514 CAD/QALY) (pembrolitsumabi vs. taksaani)	CADTH 2018
Ruotsi (NT-rådet)	Atetsolitsumabi (1. linja)	64 217 euroa/QALY (665 000 SEK/QALY)	NT-rådet 2018
	Atetsolitsumabi (2. linja)	63 927 euroa/QALY (662 000 SEK/QALY)	
	Pembrolitsumabi (1. linja)	730 000 SEK/QALY (70 494 euroa/QALY) (pembrolitsumabi vs. gemsitabiini + karboplatiini)	
	Pembrolitsumabi (2. linja)	540 000 SEK/QALY (52 147 euroa/QALY) (pembrolitsumabi vs. vinfluniini)	
	Nivolumabi (2. linja)	200 000–540 000 SEK/QALY (19 314 - 52 147 euroa/QALY)	

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

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

12. Eettinen tarkastelu

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



STM038:00/2017

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

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

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

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

13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta

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

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

STM038:00/2017

14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Uusien lääkkeiden käytön yhteydessä tulisi rutiininomaisesti kerätä ja raportoida tiedot esimerkiksi hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja mahdollisuuksien mukaan hoidon lopputuloksista. Yleisesti syövän hoitojen seurannassa on keskeistä kirjata tiedot muun muassa aiemmista hoidoista, tupakointihistoriasta, histologiasta, taudin etenemisestä ja sen määrittämiseen käytetyistä menetelmästä mukaan lukien kasvainten PD-L1 ilmentymä ja sen määrittämisessä käytetty testi, erityisesti aiemmin hoitamaton uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla (1. linja))

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

15. Johtopäätökset

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

Terveysongelman merkittävyys

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

Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

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

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

Levinnyt virtsarakkosyöpä on vakava sairaus, joka voi johtaa kuolemaan. Tehokkaiden hoitovaihtoehtojen puute voisi olla peruste käyttää



STM038:00/2017

PD-1/PD-L1-estäjiä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen virtsarakkosyövän hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa (1. linja) ja potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävän hoidon (≥ 2 . linja). Näyttöön PD-1/L1-estäjien hyödyistä liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta.

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

Atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin tehoon ensimmäisen linjan hoidossa liittyy merkittävää epävarmuutta, eikä tutkimusnäyttö ole riittävä lääketieteellisen perusteltavuuden arvioimiseksi. Vain pieni osa potilasta näyttäisi saavan hoitovasteen, joskin päivitetyn käyttöaiheen mukaisessa potilasjoukossa vaste saattaa olla parempi. Meneillään olevat tutkimukset tuovat asiaan lisätietoa.

Toisen tai myöhemmän linjan hoito (platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen)

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

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Käytävissä olevat kokonaisvoimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

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



STM038:00/2017

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

15.1. Johtopäätös edellä todetun perusteella

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

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

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

Toisen tai myöhemmän linjan hoito (platinaa sisältäneen solusalpaajahoidon jälkeen)

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

STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Palkon Lääkejaosto, toimikausi 24.8.2017–30.6.2020

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiyli lääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- linjajohtaja Maija Tarkkanen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017-15.3.2018)

Jaoston vastuusihteerinä toimii Taina Mäntyranta.

Jaoston tehtävänä on valmistella erityisesti sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

- tammikuu 2018 Fimea arviointiraportit
- maaliskuu 2018 suositustyön aloitus
- 12.6.2018 Palkon kokous
- 21-26.6.2018 Palkon sähköpostikokous
- Otakantaa-komentointi 28.6.-15.8.2018
- 4.9.2018 Palkon kokous: suosituksen hyväksyminen

Suosituksen kommentointi

Määräaikaan mennessä saatiin kaksi kommenttia, molemmat lääkevalmistajilta.



STM038:00/2017

Yhden kommentin mukaan atetsolitsumabihoidon tulee kuulua terveydenhuollon palveluvalikoimaan ja olla hoitovaihtoehto myös sisplatiinihoidolle soveltumattomille paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaville potilaille. Lisäksi kommentin mukaan käyttöaiheen rajaamisen jälkeen arvioitu potilasmäärä olisi aiemmin esitettyä pienempi ja siten hoidon kokonaisbudjettivaikutus aiempaa arvioitua pienempi.

Toisen kommentin mukaan pembrolitsumabi tulisi kuulua palveluvalikoimaan sekä 1.linjan että 2.linjan lääkehoitona virtsarakkosyövän hoidossa viitaten uusiin tuloksiin, joita ei oltu julkaistu vertaisarvioidussa lääketieteellisessä julkaisussa.

STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

EMA:n päätös 1.6.2018.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002964.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

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

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

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

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

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

Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi (Tecentriq®) [päivitetty 21.8.2018].

http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 11.12.2017].

http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi (Keytruda®) [päivitetty 21.8.2018].

http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf