

Fimea kehittää,  
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 6/2016

NIVOLUMABI EI-  
PIENISOLUISEN KEUHKO-  
SYÖVÄN HOIDOSSA

fimea

## NIVOLUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2016

### Julkaisija

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

### Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut

2. korjattu painos

ISBN 978-952-5624-63-2

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Ulla Härkönen

LL, TtM, MPH, tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Vesa Kiviniemi

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

### Tuomas Oravilahti

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

### Piia Rannanheimo

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

## KLIININEN ASIAANTUNTIJA

### Antti Jekunen

Professori, ylilääkäri  
Turun yliopisto, Vaasan onkologian klinikka

Sidonnaisuudet: Kliininen tutkija keuhkosyövän lääketutkimuksissa (BMS, AbbVie), keuhkosyöpää koskevan asiantuntijaneuvottelukunnan jäsen tai konsultaatio (Lilly, AstraZeneca, Pfizer, Roche, BMS, MSD), osatuki lääkeryitykseltä sairaalan määräämälle koulutuskongressimatkalle (Roche, Pierre Fabre, Pfizer, Amgen, Merck-Serono, MSD, Astellas, AstraZeneca).

*Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ .....	4	hoitovasteeseen ja taudin etenemiseen hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	13
RESUMÉ .....	5	3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus potilaiden raportoimiin lopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	13
ABSTRACT .....	6	3.6 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus korvikelopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	13
1 JOHDANTO .....	7	3.7 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä? .....	13
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS .....	9	3.8 Voiko nivolumabin vaikuttavuutta verrata epäsuorasti muihin vertailuhoitoihin? .....	15
2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään? .....	9	3.9 Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	17
2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä? .....	9	3.10 Pohdinta .....	19
2.3 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehtoista? .....	10	4 KUSTANNUKSET .....	20
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS .....	11	4.1 Mikä on arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen hinta? .....	20
3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu? .....	11	4.2 Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	21
3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta? .....	12	4.3 Mikä on nivolumabihoidon budjettivaikutus? .....	23
3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kokonaisuolosuhteissa sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	12	4.4 Pohdinta .....	25
3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus tautitapahtumien ilmaantumiseen, hoitovasteeseen ja taudin etenemiseen hoitovaihtoehtoihin verrattuna? .....	13	LÄHTEET .....	26
		LIITTEET .....	28

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. 36 s. ISBN 978-952-5624-63-2.**

Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Noin 85–90 % kaikista keuhkosyövästä on ei-pienisoluisia (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä on tunnistettu erityisesti kaksi keskeistä alaryhmää, jotka ohjaavat hoidon valintaa: histologialtaan levyepiteeliperäinen syöpä ja ei-levyepiteeliperäinen syöpä. Nivolumabi on PD-1-vasta-aineiden ryhmään kuuluva syöpälääke, jota voidaan käyttää esimerkiksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon. Käytön edellytyksenä on, että potilas on aikaisemmin saanut solunsalpaajahoidon. Näyttö nivolumabin hoidollisista vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu kahteen faasin III tutkimukseen.

**Levyepiteeliperäinen NSCLC:** Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 3,2 kuukautta pidempi kuin dosetakselia saaneilla potilailla (9,2 kk vs. 6,0 kk; hasardisuhde 0,59; 95 %:n LV 0,44–0,79). Eloissaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 0,7 kuukautta pidempi kuin dosetakselia saaneilla potilailla (3,5 kk vs. 2,8 kk; hasardisuhde 0,62; 95 %:n LV 0,47–0,81). Nivolumabihoiton vaikutus kokonaiselossaoloaikaan ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on samansuuntainen kasvaimen PD-L1-ilmentymisestä riippumatta. Nivolumabin haittaprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna.

Yhden potilaan nivolumabihoiton kustannukset ovat noin 47 000 euroa, jos hoitoa annetaan 6,1 kuukauden ajan. Mikäli nivolumabihoitoa saa levyepiteeliperäisen NSCLC:n toisessa hoitolinjassa noin 45 potilasta vuosittain, budjettivaikutus on noin 2,0 miljoonaa euroa dose-takseli- tai gemsitabiinihoitoon verrattuna.

**Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC:** Kokonaiselossaoloajan mediaani oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 2,8 kuukautta pidempi kuin dosetakselia saaneilla potilailla (12,2 kk vs. 9,4 kk, hasardisuhde 0,72; 95 %:n LV 0,60–0,88). Eloissaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 1,9 kuukautta lyhyempi kuin dosetakselia saaneilla potilailla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (2,3 kk vs. 4,2 kk, hasardisuhde 0,92; 95 %:n LV 0,77–1,11). Nivolumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on dosetakseliin verrattuna suotuisa vain silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen tulee huomioida ennen hoidon aloittamista niillä potilailla, joilla on huono ennuste tai aggressiivinen sairaus. Nivolumabin haittaprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna.

Yhden potilaan nivolumabihoiton kustannukset ovat noin 45 000 euroa, jos hoitoa annetaan 5,8 kuukauden ajan. Mikäli nivolumabihoitoa saa ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n toisessa hoitolinjassa noin 80 potilasta vuosittain, budjettivaikutus on dosetakselihoitoon verrattuna noin 3,5 miljoonaa euroa ja pemetreksedihoitoon verrattuna noin 2,2 miljoonaa euroa. Jos hoito rajataan ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin, vuosittainen potilasmäärä on tällöin noin 35 ja budjettivaikutus dosetakselihoitoon verrattuna on noin 1,5 miljoonaa euroa ja pemetreksedihoitoon verrattuna noin 0,9 miljoonaa euroa.

**Johtopäätökset:** Levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa nivolumabin käyttö näyttää hoidollisesti järkevältä tutkimusväestöstä vastaavilla potilailla. Ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa nivolumabin hoidollinen lisäarvo on perusteltu pääsääntöisesti vain niillä potilailla, joilla kasvain ilmentää PD-L1:a. Nivolumabin tämänhetkinen listahinta ilman alennuksia johtaa kuitenkin suuriin potilaskohtaisiin kustannuksiin suhteessa hoidollisiin hyötyihin. Nivolumabin käyttö voi olla myös taloudellisesta näkökulmasta perusteltua, mikäli lääkkeen hinta saadaan hintaneuvottelujen avulla kohtuulliselle tasolle.

Fimea tuottaa nopeita arvioiteja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä 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

---

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nivolumab i behandling av icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2016. 36 s. ISBN 978-952-5624-63-2.**

Lungcancer är den cancerform som orsakar mest dödlighet i Finland. Omkring 85–90 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig cancer (non-small-cell lung cancer, NSCLC). I icke-småcellig lungcancer har man identifierat särskilt två viktiga undergrupper som styr valet av behandling: cancer med skivepitelhistologi och cancer av annan histologi än skivepiteltypen. Nivolumab är ett cancerläkemedel i gruppen PD-1-antikroppar som kan användas exempelvis vid behandling av icke-småcellig lungcancer. En förutsättning för användning är att patienten tidigare behandlats med cytostatika. Forskningsunderlaget på nivolumabs effekt vid behandling av icke-småcellig lungcancer baserar sig på två fas III studier.

**NSCLC av skivepiteltyp:** Medianen för totalöverlevnaden (OS) för patienter som behandlats med nivolumab var 3,2 månader längre än för patienter som fått docetaxel (9,2 mån. vs. 6,0 mån.; riskkvot 0,59; 95 % konfidensintervall (KI) 0,44–0,79). Medianen för progressionsfri överlevnaden (PFS) för patienter som behandlats med nivolumab var 0,7 månader längre än för patienter som fått docetaxel (3,5 mån. vs. 2,8 mån.; riskkvot 0,62; 95 % KI 0,47–0,81). Effekten av nivolumabbehandling på totalöverlevnaden och på progressionsfri överlevnaden är likritad oberoende av PD-L1-expressionen i tumören. Nivolumab har en gynnsam biverkningsprofil jämfört med docetaxel.

Kostnaderna för nivolumabbehandling av en patient är ungefär 47 000 euro, om behandlingen ges i 6,1 månader. Om nivolumabbehandling ges till omkring 45 patienter årligen i den andra behandlingslinjen av NSCLC av skivepiteltyp, är budgetinverkan cirka 2,0 miljoner euro jämfört med docetaxel- eller gemcitabinbehandling.

**NSCLC icke av skivepiteltyp:** Medianen för totalöverlevnaden för patienter som behandlats med nivolumab var 2,8 månader längre än för patienter som fått docetaxel (12,2 mån. vs. 9,4 mån., riskkvot 0,72, 95 % KI 0,60–0,88). Medianen för progressionsfri överlevnaden för patienter som behandlats med nivolumab var 1,9 månader kortare än för patienter som fått docetaxel, men skillnaden var inte statistiskt betraktad signifikativ (2,3 mån. vs. 4,2 mån., riskkvot 0,92, 95 % KI 0,77–1,11). Nivolumabs inverkan på totalöverlevnaden och på progressionsfri överlevnaden är gynnsam jämfört med docetaxel endast när nivån av PD-L1-expressionen i tumören är minst 1 procent. Fördröjda effekten av nivolumab ska övervägas innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognostiska faktorer eller aggressiv sjukdom. Nivolumab har en gynnsam biverkningsprofil jämfört med docetaxel.

Kostnaderna för nivolumabbehandling av en patient är ungefär 45 000 euro, om behandlingen ges i 5,8 månader. Om nivolumabbehandling ges till omkring 80 patienter årligen i den andra behandlingslinjen av NSCLC av icke-skivepiteltyp, är budgetinverkan cirka 3,5 miljoner euro jämfört med docetaxelbehandling och cirka 2,2 miljoner euro jämfört med pemetrexedbehandling. Om behandlingen begränsas för cancer av icke-skivepiteltyp endast till PD-L1-positiva tumörer, uppgår antalet patienter årligen till cirka 35. I detta fall är budgetinverkan jämfört med docetaxelbehandling ungefär 1,5 miljoner euro och jämfört med pemetrexedbehandling ungefär 0,9 miljoner euro.

**Slutsatser:** I behandlingen av NSCLC av skivepiteltyp verkar användningen av nivolumab behandlingsmässigt rationell för patienter som motsvarar populationen som ingår i studien. I behandlingen av NSCLC av icke-skivepiteltyp motiveras det behandlingsmässiga mervärdet av nivolumab i regel endast för PD-L1 positiva tumörer. Nivolumabs nuvarande listpris utan rabatter leder dock till höga kostnader per patient i förhållande till den behandlingsmässiga nyttan. Användningen av nivolumab kan också vara motiverad ur en ekonomisk aspekt, om priset på läkemedlet med hjälp av prisetförhandlingar kan fås på en skälig nivå.

Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlets behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. 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

---

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nivolumab in the treatment of non-small-cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2016. 36 p. ISBN 978-952-5624-63-2.**

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Finland. About 85–90% of all lung cancers are non-small-cell lung cancers (NSCLC). Two key subtypes of NSCLC have been identified, which affect the choice of treatment: squamous cell and non-squamous-cell cancer. Nivolumab is a PD-1 antibody, which can be used for example as a treatment for NSCLC, provided that the patient has previously received chemotherapy. Evidence on the efficacy of nivolumab in the treatment of squamous-cell and non-squamous-cell NSCLC is based on two phase III clinical trials.

**Squamous-cell NSCLC:** In patients receiving nivolumab, the median overall survival (OS) was 3.2 months longer than in patients receiving docetaxel (9.2 months vs. 6.0 months, hazard ratio 0.59, 95% CI 0.44–0.79). The median progression-free survival (PFS) in patients receiving nivolumab was 0.7 months longer than in patients receiving docetaxel (3.5 months vs. 2.8 months, hazard ratio 0.62, 95% CI 0.47–0.81). The effect of nivolumab treatment on overall survival and progression-free survival is similar, regardless of the PD-L1 expression of the tumor. Compared to docetaxel, nivolumab has a favourable safety profile in terms of adverse events.

The costs of nivolumab treatment for one patient amount to approximately EUR 47,000 if duration of the treatment is 6.1 months. If 45 patients are treated each year, the annual budget impact would be EUR 2.0 million compared to docetaxel or gemcitabine treatment.

**Non-squamous-cell NSCLC:** In patients receiving nivolumab, the median overall survival was 2.8 months longer than in patients receiving docetaxel (12.2 months vs. 9.4 months, hazard ratio 0.72, 95% CI 0.60–0.88). The median progression-free survival in patients receiving nivolumab was 1.9 months shorter than in patients receiving docetaxel, but the difference was not statistically significant (2.3 months vs. 4.2 months, hazard ratio 0.92, 95% CI 0.77–1.11). The effect of nivolumab treatment on overall survival and progression-free survival is beneficial compared to docetaxel only in cases where the tumour's PD-L1 expression level is at least 1%. Compared to docetaxel, nivolumab has a favourable safety profile in terms of adverse events. However, special consideration should be given to initiation of the treatment in patients with a poor prognosis or an aggressive disease due to the delayed effect of nivolumab observed in clinical trials.

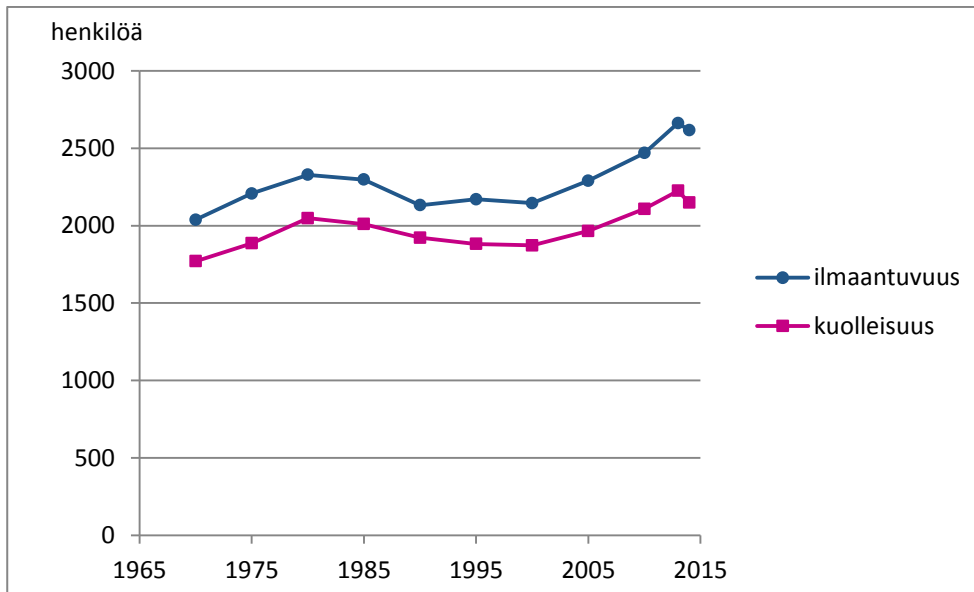
The costs of nivolumab treatment for one patient amount to approximately EUR 45,000 if the duration of treatment is 5.8 months. If 80 patients are treated each year, the annual budget impact would be EUR 3.5 million compared to docetaxel and EUR 2.2 million compared to pemetrexed treatment. If the treatment of non-squamous-cell cancers was limited to PD-L1 positive tumours, the number of patients per year would come to about 35. In such a case, the budget impact would be about EUR 1.5 million compared to docetaxel treatment and around EUR 0.9 million compared to pemetrexed treatment.

**Conclusions:** The use of nivolumab in the treatment of squamous-cell NSCLC in patients similar to the study population seems rational from a therapeutic perspective. As a rule, nivolumab provides added therapeutic value in the treatment of non-squamous-cell NSCLC only for patients with a PD-L1 positive tumour. However, the current list price of nivolumab will incur high costs per patient in relation to the therapeutic benefit achieved. From economic perspective, the use of nivolumab could be justified if the price of the medicine can be negotiated to a reasonable level.

Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. 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.

# 1 JOHDANTO

Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa (Suomen Syöpärekisteri 2016). Monien muiden syöpien elossaoloennuste on parantunut hoitojen kehittymisen myötä, mutta keuhkosyövässä ilmaantuvuuden ja kuolleisuuden välinen suhde on säilynyt 1960-luvun lopulta lähtien lähes muuttumattomana (kuvio 1). Suhteellinen elossaololuku keuhkojen tai henkitorven syöpää sairastavilla miehillä on 10 % ja naisilla 15 % viiden vuoden kuluttua diagnoosista. Vuonna 2014 keuhkojen tai henkitorven syöpä todettiin Suomessa 2 616 henkilöllä, ja näihin sairauksiin kuoli 2 149 henkilöä. Henkitorven syöpien osuus tautitapauksista on vähäinen, todennäköisesti alle 10 tapausta vuodessa (Honings ym. 2007).



**Kuvio 1.** Vuosittaiset keskimääräiset keuhkosyöpätapauksien ja -kuolemien lukumäärät (ilmaantuvuus ja kuolleisuus) Suomessa vuosina 1968–2014 (Suomen Syöpärekisteri 2016). Keuhkosyövän lisäksi lukuihin sisältyy myös henkitorven syöpä (ICD-10-diagnoosikoodit C34 ja C33).

Keuhkosyövän diagnostiikka on kehittynyt huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana, ja hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia (non-small-cell lung cancer, NSCLC) (Reck ym. 2014b). Ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä on tunnistettu erityisesti kaksi keskeistä alaryhmää, jotka ohjaavat hoidon valintaa: histologialtaan levyepiteeliperäinen syöpä ja ei-levyepiteeliperäinen syöpä. Suurin osa ei-levyepiteeliperäisistä ei-pienisoluisista keuhkosyövistä on adenokarsinomia (93 %, Borghaei ym. 2015). Joihinkin ei-levyepiteeliperäisen ja erityisesti adenokarsinoman alaryhmiin, kuten kasvaimiin joissa on EGFR-mutaatio<sup>1</sup> tai ALK-uudelleenjärjestymä<sup>2</sup>, on jo olemassa kohdennettuja lääkkeitä (Mali 2013, Travis ym. 2015).

Nivolumabi on uusi syöpälääke, joka sai vuonna 2015 myyntiluvan melanooman hoitoon sekä levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon. Huhtikuussa 2016 käyttöaihe laajentui myös histologialtaan ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän sekä munuaissyövän hoitoon. Käytön edellytyksenä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa on, että potilas on aikaisemmin saanut solunsalpaajahoitoa.

Tämän arvioinnin tarkoituksena on arvioida nivolumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Nykykäsityksen mukaan histologialtaan levy-

<sup>1</sup> Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoiva mutaatio. Mutaatio ilmenee noin 10–30 %:ssa adenokarsinomista. (Lappi-Blanco ym. 2012)

<sup>2</sup> ALK: anaplastinen lymfoomakinaasi. ALK-uudelleenjärjestymällä tarkoitetaan sitä, että EML4-geenin alkuosa ja ALK-geenin kinaasiosa muodostavat uuden fuusioproteiinin (Mali 2013). ALK-uudelleenjärjestymä ilmenee noin 3–8 %:ssa adenokarsinomista (Lappi-Blanco ym. 2012).

epiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ovat erilaisia tautimuotoja, joten niitä käsitellään tässä arvioinnissa pääasiassa erikseen. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	<p>Aikuiset potilaat, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut ei-pienisoluinen</p> <p>a) levyepiteeliperäinen keuhkosityöpä ja jotka ovat saaneet aikaisemman solunsalpaajahoidon</p> <p>b) ei-levyepiteeliperäinen keuhkosityöpä ja jotka ovat saaneet aikaisemman solunsalpaajahoidon</p> <p>Alaryhmät:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potilaan ikä</li> <li>- hoitolinja</li> <li>- tupakointi</li> <li>- edeltävä hoito</li> <li>- kasvaimen EGFR-, ALK- ja KRAS-status</li> <li>- kasvaimen PD-L1-ilmentyminen</li> </ul>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Nivolumabi
<b>Vertailuhoito</b>	<p>a) levyepiteeliperäinen NSCLC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>doetakseli</b></li> <li>- <b>gemtabiini</b></li> <li>- <b>vinorelbiini</b></li> <li>- <b>erlotinibi</b></li> </ul> <p>b) ei-levyepiteeliperäinen NSCLC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pemetreksedi</b></li> <li>- <b>doetakseli</b></li> <li>- <b>gemtabiini</b></li> <li>- <b>vinorelbiini</b></li> <li>- EGFR-tyrosiinikinaasi-inhibiittori (<b>afatinibi</b>, <b>erlotinibi</b> <b>gefitinibi</b>), EGFR-positiivisille kasvaimille</li> <li>- ALK-tyrosiinikinaasi-inhibiittori (<b>kritsotinibi</b> tai <b>seritinibi</b>) kasvaimille, joissa on ALK-uudelleenjärjestymä</li> <li>- <b>nintedanibi + doetakseli</b> adenokarsinooma-NSCLC:n hoitoon</li> </ul>
<b>Lopputulokset</b>	<p>Kokonaiselossaoloaika (OS)</p> <p>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</p> <p>Hoidon haittavaikutukset</p> <p>Elämänlaatu</p> <p>Kustannukset</p>

NSCLC: ei-pienisoluinen keuhkosityöpä; EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog



# 2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

## 2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?

Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja.

Nivolumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2015. Sen käyttöaiheita aikuisilla potilailla ovat

- edenneen melanooman hoito
- edenneen munuaiskarsinoman hoito aiemman hoidon jälkeen
- paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa solunsalpaajahoidoa

Nivolumabin suositeltu hoitoannos on 3 mg painokiloa kohden laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona 2 viikon välein. Nivolumabihoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. (Valmisteyhteenveto)

## 2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä?

Eurooppalaisen onkologijärjestön (ESMO) mukaan toisen linjan hoitoa tulisi tarjota potilaille, joiden NSCLC on edennyt ensimmäisen linjan kemoterapian jälkeen ja joiden suorituskyky on hyvä (Reck ym. 2014b). Taudin eteneminen tulee varmistaa kliinisesti tai radiologisesti. Toisen linjan hoitovaihtoehtoja levyepiteeliperäisen ja ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa on koottu taulukkoon 2. Taulukon tiedot on koottu ESMO:n suosituksesta sekä kliinisen asiantuntijan arvion perusteella suomalaiset hoitokäytännöt huomioiden.

**Taulukko 2.** Lääkehoitovaihtoehdot levyepiteeliperäisen ja ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa.

Levyepiteeliperäinen NSCLC	Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC
<ul style="list-style-type: none"><li>• dosetakseli</li><li>• gemsitabiini</li><li>• vinorelbiini</li><li>• erlotinibi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• dosetakseli</li><li>• pemetreksedi</li><li>• gemsitabiini</li><li>• vinorelbiini</li><li>• EGFR-tyrosiinikinaasi-inhibiittori (EGFR-TKI) potilaille, joiden kasvaimessa on EGFR-mutaatio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet EGFR-TKI-hoitoa (<b>afatinibi</b>, <b>erlotinibi</b>, <b>gefitinibi</b>)</li><li>• <b>kritsotinibi</b> potilaille, joiden kasvaimessa on ALK-uudelleenjärjestymä ja jotka eivät aiemmin ole saaneet kritsotinibi-hoitoa</li><li>• <b>seritinibi</b> potilaille, joiden kasvaimessa on ALK-uudelleenjärjestymä ja joita on aiemmin hoidettu kritsotinibillä. Seritinibin käyttö on toistaiseksi ollut Suomessa vähäistä, koska sillä ei ole Kela-korvattavuutta.</li><li>• <b>nintedanibi</b> yhdessä dosetakselin kanssa histologialtaan adenokarsinoomatyypin NSCLC:n hoitoon. Nintedanibin käyttö on toistaiseksi ollut Suomessa vähäistä, koska sillä ei ole Kela-korvattavuutta NSCLC:n hoitoon.</li></ul>

NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosyöpä; EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase

Ensilinjan hoidossa kemoterapian kesto on rajattu neljään tai enintään kuuteen hoitajaksoon (Reck ym. 2014b). Kliinisen asiantuntijan arvion mukaan noin viidennes potilaista ei saa ensilinjan sytostaattihoidosta edenneeseen keuhkosyöpään lähinnä huonon suorituskyvyn takia.

Samoin vain osa potilasta, arviolta noin puolet, saa toisen linjan aktiivihoidon. Huonon suorituskyvyn potilaille on palliatiivinen hoitolinja. Toisen linjan hoidossa ESMO suosittelee hoidon jatkamista, mikäli tauti pysyy hoidon aikana hallinnassa ja haittavaikutukset ovat siedettävissä (Reck ym. 2014b).

Nivolumabin lisäksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoitoon on lähiaikoina tullut tai mahdollisesti tulossa myös muita uusia lääkkeitä. Esimerkiksi **ramusirumabin** käyttöaihetta laajennettiin tammikuussa 2016 kattamaan myös ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito. Ramusirumabi on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä dosetakselin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen NSCLC ja joiden tauti on edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen (ramusirumabin valmisteyhteenveto). Yhdysvalloissa **pembrolitsumabi** on hyväksytty ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, kun tauti on edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana tai jälkeen, ja kasvain on PD-L1-positiivinen (FDA 2015).

### 2.3 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehdoista?

Nykykäytössä olevat hoitovaihtoehdot kuten solunsalpaajat tai muuten syöpäsolujen kasvuun vaikuttavat lääkeaineet, vaikuttavat suoraan syöpäsoluun. Nivolumabin vaikutusmekanismi poikkeaa näistä huomattavasti, koska nivolumabi lisää immuunijärjestelmän aktiivisuutta ja herkkyyttä reagoida syöpäsoluihin. Immuunivasteen muuntajilla (kuten esimerkiksi nivolumabilla) hoitovaste voi tulla esiin hitaammin kuin muilla hoitovaihtoehdoilla.

# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

## 3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?

Kirjallisuushaun<sup>3</sup> avulla etsittiin satunnaistettuja faasin III kontrolloituja tutkimuksia, joissa tarkastellaan nivolumabin vaikutuksia keuhkosityövän hoidossa. Haun tuloksena tunnistettiin kaksi tutkimusta, CheckMate 017 (Brahmer ym. 2015) ja CheckMate 057 (Borghaei ym. 2015), joista ensin mainittu käsittelee levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoitoa ja viimeksi mainittu ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoitoa. Näitä tutkimuksia on kuvattu tarkemmin aluvuissa 3.1.1 ja 3.1.2.

### 3.1.1 Levyepiteeliperäinen NSCLC: CheckMate 017 -tutkimus

CheckMate 017 -tutkimuksessa oli mukana 272 potilasta, joilla oli uusiutunut levinneisyysasteen IIIB tai IV levyepiteeliperäinen NSCLC. Potilaat olivat aiemmin saaneet platinapohjaisen hoidon, ja lisäksi sallittiin aiempi ylläpitohoito esimerkiksi tyrosiinikinaasi-inhibiittorilla.

Potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 39–85 vuotta), ja kaikki olivat hyväkuntoisia (ECOG 0–1). 11 % potilaista oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Potilaat satunnaistettiin saamaan nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein (n = 135) tai dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein (n = 137). Molemmat lääkkeet annosteltiin suonensisäisesti. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes hoito keskeytyi haittavaikutusten vuoksi tai muusta syystä. Hoidon keston mediaani oli nivolumabiryhmässä 8 annosta (vaihteluväli 1–48) ja dosetakseliryhmässä 3 annosta (vaihteluväli 1–29). Annosmäärien keskiarvot olivat vastaavasti 13,2 ja 4,3 (myyntiluvan haltijan toimittama tieto).

Nivolumabiryhmässä hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista tutkijan harkinnan mukaan, mikäli protokollassa määritellyt kriteerit täyttyivät. 21 % potilaista (n = 28) sai nivolumabihoitoa vielä taudin etenemisen jälkeen. Heillä hoidon keskimääräinen kesto oli 7,9 kuukautta (vaihteluväli 1,1–21,2 kuukautta, ja kahdella potilaalla hoito jatkui edelleen tai he olivat edelleen elossa). Hoidon kesto oli keskimäärin 5,0 kuukautta ennen progressiota ja 2,9 kuukautta progression jälkeen.

Tutkimuslääkkeen keskeyttämisen jälkeen 36 % (n = 49) nivolumabiryhmän potilaista ja 30 % (n = 41) dosetakseliryhmän potilaista sai jatkohoitona vähintään yhtä systeemistä syöpähoitoa. Nivolumabiryhmän potilailla jatkohoito oli useimmiten dosetakseli (n = 32), antimetaboliitti (n = 16) tai platina-valmiste (n = 11). Dosetakseliryhmän potilailla jatkohoito oli useimmiten antimetaboliitti (n = 22), platina-valmiste (n = 12) tai vinka-alkaloidi (n = 9).

CheckMate 017 -tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS).

### 3.1.2 Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC: CheckMate 057 -tutkimus

CheckMate 057 -tutkimuksessa (Borghaei ym. 2015) oli mukana 582 potilasta, joilla oli uusiutunut levinneisyysasteen IIIB tai IV ei-levyepiteeliperäinen NSCLC. Valtaosalla potilaista (93 %) kasvaimen histologia oli adenokarsinoma. Potilaat olivat aiemmin saaneet platinapohjaista kahden sytostaatin yhdistelmähoitoa eli doublet-kemoterapiaa. Mikäli kasvaimessa oli EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestymä, myös aikaisempi tyrosiinikinaasi-inhibiittorihoito sallittiin. Lisäksi ylläpitohoito pemtreksedillä, bevasitsumabilla tai erlotinibillä sallittiin.

Potilaiden mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli 21–85 vuotta), ja kaikki olivat hyväkuntoisia (ECOG 0–1). 7 % potilaista oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Potilaat satunnaistettiin saamaan nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein (n = 292) tai dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> kolmen

<sup>3</sup>PubMed-haku 14.3.2016: ["nivolumab" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"]. Haussa tunnistettiin yhteensä neljä viitettä.

viikon välein (n = 290). Molemmat lääkkeet annosteltiin suonensisäisesti. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes hoito keskeytyi haittavaikutusten vuoksi tai muusta syystä. Hoidon keston mediaani oli nivolumabiryhmässä 6 annosta (vaihteluväli 1–52) ja dosetakseliryhmässä 4 annosta (vaihteluväli 1–23). Annosmäärien keskiarvot olivat vastaavasti 12,6 ja 5,5 (myyntiluvan haltijan toimittama tieto).

Nivolumabiryhmässä hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas tutkijan arvion mukaan hyötyi hoidosta ja haittavaikutukset olivat hyväksyttävällä tasolla. 24 % potilaista (n = 71) sai nivolumabihoitoa vielä taudin etenemisen jälkeen. Heillä hoidon keskimääräinen kesto oli 8,0 kuukautta (vaihteluväli 1,3–23,3 kuukautta, ja 10 potilaalla hoito jatkui edelleen tai he olivat edelleen elossa). Hoidon kesto oli keskimäärin 5,2 kuukautta ennen progressiota ja 2,8 kuukautta progression jälkeen.

Tutkimuslääkkeen keskeyttämisen jälkeen 42 % (n = 123) nivolumabiryhmän potilaista ja 50 % (n = 144) dosetakseliryhmän potilaista sai jatkohoitoa vähintään yhtä systeemistä syöpähoitoa. Nivolumabiryhmän potilailla jatkohoito oli useimmiten dosetakseli (n = 67), antimeboliitti (n = 49) tai platina-valmiste (n = 24). Doseetakseliryhmän potilailla jatkohoito oli useimmiten antimetaboliitti (n = 78), erlotinibi (n = 50) tai vinka-alkaloidi (n = 29).

CheckMate 057 -tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS).

## 3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?

CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten lisäksi Clinical Trials -tietokannasta<sup>4</sup> tunnistettiin kuusi meneillään olevaa faasin III tutkimusta, joissa tarkastellaan nivolumabin käyttöä keuhkosyövän hoidossa. Näistä tutkimuksista kolme rajautuu ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon (CheckMate 026, CheckMate 227, CheckMate 153), kaksi pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon (CheckMate 331 ja CheckMate 451), ja yksi levyepiteeliperäisen syövän hoitoon (Lung-MAP). Näitä tutkimuksia on kuvattu tarkemmin liitteessä 1.

Ei-pienisoluisen syövän meneillään olevista tutkimuksista CheckMate 026 ja CheckMate 227 käsittelevät ensimmäisen linjan hoitoa, ja CheckMate 153 käsittelee toisen tai myöhemmän linjan hoitoa. CheckMate 026 -tutkimus rajautuu vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin, ja CheckMate 227 -tutkimuksessa on mukana myös tutkimushaaroja, jossa potilaat saavat nivolumabia yhdistettynä muihin lääkkeisiin (ipilimumabi tai platinapohjainen doublet-kemoterapia).

Keuhkosyövän lisäksi nivolumabin käyttöä tutkitaan myös monien muiden syöpien hoidossa. Faasin III tutkimuksia on meneillään esimerkiksi seuraaviin sairauksiin liittyen: melanooma, glioblastooma, pään ja kaulan levyepiteelikarsinooma, munuaissyöpä, maksasyöpä sekä virtsateiden syöpä. (Härkönen ym. 2016)

## 3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

### 3.3.1 Levyepiteeliperäinen NSCLC

CheckMate 017 -tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan mediaani oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 3,2 kuukautta pidempi kuin dosetakseliryhmän potilailla (9,2 kk vs. 6,0 kk; hasardisuhde 0,59; 95 %:n LV 0,44–0,79). 12 kuukauden elossaolo-osuus oli nivolumabiryhmän potilailla 42 % ja dosetakseliryhmän potilailla 24 % (riskisuhde 0,57; 95 %:n LV 0,40–0,82). Vastaavasti 24 kuukauden elossaolo-osuudet olivat 23 % ja 8 % (BMS 2016) (riskisuhde 0,37; 95 %:n LV 0,19–0,72). CheckMate 017 -tutkimuksen keskeiset tulokset on esitetty liitteessä 2.

### 3.3.2 Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC

CheckMate 057 -tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan mediaani oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 2,8 kuukautta pidempi kuin dosetakseliryhmän potilailla (12,2 kk vs. 9,4 kk, hasardisuhde 0,72; 95 %:n LV 0,60–0,88). 12 kuukauden elossaolo-osuus oli nivolumabiryhmän potilailla 51 % ja dosetakseliryhmän potilailla 39 % (riskisuhde 0,76; 95 %:n LV 0,64–0,92). Vastaavasti 24 kuukauden elossaolo-osuudet olivat 29 % ja 16 % (BMS 2016)

<sup>4</sup>Clinical Trials -haku 14.3.2016: [("nivolumab" OR "BMS-936558") AND "lung cancer" | Interventional Studies | Phase 3]. Kaksi tutkimusta (NCT02595944 ja NCT02613507) hylättiin, koska potilaiden rekrytointi ei niissä ole vielä alkanut.

(riskisuhde 0,56; 95 %:n LV 0,40–0,78). CheckMate 057 -tutkimuksen keskeiset tulokset on esitetty liitteessä 2.

### 3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus tautitapahtumien ilmaantumiseen, hoitovasteeseen ja taudin etenemiseen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

#### 3.4.1 Levyepiteeliperäinen NSCLC

CheckMate 017 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 0,7 kuukautta pidempi kuin dosetakseliryhmän potilailla (3,5 kk vs. 2,8 kk; hasardisuhde 0,62; 95 %:n LV 0,47–0,81). (Liite 2)

Objektiivisen hoitovasteen saavutti 20 % nivolumabiryhmän potilaista ja 9 % dosetakseliryhmän potilaista (riskisuhde 0,45; 95 %:n LV 0,24–0,85) (liite 2). Hoitovasteen keston mediaania ei ole CheckMate 017 -tutkimuksen nivolumabiryhmässä vielä saavutettu, dosetakseliryhmässä se oli 8,4 kuukautta. Hoitovaste arvioitiin RECIST 1.1 -kriteeristön<sup>5</sup> mukaisesti.

#### 3.4.2 Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC

CheckMate 057 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 1,9 kuukautta *lyhyempi* kuin dosetakseliryhmän potilailla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (2,3 kk vs. 4,2 kk; hasardisuhde 0,92; 95 %:n LV 0,77–1,11). (Liite 2)

Objektiivisen hoitovasteen saavutti 19 % nivolumabiryhmän potilaista ja 12 % dosetakseliryhmän potilaista (riskisuhde 0,63; 95 %:n LV 0,43–0,93) (liite 2). Hoitovasteen keston mediaani oli nivolumabiryhmässä 17,2 kuukautta ja dosetakseliryhmässä 5,6 kuukautta. Hoitovaste arvioitiin RECIST 1.1 -kriteeristön mukaisesti.

### 3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus potilaiden raportoimiin lopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksista ei ole vielä julkaistu potilaiden raportoimia lopputuloksia (esimerkiksi elämänlaatu).

Levyepiteeliperäisen syövän osalta myyntiluvan haltija toimitti alustavia oirekyselyn tuloksia CheckMate 017 -tutkimuksesta. Potilaiden raportoimia oireita arvioitiin LCSS-mittarilla (Lung Cancer Symptom Scale). Tulosten perusteella on havaittavissa viitteitä siitä, että nivolumabihoito voi vähentää oireita lähtötilanteeseen verrattuna. Muutosten kliininen merkitys ja vaikutuksen suuruus voivat vaihdella mittaushetkestä riippuen. Dosetakselihoitossa vastaavia vaikutuksia LCSS-mittarilla ei ole havaittu. Tulokset perustuvat kuitenkin vain pieneen ja ajan suhteen vähenevään potilasmäärään, mikä rajoittaa selkeiden johtopäätösten tekemistä.

### 3.6 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus korvikelopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksia koskevissa julkaisuissa ei toistaiseksi ole raportoitu korvikemuuttujia.

### 3.7 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

#### 3.7.1 Levyepiteeliperäinen NSCLC

CheckMate 017 -tutkimuksessa nivolumabihoiton vaikutus kokonaiselossaoloaikaan ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on samansuuntainen kasvaimen PD-L1-ilmentymisestä riippumatta. Tupakoimattomia (n = 17), yli 74-vuotiaita (n = 29) sekä Yhdysvaltojen/Kanadan/Euroopan ulkopuolella asuvia henkilöitä (n = 31) oli tutkimuspopulaatiossa niin vähän, ettei näiden alaryhmien osalta ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä. Muissa ennalta määritellyissä alaryhmäanalyyseissä tulokset olivat samansuuntaisia, eli nivolumabin

<sup>5</sup>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1

vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä oli johdonmukaisesti dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

### 3.7.2 Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC

Potilaan iällä, sukupuolella, ECOG 0 tai 1 -suorituskyvyllä tai aiemmalla ylläpitohoidolla ei näyttäisi CheckMate 057 -tutkimuksen perusteella olevan vaikutusta nivolumabihoidon tehoon. Kasvaimia, joissa on ALK-uudelleenjärjestymä, oli tutkimusaineistossa oli niin vähän (4 %, n = 21), ettei johtopäätösten tekeminen tämän alaryhmän osalta ole mahdollista. Myöskään kasvaimen EGFR- tai KRAS-mutaatiotilastukseen liittyvien alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä siitä, että hoidon teho olisi erilainen mutaatiotilastuksesta riippuen. Alla on esitetty tulokset muista arviointiaiheen määritelyn (taulukko 1) mukaisista alaryhmäanalyysistä.

#### **Hoitolinja**

CheckMate 057 -tutkimuksessa potilaista 88 % (n = 515) sai toisen linjan hoitoa ja 11 % (n = 66) sai kolmannen linjan hoitoa.

Ennalta määriteltyjen alaryhmäanalyysien tulokset antavat viitteitä siitä, että kolmannen hoitolinjan potilailla nivolumabihoidon hyödyt dosetakselihoitoon verrattuna jäävät vähäisemmiksi, tai dosetakselihoitolla saavutetaan paremmat hoitotulokset. Kolmannen hoitolinjan potilailla PFS:n hasardisuhde oli 1,70 (95 %:n LV 1,00–2,90) ja kokonaiselossaoloajan hasardisuhde 1,34 (95 %:n LV 0,73–2,43). Johtopäätösten tekemistä rajoittaa kuitenkin kolmannen hoitolinjan vähäinen potilasmäärä, jonka vuoksi näihin havaintoihin tulee suhtautua varauksin.

#### **Potilaan tupakointistatus**

CheckMate 057 -tutkimuksen potilaista 79 % (n = 458) oli nykyisiä tai entisiä tupakoitsijoita, 20 % (n = 118) ei ollut koskaan tupakoinut ja 1 %:n (n = 6) tupakointistatus oli tuntematon.

Elosaoloaika ennen taudin etenemistä vaihteli tupakointistatuksen mukaan siten, että nivolumabihoidon suhteellinen hyöty dosetakseliin verrattuna oli suurempi nykyisillä ja entisillä tupakoitsijoilla (hasardisuhde 0,83; 95 %:n LV 0,67–1,01) kuin tupakoimattomilla henkilöillä (hasardisuhde 1,39; 0,90–2,13). Kokonaiselossaoloajan hasardisuhde nykyisillä ja entisillä tupakoitsijoilla oli 0,70 (95 %:n LV 0,56–0,86) ja tupakoimattomilla 1,02 (95 %:n LV 0,64–1,61). Tupakoinnin määrää ei tutkimuksessa raportoitu. Tupakointi näyttää jossain määrin liittyvän nivolumabille suotuisampaan hoitotulokseen, mutta tulosten perusteella ei ole mahdollista tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä tupakoinnin vaikutuksesta nivolumabihoidon tehoon.

#### **Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso**

CheckMate 057 -tutkimuksen potilaista 36 %:lla (n = 209) kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso oli alle 1 % ja 22 %:lla (n = 126) tason määrittäminen ei ollut mahdollista. 42 %:lla (n = 246) PD-L1-ilmentymisen taso oli vähintään 1 %, 31 %:lla (n = 181) vähintään 5 % ja 28 %:lla (n = 165) vähintään 10 %. (Taulukko 3)

Ennalta määriteltyjen alaryhmäanalyysien tulokset osoittavat, että nivolumabin tuoma lisähyöty kokonaiselossaoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on voimakkaasti riippuvainen kasvaimen PD-L1-ilmentymisen tasosta (taulukko 3). Nivolumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on dosetakseliin verrattuna suotuisa vain silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Myös kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet kahden vuoden seuranta-ajalta viittaavat samanlaiseen johtopäätökseen (BMS 2016).

**Taulukko 3.** Kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan. (Borghaei ym. 2015)

	PD-L1-ilmentymisen taso	n (%)	OS-mediaani (kk) Nivolumabi	OS-mediaani (kk) Dosetakseli	Hasardisuhde (95 % LV)
OS	≥ 1 %	246 (42)	17,2	9,0	0,59 (0,43–0,82)
	< 1 %	209 (36)	10,4	10,1	0,90 (0,66–1,24)
	≥ 5 %	181 (31)	18,2	8,1	0,43 (0,30–0,63)
	< 5 %	274 (47)	9,7	10,1	1,01 (0,77–1,34)
	≥ 10 %	165 (28)	19,4	8,0	0,40 (0,26–0,59)
	< 10 %	290 (50)	9,9	10,3	1,00 (0,76–1,31)
	Ei määritetty	126 (22)	N/A	N/A	0,91 (0,61–1,35)
	PD-L1-ilmentymisen taso	n (%)	PFS-mediaani (kk) Nivolumabi	PFS-mediaani (kk) Dosetakseli	Hasardisuhde (95 % LV)
PFS	≥ 1 %	246 (42)	4,2	4,5	0,70 (0,53–0,94)
	< 1 %	209 (36)	2,1	3,6	1,19 (0,88 – 1,61)
	≥ 5 %	181 (31)	5,0	3,8	0,54 (0,39–0,76)
	< 5 %	274 (47)	2,1	4,2	1,31 (1,01–1,71)
	≥ 10 %	165 (28)	5,0	3,7	0,52 (0,37–0,75)
	< 10 %	290 (50)	2,1	4,2	1,24 (0,96–1,61)
	Ei määritetty	126 (22)	N/A	N/A	1,06 (0,73–1,56)

NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosyöpä; LV: luottamusväli; N/A: tieto ei käytettävissä

### 3.8 Voiko nivolumabin vaikuttavuutta verrata epäsuorasti muihin vertailuhoitoihin?

#### 3.8.1 Menetelmät

Koska nivolumabia ei ole suoraan verrattu kaikkiin sen hoitovaihtoehtoihin, Fimea selvitti, onko mahdollista arvioida hoitovaihtoehtojen suhteellista tehoa epäsuorasti dosetakselin kautta. Ensinnäkin tehtiin kirjallisuushaku, jonka tavoitteena oli tunnistaa ne faasin III satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, joissa dosetakselia on verrattu afatinibiin, erlotinibiin, gefitinibiin, gemtasiiniin, kritsotinibiin, nintedanibiin ja dosetakselin yhdistelmähoitoon, pemetreksiidiin, seritinibiin tai vinorelbiiniin. Kirjallisuuskatsaus ja siinä käytetyt kelpoisuusstandardit on kuvattu tarkemmin liitteessä 3.

Epäsuorat vertailut tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmää noudattaen (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2015). Vertailuissa käytettiin lopputulosmuuttujana kokonaiselossaoloaika, joka oli ensisijainen tulosmuuttuja CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa.

#### 3.8.2 Epäsuorassa vertailussa mukana olevat tutkimukset

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin kaksi tutkimusta (LUME-Lung 1 ja TAILOR), jotka olivat riittävän samankaltaisia CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten kanssa. Nämä tutkimukset mahdollistivat epäsuoran vertailun nivolumabin ja erlotinibin välillä (levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen NSCLC) sekä ei-levyepiteeliperäisen taudin osalta myös nivolumabin ja nintedanibi-dosetakseli-yhdistelmähoitoon välillä. Tutkimuspopulaatiot on kuvattu tarkemmin liitteessä 3.

#### TAILOR-tutkimus

TAILOR-tutkimuksen (Garassino ym. 2013) aineisto on kerätty italialaisista sairaaloista. Tutkimukseen otettiin mukaan 222 potilasta, joilla oli EGFR-villityypin NSCLC ja joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen. Aiempaa hoitoa taksaaneilla tai EGFR-tyrosiini-kinasaasi-inhibiittoreilla ei sallittu. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko erlotinibiä (n = 109) tai dosetakselia (n = 110). Erlotinibin annos oli 150 mg päivässä ja dosetakselin 75 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein tai 35 mg/m<sup>2</sup> neljän viikon pituisen syklin päivinä 1, 8 ja 15. Dosetakseliryhmän tuloksia ei eritelty annosteluskeman mukaan.

Tutkimuspopulaatioissa oli pieniä eroja CheckMate 017-, CheckMate 057- ja TAILOR-tutkimusten välillä (liite 3). Lisäksi hoitoprotokollan osalta on huomioitava, että osa TAILOR-tutkimuksen dosetakseliryhmän potilaista sai dosetakselia neljän viikon pituisina sykleinä (annostelupäivät 1, 8 ja 15), mikä poikkeaa suomalaisesta hoitokäytännöstä sekä dosetakselin annostelusta CheckMate-tutkimuksissa. CheckMate-tutkimuksissa sallittiin aiempi EGFR-tyrosiinikinaasi-inhibiittorihoito, mutta TAILOR-tutkimuksessa tämä oli kielletty.

Epäsuoran vertailun estimaatit on arvioitu alaryhmäanalyyseistä, joissa oli mukana vain EGFR-villityypin kasvaimet ja joiden histologia oli levyepiteelisyöpä tai adenokarsinooma. TAILOR-tutkimuksessa EGFR-villityypin levyepiteelisyöpiä oli 54 ja adenokarsinomia 152. CheckMate 017 -tutkimuksessa kasvaimen EGFR-statusta ei erikseen raportoitu, joten oletuksena oli, että kaikki levyepiteeliperäiset kasvaimet (n = 272) olivat EGFR-villityypin kasvaimia. CheckMate 057 -tutkimuksessa EGFR-villityypin kasvaimia oli 340, joista mahdollisesti osa oli histologialtaan muita kuin adenokarsinomia (tutkimuksen kokonaispopulaatiosta 7 %:lla (n = 41) histologia oli muu kuin adenokarsinooma).

### **LUME-Lung 1 -tutkimus**

Monikansallisessa LUME-Lung 1 -tutkimuksessa (Reck ym. 2014a) oli mukana 1 314 potilasta, jotka olivat saaneet edenneeseen ei-pienisoluisen keuhkosityöpään yhden aikaisemman kemoterapiahoidon (96 % potilaista oli saanut platinapohjaisen hoidon). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko nintedanibiä ja dosetakselia (n = 655) tai lumetta ja dosetakselia (n = 659). Dosetakselin annos oli 75 mg/m<sup>2</sup> suonensisäisesti kolmen viikon pituisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä ja nintedanibiä annosteltiin 200 mg kahdesti päivässä suun kautta päivinä 2–21.

Nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmähoito on tarkoitettu vain sellaisen NSCLC:n hoitoon, jonka histologia on adenokarsinooma. Näin ollen vertailu tehtiin CheckMate 057- ja LUME-Lung 1 -tutkimusten välillä. LUME-Lung 1- ja Checkmate 057-tutkimuksen populaatiot olivat lähes yhteneväiset kasvaimen histologista jakaumaa lukuun ottamatta (liite 3). CheckMate 057 -tutkimuksessa sallittiin aikaisempi tyrosiinikinaasi-inhibiittorihoito, mutta LUME-Lung 1 -tutkimuksessa aiempi dosetakselihoito sekä VEGF-inhibiittorihoito bevasitumabia lukuun ottamatta oli kielletty.

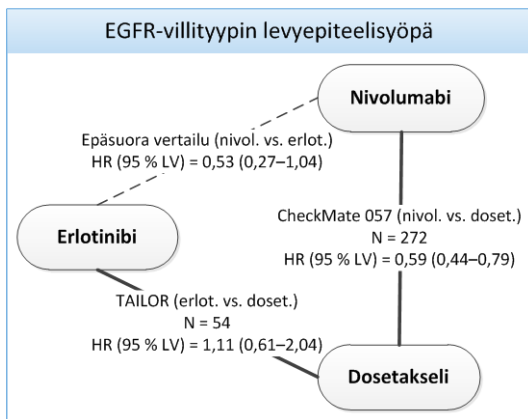
Epäsuoran vertailun estimaatit on arvioitu alaryhmäanalyyseistä, joissa oli mukana vain sellaiset kasvaimet, joiden histologia on adenokarsinooma (CheckMate 057 -tutkimuksessa n = 541 ja LUME-Lung 1 -tutkimuksessa n = 658).

### **3.8.3 Epäsuorien vertailujen tulokset**

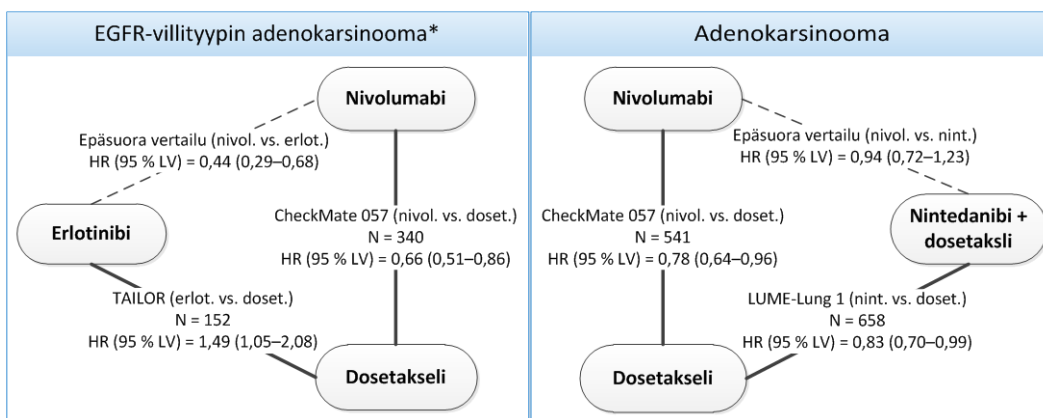
Epäsuorien vertailujen keskeiset tulokset on listattu alla ja lisäksi niitä on havainnollistettu kuvioissa 2 ja 3.

- Nivolumabin ja erlotinibin välisessä epäsuorassa vertailussa havaittiin viitteitä siitä, että nivolumabilla voi olla erlotinibia suotuisampi vaikutus kokonaiselossaoloaikaan potilailla, joilla on EGFR-villityypin levyepiteelisyöpä. Tilastollisessa mielessä vaikutusta ei kuitenkaan voitu osoittaa johtuen erityisesti erlotinibin ja dosetakselin välisen vertailun pienestä potilasmäärästä (n = 54) ja tähän liittyvästä estimaatin epä-tarkkuudesta.
- Nivolumabin ja erlotinibin välisessä epäsuorassa vertailussa nivolumabilla oli erlotinibiin verrattuna suotuisa vaikutus kokonaiselossaoloaikaan potilailla, joilla oli EGFR-villityypin adenokarsinooma.
- Nivolumabin ja nintedanibi-dosetakseli-yhdistelmähoidon välisessä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroa kokonaiselossaoloajassa potilailla, joiden kasvaimen histologia oli adenokarsinooma.





**Kuvio 2.** Nivolumabin ja erlotinibin välinen epäsuora vertailu potilailla, joilla on EGFR-villityypin levyepiteeliperäinen syöpä. Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet (HR) ja niiden luottamusvälit (LV).



**Kuvio 3.** Nivolumabin ja erlotinibin välinen epäsuora vertailu potilailla, joilla on EGFR-villityypin adenokarsinooma (vasemmalla) sekä nivolumabin ja nintedanibi-dosetakseli-yhdistelmähoidon välinen epäsuora vertailu potilailla, joilla on adenokarsinooma (oikealla). Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet (HR) ja niiden luottamusvälit (LV). \*CheckMate 057 - tutkimuksessa 7 %:lla (n = 41) kokonaispopulaatiosta kasvaimen histologia oli muu kuin adenokarsinooma.

Epäsuoran vertailun tulokset saattavat olla harhaisia, koska mukaan otettujen tutkimusten välillä on jonkin verran eroja tutkimuspopulaatioissa. Lisäksi vertailussa käytetyt kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat tulokset on raportoitu eri tutkimuksissa eri vaiheista: CheckMate 017 -tutkimuksen OS-tulokset ovat ensimmäisestä väliallyysistä, CheckMate 057 -tutkimuksen OS-tulokset toisesta väliallyysistä (lisäseuranta ensimmäisen väliallyysin jälkeen) ja TAILOR- sekä LUME-Lung 1-tutkimusten OS-tulokset ovat lopullisesta analyysistä (final analysis). Joissain tapauksissa epäsuoran vertailun tulokset ovat myös epätarkkoja, mikä tarkoittaa laajoja 95 %:n luottamusvälejä. Näistä syistä epäsuorien vertailujen tuloksiin tulee suhtautua varauksellisesti ja niitä voidaan pitää vain karkeasti suuntaa antavina.

### 3.9 Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Haittavaikutusten ilmenemisessä ei ollut merkittäviä eroja CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten välillä (taulukko 4). Molemmissa tutkimuksissa vakavia haitta-asteen 3–4 haittavaikutuksia ilmeni huomattavasti vähemmän nivolumabia saaneilla potilailla (7–10 %) kuin dosetakselia saaneilla potilailla (54–55 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli yleisempää dosetakseliryhmässä (10–15 %) kuin nivolumabiryhmässä (3–5 %).

Tavallisimpia nivolumabihoitoon liittyviä haittavaikutuksia CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa olivat uupumus (16 %), pahoinvointi (9–12 %), alentunut ruokahalu (10–11 %) ja voimattomuus (10 %). Vakavista haittavaikutuksista erityisesti neutropenia ja kuumeinen neutropenia olivat harvinaisempia nivolumabiryhmässä kuin dosetakseliryhmässä. (Taulukko 4)

**Taulukko 4.** Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa (% potilaista). Taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin vähintään 10 %:lla potilaista nivolumabi- tai dosetakseliryhmässä. (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015)

	LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC (CheckMate 017 -tutkimus)				EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC (CheckMate 057 -tutkimus)			
	Nivolumabi (n = 131)		Dosetakseli (n = 129)		Nivolumabi (n = 287)		Dosetakseli (n = 268)	
Vähintään yksi haitta, aste 1–5	58		86		69		88	
Vakava haitta, aste 3–4	7		55		10		54	
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi	3		10		5		15	
HAITTAVAIKUTUS	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Uupumus (fatigue)	16	1	33	8	16	1	29	5
Pahoinvointi	9	0	23	2	12	1	26	1
Alentunut ruokahalu	11	1	19	1	10	0	16	1
Voimattomuus (astenia)	10	0	14	4	10	< 1	18	2
Ripuli	8	0	20	2	8	1	23	1
Perifeerinen turvotus	2	0	6	0	3	0	10	< 1
Lihaskipu	2	0	10	0	2	< 1	11	0
Anemia	2	0	22	3	2	< 1	20	3
Kaljuus	0	0	22	1	< 1	0	25	0
Neutropenia	1	0	33	30	< 1	0	31	27
Kuumeinen neutropenia	0	0	11	10	0	0	10	10
Leukopenia	1	1	6	4	0	0	10	8
Oksentelu	3	0	11	1	5	0	8	0
Perifeerinen neuropatia	1	0	12	2	1	0	9	1

Haitta-aste 1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus

Nivolumabihoitoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmaantua hoidon aikana tai kuukausien kuluttua hoidon päättymisen jälkeen (valmisteyhteenveto). Nivolumabin valmisteyhteenvedossa on kuvattu toimintaohjeet tilanteisiin, joissa immunologisia haittavaikutuksia ilmenee.

Nivolumabin tehoa tai turvallisuutta ei tiettävästi ole tutkittu potilailla, joilla on aktiivinen systeeminen autoimmuunisairaus, aktiivinen aivometastaasi, oireinen intestitiaalinen keuhkosairaus tai jotka ovat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen nivolumabihoiton aloittamista. CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa 75 vuotta täyttäneiden potilaiden määrä oli vähäinen (n = 29, n = 43) ja tutkimusten ulkopuolelle rajattiin potilaat, joiden suorituskyky oli alentunut (ECOG > 1). Nivolumabihoiton turvallisuudesta näiden potilasryhmien hoidossa tarvitaan lisätietoa. Lisätietoa tarvitaan myös sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. (Valmisteyhteenveto)

Nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen tulee huomioida erityisesti hoidettaessa ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää potilailla, joilla on huono ennuste ja/tai

aggressiivinen sairaus. CheckMate 057-tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäistä NSCLC:aa sairastavista ja nivolumabia saaneista potilaista kuoli ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana useampi kuin dosetakselia saaneista (20 % vs. 15 %). Varhaiseen kuolemaan liittyvät tekijät olivat huonompi ennuste ja/tai aggressiivisempi sairaus yhdistettynä kasvaimen matalaan (esim. < 50 %) PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen. (Valmisteyhteenveto)

### 3.10 Pohdinta

Nivolumabilla on osoitettu dosetakseliin verrattuna kokonaisuolosuoloaikaan pidentävä vaikutus sekä levyepiteeliperäisen että ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Myös nivolumabin haittaprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen tulee kuitenkin huomioida hoidettaessa *ei-levyepiteeliperäistä* syöpää potilailla, joilla on huono ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus. Nivolumabin vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) on vaatimaton, ja CheckMate 057 -tutkimuksessa PFS oli nivolumabiryhmän potilailla jopa lyhyempi kuin dosetakseliryhmässä.

Immuunivasteen muuntajilla (kuten nivolumabilla) hoitovaste voi tulla esiin hitaasti, ja hoidon todellinen hyöty saattaa näkyä vasta 1-2 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta lisääntyneenä elossaolevien potilaiden osuutena (Koivunen ym. 2016). Elosaoloaikaan koskevia tuloksia tulkittaessa on kuitenkin huomioitava, että CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa merkittävä osa potilaista (noin 30–50 %) sai tutkimuslääkkeen lisäksi jatkohoitona muuta systeemistä syöpähoitoa.

Nivolumabin tehoa ja turvallisuutta on toistaiseksi tutkittu hyvin vähän yli 74-vuotiailla potilailla sekä potilailla, joiden suorituskyky on alentunut (ECOG > 1). Tämä tulee huomioida hoitoon soveltuvien potilaiden valinnassa. Yli kolmannes (36 %) uusista keuhkosityövistä todetaan henkilöillä, jotka ovat 75-vuotiaita tai vanhempia (Suomen Syöpärekisteri 2016). Keuhkosityöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta kliinisen asiantuntijan mukaan suorituskyky on hyvä vain pienellä osalla potilaista, jotka saavat toisen linjan hoitoa.

Alaryhmäanalyysien perusteella erityistä huomiota tulisi kiinnittää kasvaimen PD-L1-ilmentymiseen ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa. Nivolumabin vaikutus kokonaisuolosuoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on dosetakseliin verrattuna suotuisa vain silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Vastaavaa yhteyttä ei havaittu levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa.

PD-L1-määrityksen tulos voi vaihdella yksittäisenkin potilaan kohdalla riippuen mittauksen ajankohdasta ja näytteenottoaikasta. Siksi immunomarkkerien testaaminen kasvaimesta olisi hyvä tehdä mahdollisimman lähellä immuno-onkologisen hoidon aloitusta. PD-L1-ilmentymistason luotettava määrittäminen vaatii riittävän suuria näytemääriä ja rutiinia, joten valtakunnallinen keskittäminen parantane tulosten yhdenmukaisuutta määrittämissä.

# 4 KUSTANNUKSET

---

Kustannusten arviointi on tehty Fimean toimesta. Tässä arvioinnissa Fimea ei pyytänyt myyntiluvan haltijaa toimittamaan budjettivaikutusanalyysiä. Sen sijaan myyntiluvan haltijalta pyydettiin vastauksia yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi hoidon kestoa ja potilasmäärää.

Kustannukset laskettiin potilaalle, jonka paino on 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup> (TLV 2015). Analyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sairaalan näkökulmasta. Haittavaikutusten hoidon sekä mahdollisen tukilääkityksen (esim. deksametasoni, foolihappo, B12-vitamiini) kustannukset oletettiin lääkekustannuksiin verrattuna pieneksi, minkä vuoksi niitä ei huomioitu analyysissä. Budjettivaikutusanalyysissä kustannuksia tarkasteltiin yhden vuoden ajanjaksolta.

Kustannusten arvioinnissa nivolumabin vertailuhoitoina käytettiin levyepiteeliperäisessä syövässä dosetakselia ja gemsitabiinia, ja ei-levyepiteeliperäisessä syövässä dosetakselia ja pemetreksediä. Kliinisen asiantuntijan mukaan nämä ovat yleisimmin käytettyjä hoitovaihtoehtoja toisessa hoitolinjassa. Gemsitabiinin ja pemetreksedin kliinistä vaikuttavuutta ei ollut tässä arvioinnissa mahdollista verrata nivolumabiin suoraan eikä epäsuorasti (ks. alaluku 3.8 sekä liite 3).

## 4.1 Mikä on arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?

Esimerkkipotilaalle, jonka paino on 73 kg, yhteen hoitokertaan tarvitaan 219 mg nivolumabia (annostus 3 mg/kg). Edullisin vaihtoehto tämän annostelun toteuttamiseksi on yksi 100 mg:n ja kolme 40 mg:n pakkausta. Oletuksena on, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voida hyödyntää.

Esimerkkipotilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,82 m<sup>2</sup>, yhteen hoitokertaan tarvitaan 137 mg dosetakselia (annostus 75 mg/m<sup>2</sup>). Tämä annostelu on mahdollista toteuttaa useilla erilaisilla pakkausvaihtoehdoilla ja niiden yhdistelmillä. Kustannukset on laskettu maaliskuun 2016 hintatietojen mukaan, jolloin kustannuksiltaan edullisin vaihtoehto esimerkkipotilaalle oli yhden 80 mg:n pakkauksen ja kolmen 20 mg:n pakkauksen yhdistelmä (lääkekustannukset 58,65 euroa / annostelukerta). Oletuksena oli, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voida hyödyntää.

Vastaavin perustein laskettuna esimerkkipotilaalle tarvitaan yhteen hoitokertaan 1 820 mg gemsitabiinia (annostus 1 000 mg/m<sup>2</sup>), joka saadaan edullisimmillaan kahdesta 1 000 mg:n pakkauksesta (lääkekustannukset 33,32 euroa / annostelukerta). Pemetreksediä tarvitaan yhteen annostelukertaan 910 mg (annostelu 500 mg/m<sup>2</sup>), joka saadaan edullisimmillaan kahdesta 500 mg:n pakkauksesta (lääkekustannukset 2 703,34 euroa / annostelukerta).

Taulukossa 5 on esitetty nivolumabin ja sen vertailuhoitojen lääkekustannukset yhden hoitokuukauden eli keskimäärin 30,4 päivän ajalta. Eri hoitovaihtoehtojen annosteluohjeet on kuvattu liitteessä 4. Vaikka taulukossa 5 on esitetty kuukausittaiset lääkekustannukset useille eri hoitovaihtoehdoille, tarkemmassa kustannusvertailussa ja budjettivaikutusanalyysissä nivolumabin vertailuhoitoina käytettiin ainoastaan dosetakselia ja ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta myös pemetreksediä. Taulukon 5 perusteella gemsitabiinihoidon kuukausittaiset lääkekustannukset todettiin niin pieniksi, ettei niitä huomioitu tarkemmissa laskelmissa, vaan gemsitabiinihoidon kustannukset rinnastettiin dosetakseliin hoidon kustannuksiin.

**Taulukko 5.** Lääkehoitojen kuukausihinnat. Suonensisäisesti annosteltavien (i.v.) lääkkeiden kustannukset perustuvat tukkumyyntihintoihin ja suun kautta annosteltavien (p.o.) lääkkeiden kustannukset verottomiin vähittäismyyntihintoihin.

Lääke	Annostelumuoto	Lääkekustannukset kuukaudessa <sup>1</sup> (€)
<b>LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC</b>		
Nivolumabi	i.v.	7 065
Dosetakseli	i.v.	85
Erlotinibi	p.o.	2 276
Gemsitabiini	i.v.	36
Vinorelbini	i.v.	326–404 <sup>2</sup>
	p.o.	1 518 <sup>3</sup> 2 042 <sup>4</sup>
<b>EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC (hoitovaihtehdot yllä olevien lisäksi)</b>		
Afatinibi	p.o.	2 276
Gefitinibi	p.o.	2 290
Kritsotinibi	p.o.	5 556
Nintedanibi <sup>5</sup> + dosetakseli	p.o.	2 514
Pemetreksedi	i.v.	3 916
Seritinibi	p.o.	6 465

<sup>1</sup>Lääkekustannukset halvimman pakkausvaihtoehdon mukaan 30,4 päivän ajalta. Annostelu laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>i.v.-annostelu 25–30 mg/m<sup>2</sup>

<sup>3</sup>p.o.-annostelu, ensimmäiset 28 hoitopäivää

<sup>4</sup>p.o.-annostelu, jatkohoito (lääkekustannukset/kk)

<sup>5</sup>Hintatiedot Ofev®-valmisteen mukaan, joka on Suomessa saatavilla, mutta jolla ei ole virallista käyttöaihetta eikä Ke-la-korvattavuutta ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

## 4.2 Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Nivolumabihoidon kokonaiskustannukset *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n hoidossa ovat noin 45 000 euroa dosetakselihoitoa suuremmat. *Ei-levyepiteeliperäisen* NSCLC:n hoidossa nivolumabihoidon kokonaiskustannukset ovat noin 43 000 euroa dosetakselihoitoa suuremmat ja noin 27 000 euroa pemetreksedihoitoa suuremmat (taulukko 6). Kokonaiskustannuksissa huomioitiin lääkekustannukset ja annostelukustannukset hoidon keston mukaan.

**Taulukko 6.** Hoidon kokonaiskustannukset potilasta kohden, kun potilaan paino on 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup>.

Lääke	hoidon kesto (kk)	Lääkekustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)	Kokonaiskustannukset (€)	Nivolumabihoidon lisäkustannus (€)
<b>LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC</b>					
Nivolumabi	6,1	42 921	4 057	46 978	-
Dosetakseli	3,0	252	1 322	1 574	45 405
<b>EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC</b>					
Nivolumabi	5,8	40 970	3 873	44 843	-
Dosetakseli	3,8	323	1 690	2 013	42 830
Pemetreksedi	4,1	16 220	1 844	18 064	26 779

## **Hoidon kesto**

Nivolumabin myyntiluvan haltijalta saadun tiedon mukaan *levyepiteeliperäisen* syövän hoidossa (CheckMate 017 -tutkimuksen mukaan) hoidon keskimääräinen kesto nivolumabiryhmän potilailla oli 6,1 kuukautta (13,2 hoitajaksoa) ja dosetakseliryhmän potilailla 3,0 kuukautta (4,3 hoitajaksoa). *Ei-levyepiteeliperäisen* syövän hoidossa (CheckMate 057 -tutkimuksen mukaan) hoidon keskimääräiset kestot olivat vastaavasti 5,8 kuukautta (12,6 hoitajaksoa) ja 3,8 kuukautta (5,5 hoitajaksoa). Nämä hoidon keskimääräiset kestot on laskettu tutkimuksen kokonaispopulaatiosta ja ne ovat keskiarvoja. Herkkyysoanalyysissä on huomioitu erikseen hoidon keskimääräinen kesto niillä potilailla, joilla nivolumabihoitoa jatkettiin taudin etenemisen jälkeen.

Myyntiluvan haltijalta pyydettiin tietoa hoidon keskimääräisestä kestopista CheckMate 057 -tutkimuksessa, eriteltynä kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan (<1 %, ≥1 %, <5 %, ≥5 %, <10 %, ≥10 %). Myyntiluvan haltijan vastasi, että tätä tietoa ei toistaiseksi ole saatavilla.

Pemetreksedihoitoon kesto arvioitiin faasin III rekisteröintitutkimuksen mukaan (Hanna ym. 2004). Kyseisessä tutkimuksessa hoitajaksojen mediaani oli pemetreksediryhmän potilailla 4 (vaihteluväli 1–20), joka tarkoittaa noin 2,8 kuukautta (yhden hoitajakson pituus 21 vuorokautta). Hoidon keskimääräistä kesto (keskiarvo) ei tiedetä, mutta Fimean arvion mukaan se on todennäköisesti mediaani-aikaa pidempi. Hoidon keskimääräinen kesto arvioitiin olevan 50 % mediaania pidempi, eli noin 4,1 kuukautta.

## **Annostelukustannukset**

Nivolumabin ja dosetakselin annostelukustannuksena käytettiin syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta vuodelta 2011 (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2016) muunnettiin vastaamaan vuoden 2015 hintatasoa. Tällöin yhden annostelukerran kustannukseksi saatiin 307,36 euroa.

Nivolumabi annostellaan laskimonsisäisesti kahden viikon välein ja dosetakseli sekä pemetreksedi kolmen viikon välein. Näin ollen nivolumabia annostellaan noin 2,2 kertaa kuukaudessa ja dosetakselia ja pemetreksediä noin 1,4 kertaa kuukaudessa.

## **Tukilääkityksen kustannukset**

Tukilääkityksen kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa nivolumabihoitoon kokonaiskustannuksiin.

Tukilääkityksellä tarkoitetaan tässä yhteydessä esimerkiksi dosetakselihoitoon liittyvää esilääkitystä. Esilääkityksenä käytetään suun kautta annosteltavaa kortikosteroidia kuten deksametasonia 16 mg päivässä kolmen päivän ajan aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa. Jos annostelussa käytetään 4 mg:n tabletteja, deksametasonin kustannukset yhtä hoitajaksoa kohden ovat noin 20 euroa. Hoitajaksoja arvioitiin olevan *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n hoidossa keskimäärin 4,3 ja *ei-levyepiteeliperäisen* NSCLC:n hoidossa 5,5.

Pemetreksedihoitoon tukilääkityksenä käytetään deksametasonia samaan tapaan kuin dosetakselihoitoon. Lisäksi käytetään foolihappoa 350–1 000 µg vuorokaudessa sekä B12-vitamiinia injektiona (1 000 mg) hoidon aloitusta edeltävän viikon aikana ja tämän jälkeen joka kolmannen syklin aikana. Foolihapon ja B12-vitamiinin kustannukset hoitajaksoa kohden ovat vähäisemmät kuin deksametasonin kustannukset.

## **Haittavaikutusten hoidon kustannukset**

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa nivolumabihoitoon kokonaiskustannuksiin. Myös ruotsalaisessa arviointiraportissa, jossa nivolumabia verrattiin dosetakseliin *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n hoidossa, todettiin haittojen hoidon kustannusten vaikuttavan lopputulokseen vain marginaalisesti (TLV 2015). Mikäli esimerkiksi 10 % potilaista saa haittavaikutuksen, jonka hoidon kustannus potilasta kohden on 1 000 euroa, tällöin vaikutus keskimääräiseen potilaskohtaiseen kokonaiskustannukseen on 100 euroa.

## Herkkyyshanalyysit

Hoidon kokonaiskustannuksiin vaikuttavat esimerkiksi hoidon kesto, potilaan paino sekä sairaaloille mahdollisesti myönnetyt alennukset nivolumabin hinnassa.

CheckMate 017 -tutkimuksessa 21 % potilaista (n = 28) sai nivolumabihoitoa vielä taudin etenemisen jälkeen. Heillä hoidon keskimääräinen kesto oli 7,9 kuukautta. CheckMate 057 -tutkimuksessa 24 % potilaista (n = 71) sai nivolumabihoitoa vielä taudin etenemisen jälkeen, ja heillä hoidon keskimääräinen kesto oli 8,0 kuukautta. Herkkyyshanalyysissä huomioitiin yhtenä skenaariona hoidon keston liukuma näiden tulosten mukaisesti (taulukko 7). (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015)

Taulukossa 7 on esitetty yksisuuntaisen herkkyyshanalyysin tulokset eri skenaarioiden mukaan, kun muutettiin potilaan painoa, hoidon kestoja tai sairaalalle mahdollisesti myönnettävää nivolumabin hinnanalennusta. Kokonaishoitoajan pidentyminen (7,9 tai 8,0 kuukauteen) on tämän herkkyyshanalyysin mukaan merkittävin lääkekustannuksia kasvattava tekijä. Suurimmat säästöt olisi mahdollista saavuttaa alentamalla nivolumabin hintaa.

**Taulukko 7.** Potilaan painon, hoidon keston ja nivolumabin hinnanalennuksen vaikutus lääkekustannuksiin. Yksisuuntaisen herkkyyshanalyysin tulokset.

	Nivolumabihoidon lääkekustannukset (€)
<b>LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC</b>	
Perusanalyysi: hoidon kesto 6,1 kk, potilaan paino 73 kg	42 921
Potilaan paino 66–100 kg (nivolumabin kerta-annos 200–300 mg)	39 019–58 529
Hoidon kesto 6,1–7,9 kk	42 921–55 936
Alennus 0–20 %	34 337–42 921
<b>EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN NSCLC</b>	
Perusanalyysi: hoidon kesto 5,8 kk, potilaan paino 73 kg	40 970
Potilaan paino 66–100 kg (nivolumabin kerta-annos 200–300 mg)	37 246–55 868
Hoidon kesto 5,8–8,0 kk	40 970–56 576
Alennus 0–20 %	32 776–40 970

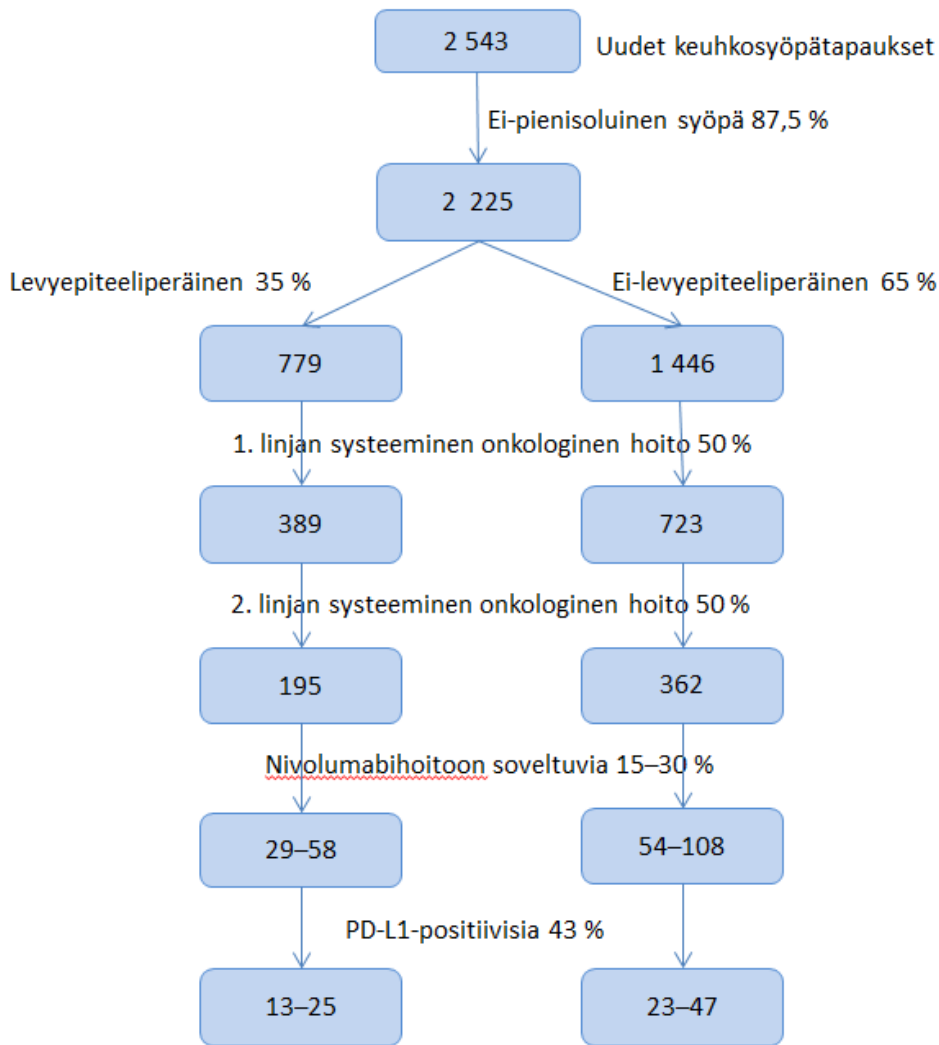
### 4.3 Mikä on nivolumabihoidon budjettivaikutus?

#### Potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan mukaan *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n toisen linjan hoitona nivolumabia voisi vuosittain saada Suomessa 20–30 potilasta ja *ei-levyepiteeliperäisen* NSCLC:n toisen linjan hoitona 30–40 potilasta. Yhteensä nivolumabihoitoon soveltuvia potilaita ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisessa hoitolinjassa olisi siis 50–70.

Fimean käsityksen mukaan myyntiluvan haltijan esittämät luvut saattavat aliarvioida potilasmäärää. Potilasmäärän arviointi on epävarmaa, koska hoidon valintaa ohjaavat erityisesti potilaan suorituskyky ja soveltuvuus immuno-onkologiseen hoitoon, eikä näitä tekijöitä tunneta tarkkaan keuhkosyöpäpotilaiden populaatiossa.

Fimean arvion mukaan nivolumabihoitoon soveltuvia potilaita on *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n toisen linjan hoidossa Suomessa vuosittain 29–58 ja *ei-levyepiteeliperäisen* NSCLC:n hoidossa vastaavasti 54–108. Mikäli hoito rajataan ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta kasvaimiin, joiden PD-L1-ilmentyminen on vähintään 1 %, potilasmäärä on tällöin 23–47. Potilasmäärää on havainnollistettu kuviossa 4, ja tarkemmat perustelut lähdeviitteineen sekä arvioidut potilasmäärät erityisvastuualueittain on esitetty liitteessä 5.



**Kuvio 4.** Fimean arvio vuosittaisesta nivolumabihoitoon soveltuvien potilaiden määrästä Suomessa.

#### Nivolumabihoiton budjettivaikutus

Fimean perusanalyysin mukaan yhden potilaan *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n nivolumabihoito kestää keskimäärin 6,1 kuukautta ja vuosittain hoidetaan 29–58 potilasta. Tällöin nivolumabihoiton vuosittaiset kustannukset ovat 1,4–2,7 miljoonaa euroa. Se on 1,3–2,7 miljoonaa euroa enemmän kuin saman potilasmäärän kustannukset dosetakselihoidossa. Nivolumabihoiton lisäkustannukset gemsitabiiniin verrattuna ovat samaa suuruusluokkaa (ks. alaluku 4.1). (Taulukko 8)

Vastaavasti yhden potilaan *ei-levyepiteeliperäisen* NSCLC:n nivolumabihoito kestää keskimäärin 5,8 kuukautta ja vuosittain hoidetaan 54–108 potilasta. Tällöin nivolumabihoiton vuosittaiset kustannukset ovat 2,4–4,9 miljoonaa euroa. Se on 2,3–4,6 miljoonaa euroa enemmän kuin saman potilasmäärän kustannukset dosetakselihoidossa ja 1,5–2,9 miljoonaa euroa enemmän kuin saman potilasmäärän kustannukset pemetreksedihoidossa. (Taulukko 8)

Levyepiteeliperäisen ja ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n nivolumabihoiton vuosittaiset kustannukset ovat siis yhteensä 3,8–7,6 miljoonaa euroa. (Taulukko 8)

Mikäli nivolumabihoito rajataan *ei-levyepiteeliperäisen* syövän osalta vain kasvaimiin, joiden PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 % (n = 23–47), tällöin nivolumabihoiton vuosittaiset kustannukset ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n osalta ovat 1,0–2,1 miljoonaa euroa ja levyepiteeliperäisen ja ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n kustannukset yhteensä 2,4–4,8 mil-



joonaa euroa (taulukko 8). Tällä hoidon rajauksella olisi siis mahdollista pienentää kokonaiskustannuksia lähes 40 %.

**Taulukko 8.** *Yhteenveto nivolumabihoidon vuosittaisista budjettivaikutuksista. Laskelmassa on huomioitu lääkekustannukset ja annostelukustannukset. Mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia ei ole huomioitu.*

	Potilasmäärä	Nivolumabihoidon kokonaiskustannukset (Milj. €)	Nivolumabihoidon lisäkustannukset dosetakseliin verrattuna (Milj. €)	Nivolumabihoidon lisäkustannukset pemetreksediin verrattuna (Milj. €)
<b>Perusanalyysi</b>				
<b>Levyepiteeliperäinen NSCLC</b>	29–58	1,4–2,7	1,3–2,7	-
<b>Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC</b>	54–108	2,4–4,9	2,3–4,6	1,5–2,9
<b>Yhteensä</b>	83–166	3,8–7,6	-	-
<b>Hoidon rajaus ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin</b>				
<b>Levyepiteeliperäinen NSCLC</b>	29–58	1,4–2,7	1,3–2,7	-
<b>Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC, vain PD-L1-positiiviset kasvaimet</b>	23–47	1,0–2,1	1,0–2,0	0,6–1,2
<b>Yhteensä</b>	52–105	2,4–4,8	-	-

#### 4.4 Pohdinta

Mikäli nivolumabihoitoa saa *levyepiteeliperäisen* NSCLC:n toisessa hoitolinjassa noin 45 potilasta vuosittain, budjettivaikutus on noin 2,0 miljoonaa euroa verrattuna dosetakselihoitoon tai gemsitabiinihoitoon. Mikäli nivolumabihoitoa saa *ei-levyepiteeliperäisen* NSCLC:n toisessa hoitolinjassa noin 80 potilasta vuosittain, budjettivaikutus on dosetakselihoitoon verrattuna noin 3,5 miljoonaa euroa ja pemetreksedihoitoon verrattuna noin 2,2 miljoonaa euroa. Jos hoito rajataan ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin, vuosittainen potilasmäärä on tällöin noin 35 ja budjettivaikutus dosetakselihoitoon verrattuna on noin 1,5 miljoonaa euroa ja pemetreksedihoitoon verrattuna noin 0,9 miljoonaa euroa.

Kustannusten arvioinnissa keskeisiä epävarmuustekijöitä ovat hoidettavien potilaiden määrä ja hoidon kesto. Lisäksi potilasmäärä voi tulevaisuudessa olla arvioitua huomattavasti suurempi, mikäli nivolumabin käyttöaihe laajenee myös ensimmäiseen hoitolinjaan ja pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Kokonaisuudessaan tämän arvioinnin perusteella levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa nivolumabin käyttö näyttää hoidollisesti järkevältä tutkimusväestöstä (CheckMate 017) vastaavilla potilailla. Ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa nivolumabin hoidollinen lisäarvo on perusteltu pääsääntöisesti vain niillä potilailla, joilla kasvain ilmentää PD-L1:a. Nivolumabin tämänhetkinen listahinta ilman alennuksia johtaa kuitenkin suuriin potilaskohtaisiin kustannuksiin suhteessa hoidollisiin hyötyihin. Nivolumabin käyttö on taloudellisesta näkökulmasta perusteltua, mikäli lääkkeen hinta saadaan hintaneuvottelujen avulla kohtuulliselle tasolle.

Nivolumabihoidon kustannusvaikuttavuutta dosetakseliin verrattuna levyepiteeliperäisen NSCLC:n toisen linjan hoidossa on arvioitu esimerkiksi Ruotsissa (TLV 2015) ja Norjassa (Statens legemiddelverk 2016). Nivolumabihoidolla saavutetun yhden laatu-painotetun lisäelinvuoden (QALY) hinnaksi arvioitiin Ruotsissa 890 136 kruunua (noin 101 000 euroa). Valtakunnallisesti kilpailutetulla hankintahinnalla hoidon katsottiin kuitenkin olevan kustannusvaikuttavaa (NT-rådet 2015). Koska kustannusvaikuttavuus on vahvasti sidoksissa hoidon keston, kesto tulisi rajata taudin etenemiseen tai muuhun yhteisesti sovittuun aikarajaan (NT-rådet 2015). Tämän aikarajan (stoppregel) määrittämiseksi tarvitaan vielä lisätietoa (NT-rådet 2015). Norjalaisessa raportissa laatu-painotetun lisäelinvuoden hintaa ei liikesalaisuuden vedoten kerrota, mutta yhteenvedossa todetaan hinnan olevan liian korkea, jotta hoitoa voisi pitää kustannusvaikuttavana (Statens legemiddelverk 2016). Norjassa onkin tehty päätös, että nivolumabi ei kuulu levyepiteeliperäisen NSCLC:n toisen linjan hoitovalikoimaan (Beslutningsforum for nye metoder 2016).

Beslutningsforum for nye metoder 8.2.2016.

<https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020160208%20-%20innkalling%20og%20saksdokumenter%20offentlig%20utgave.pdf> [siteerattu 14.4.2016]

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627-39.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.

Bristol-Myers Squibb 18.5.2016. Two-Year Overall Survival Data from Two Pivotal Opdivo® (nivolumab) Trials Demonstrate Sustained Benefit In Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <http://news.bms.com/press-release/bmy/two-year-overall-survival-data-two-pivotal-opdivo-nivolumab-trials-demonstrate-sus&=635996664992035452> [siteerattu 30.5.2016]. Tekstiviite (BMS 2016)

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, ym. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91.

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2015. Guideline. Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version (2015) based on Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons – February 2013. [https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20Direct%20and%20Indirect%20comparisons\\_Amended%20JA1%20Guideline\\_Final%20Nov%202015.pdf](https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20Direct%20and%20Indirect%20comparisons_Amended%20JA1%20Guideline_Final%20Nov%202015.pdf) [siteerattu 31.5.2016]. Tekstiviite (EUnetHTA 2015)

Garassino MC, Martelli O, Brogginini M ym. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):981-8.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV ym. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589-97.

Honings J, van Dijk JA, Verhagen AF ym. Incidence and treatment of tracheal cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):968-76.

Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J ym. PD-1- ja PDL1-vasta-aineet. Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönnoton kustannukset lähivuosina. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 4/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-61-8. [http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+4\\_2016.pdf/21e353b2-2c31-4cd1-8a1d-ae78783ec8f4](http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+4_2016.pdf/21e353b2-2c31-4cd1-8a1d-ae78783ec8f4) [siteerattu 13.4.2016]

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 3/2014. Juvenes Print – Suomen Yliopistopainao Oy, Tampere 2014. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL\\_RAPO3\\_2014\\_web.pdf?sequence=1](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1) [siteerattu 13.4.2016]

Knuuttila A. Keuhkosityöpien jaottelu. Kirjassa Kaartenaho R, Brander P, Halme M ym. Keuhkosairaudet. Diagnostiikka ja hoito. Verkkokirja, julkaistu 2013, päivitetty 1.3.2014. [http://www.oppiportti.fi/dtk/oppi/koti?p\\_artikkeli=inf04595&p\\_selaus=87065](http://www.oppiportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=inf04595&p_selaus=87065) [siteerattu 13.4.2016]

Koivunen J, Knuuttila A, Mali P. Levinneen keuhkosityövän nykyaikainen lääkehoito – mitä totunnaisten solunsalpaajien lisäksi? *Duodecim* 2016;132:555-60.

Lappi-Blanco E, Mäkinen JM, Jartti A ym. Keuhkosityöpien tarkentuva diagnostiikka. *Duodecim* 2012; 128:2225-35.

Mali P. Keuhkosityövän patologia ja molekyylibiologia. Kirjassa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.) Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 370-3.

NT-rådet 22.12.2015. NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) för behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Nivolumab%20\(Opdivo\)%20vid%20NSCLC%202015-12-22.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nivolumab%20(Opdivo)%20vid%20NSCLC%202015-12-22.pdf) [siteerattu 14.4.2016]

Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A ym. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55. Tekstiviite (Reck ym. 2014a)

Reck M, Popat S, Reinmuth N ym. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Supplement 3): iii27–iii39. Tekstiviite (Reck ym. 2014b)

Statens legemiddelverk 04.01.2016. Hurtig metodevurdering. Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungkreft av typen plateepitelkarsinom. [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport\\_%20Nivolumab%20ved%20lungkreft%20av%20typen%20plateepitelkarsinom.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport_%20Nivolumab%20ved%20lungkreft%20av%20typen%20plateepitelkarsinom.pdf) [siteerattu 14.4.2016].

Suomen Syöpärekisteri, päivitetty 5.3.2016. [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi) [siteerattu 21.4.2016]

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut i landstingen. Opdivo (nivolumab). Datum för expediering av underlag: 2015-12-17.

[http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_opdivo\\_lungcancer.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_opdivo_lungcancer.pdf) [siteerattu 12.4.2016]. Tekstiviite (TLV 2015)

Tilastokeskus, Kuntatalous 2005=100, tehtävääalueittain, päivitetty 11.2.2016.

[http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin\\_hin\\_jmhi/?tablelist=true&rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67](http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_hin_jmhi/?tablelist=true&rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67) [siteerattu 13.4.2016]

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG ym. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243-60.

U.S. Food and Drug Administration. Pembrolizumab Injection.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465650.htm> [siteerattu 19.4.2016]. Tekstiviite (FDA 2015)

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®), 3.5.2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) [siteerattu 11.5.2016]

Valmisteyhteenveto, ramusirumabi (Cycramza®), 10.3.2016.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf) [siteerattu 21.4.2016]

# LIITTEET

## LIITE 1. Meneillään olevat faasin III tutkimukset nivolumabin käytöstä keuhkosyövän hoidossa<sup>1</sup>

Tutkimus	Sairaus tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keruu päätty ensisijaisen tulomuuttujan osalta
<b>EI-PIENISOLUINEN KEUHKOSYÖPÄ (NSCLC)</b>					
NCT02041533 <b>CheckMate 026</b>	Levinneisyysaste IV tai uusiutuva PD-L1-positiivinen NSCLC, 1. linja	<ul style="list-style-type: none"> <li>nivolumabi</li> <li>kemoterapia</li> </ul>	535	PFS	11/2016
NCT02477826 <b>CheckMate 227</b>	Kemoterapia-naivi levinneisyysaste IV tai uusiutuva NSCLC (levyepiteeli- tai ei-levyepiteeliperäinen histologia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nivolumabi</li> <li>nivolumabi + ipilimumabi</li> <li>nivolumabi + platinapohjainen doublet-kemoterapia</li> <li>platinapohjainen doublet-kemoterapia</li> </ul>	1980	OS, PFS	1/2018
NCT02066636 <b>CheckMate 153</b> (faasi IIIb/IV)	Edennyt tai metastasoitunut NSCLC, tauti edennyt vähintään yhden systeemisen hoidon aikana tai jälkeen (levyepiteeli- tai ei-levyepiteeliperäinen histologia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nivolumabi</li> </ul>	1 380	vakavat haittavaikutukset	1/2023
<b>PIENISOLUINEN KEUHKOSYÖPÄ (SCLC)</b>					
NCT02481830 <b>CheckMate 331</b>	Uusiutunut SCLC, platinapohjaisen 1. linjan kemoterapian jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> <li>nivolumabi</li> <li>kemoterapia</li> </ul>	480	OS	4/2018
NCT02538666 <b>CheckMate 451</b>	Ylläpitohoito potilaille, joilla laajalle levinnyt (extensive-stage) SCLC, platinapohjaisen ensimmäisen linjan kemoterapian jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> <li>nivolumabi</li> <li>nivolumabi + ipilimumabi</li> <li>lume</li> </ul>	810	OS, PFS	4/2018
<b>LEVYEPITEELIPERÄINEN KEUHKOSYÖPÄ (SCCA)</b>					
NCT02154490 <b>Lung-MAP</b> (faasi II/III)	Uusiutuva levinneisyysasteen IV levyepiteeliperäinen keuhkosyöpä (squamous cell carcinoma, SCCA), biomarkkerikohdennettu diagnostiikka ja hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>dosetakseli</li> <li>durvalumabi</li> <li>erlotinibi</li> <li>FGFR Inhibitor AZD4547</li> <li>ipilimumabi</li> <li>nivolumabi</li> <li>palbociclib</li> <li>rilotumumabi</li> <li>taselisibi</li> <li>biomarkkerianalyysi</li> </ul>	10 000	IA-PFS, ORR, OS	4/2022

<sup>1</sup>Tutkimuksia haettiin Clinical Trials -tietokannasta 14.3.2016 hakulausekkeella [("nivolumab" OR "BMS-936558") AND "lung cancer" | Interventional Studies | Phase 3]. Kaksi tutkimusta (NCT02595944 ja NCT02613507) jätettiin taulukon ulkopuolelle, koska potilaiden rekrytointi ei niissä ole vielä alkanut.

OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival);

IA-PFS: tutkijan arvioima elossaoloaika ennen taudin etenemistä (investigator-assessed progression-free survival);

ORR: objektiivinen hoitovaste (objective response rate)

**LIITE 2.**
**Yhteenveto CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten keskeisiä tuloksista (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015).**

	Levyepiteeliperäinen NSCLC		Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC	
	CheckMate 017 -tutkimus <sup>1</sup> (2. linja)		CheckMate 057 -tutkimus <sup>2</sup> (2. tai 3. linja)	
	Nivolumabi (n = 135)	Dosetakseli (n = 137)	Nivolumabi (n = 292)	Dosetakseli (n = 290)
<b>OS-mediaani (kk)</b>	9,2	6,0	12,2	9,4
<b>HR (95 %-n LV)</b>	0,59 (0,44–0,79)		0,72 (0,60–0,88)	
<b>PFS-mediaani (kk)</b>	3,5	2,8	2,3	4,2
<b>HR (95 %-n LV)</b>	0,62 (0,47–0,81)		0,92 (0,77–1,11)	
<b>12 kk elossaolo-osuus</b>	42 %	24 %	51 %	39 %
<b>RR (95 %-n LV)</b>	0,57 (0,40–0,82)		0,76 (0,64–0,92)	
<b>24 kk elossaolo-osuus</b>	23 %	8 %	29 %	16 %
<b>RR (95 %-n LV)</b>	0,37 (0,19–0,72)		0,56 (0,40–0,78)	
<b>ORR</b>	20 %	9 %	19 %	12 %
<b>RR (95 %-n LV)</b>	0,45 (0,24–0,85)		0,63 (0,43–0,93)	
<b>Hoitovasteen keston mediaani (kk)</b>	N/A	8,4	17,2	5,6
<b>Vakavat haittavaikutukset<sup>3</sup></b>	6,9 %	55,0 %	10,5 %	53,7 %
<b>Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi</b>	3,1 %	10,1 %	4,9 %	14,9 %

<sup>1</sup>tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (interim analysis), ja 24 kuukauden elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

<sup>2</sup>Muut tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (18.3.2015), mutta OS-tulokset lisäseurannan jälkeen (2.7.2015) ja 24 kk:n elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

<sup>3</sup>Hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset, haitta-aste 3-4 (1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus).

NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosyöpä; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; OS: kokonaiselossaoloaika; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; RR: riskisuhde; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); kk: kuukautta; N/A: tieto ei satavilla, koska mediaania ei ole saavutettu

### LIITE 3. Epäsuora vertailu.

**Kirjallisuushaun tavoite:** tunnistaa ne faasin III satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, joissa dosetakselia on verrattu afatinibiin, erlotinibiin, gefitinibiin, gemsitabiiniin, kritsotinibiin, nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmähoitoon, pemetreksediin, seritinibiin tai vinorelbiiniin ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

#### Mukaanottokriteerit:

- faasin III tutkimus
- ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito
- toisen tai myöhemmän linjan hoito
- artikkeli saatavilla englanninkielisenä

#### Poissulkukriteerit:

- faasin I tai II tutkimus
- histologiaaltaan muun kuin ei-pienisoluisen syövän hoito
- ensimmäisen linjan hoito
- artikkeli ei saatavilla englanninkielisenä

Kirjallisuushaku tehtiin PubMed-tietokantaan 14.–16.3.2016. Yksi arvioija (UH) kävi läpi haun tulokset ja tunnisti epäsuorassa vertailussa huomioitavat tutkimukset. Hakusanat ja tulokset on kuvattu alla olevassa taulukossa.

Hakusanat	Osumat	Tarkempi tarkastelu	Hylätty vaiheessa 2
"erlotinib" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	22	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kawaguchi ym. 2014</li><li>• Garassino ym. 2013</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kawaguchi ym. 2014: tuloksia ei raportoitu riittävän kattavasti kasvaimen histologian mukaan</li></ul>
"pemetrexed" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	34	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sun ym. 2013</li><li>• Li ym. 2012</li><li>• Hanna ym. 2004</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sun ym. 2013: tuloksia ei raportoitu riittävän kattavasti kasvaimen histologian mukaan</li><li>• Li ym. 2012: kokonaisuolosuoloajan tuloksia ei saatavilla (objektiivinen hoitovaste ensisijainen tulosmuuttaja)</li><li>• Hanna ym. 2004: tuloksia ei raportoitu kasvaimen histologian mukaan</li></ul>
"gefitinib" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	19	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lee ym. 2010</li><li>• Kim ym. 2008</li><li>• Maruyama ym. 2008</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lee ym. 2010: tuloksia ei eritelty kasvaimen histologian mukaan</li><li>• Kim ym. 2008: kokonaisuolosuoloajan hasardisuhteita ei raportoitu</li><li>• Maruyama ym. 2008: kokonaisuolosuoloajan hasardisuhteita ei raportoitu</li></ul>
"crizotinib" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	3	-	-
"ceritinib" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	0	-	-
"afatinib" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	0	-	-
"nintedanib" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reck ym. 2014a</li><li>• Novello ym. 2015</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Novello ym. 2015: sisältää potilaiden raportoimat tulokset LUME-Lung 1-tutkimuksesta (näitä ei tarvittu)</li></ul>
"gemcitabine" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	70	<ul style="list-style-type: none"><li>• Takeda ym. 2009</li><li>• Gebbia ym. 2009</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Takeda ym. 2009: Dosetakselia verrattu gemsitabiiniin ja dosetakselin yhdistelmään, ei gemsitabiini-monoterapiaan</li><li>• Gebbia ym. 2009: sama kuin yllä (väärä vertailuhoito)</li></ul>
"vinorelbine" AND "docetaxel" AND "lung cancer" AND "randomized controlled trial"	35	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gebbia ym. 2009</li><li>• Fossella ym. 2000</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gebbia ym. 2009: väärä vertailuhoito (ks.yllä)</li><li>• Fossella ym. 2000: dosetakselia verrattu vinorelbiiniin tai ifosfamidiin, vinorelbiini-tulokset ei eriteltävissä</li></ul>

Epäsuoraan vertailuun valikoitui lopulta mukaan kaksi julkaisua kahdesta eri tutkimuksesta. TAILOR-tutkimuksessa (Garassino ym. 2013) dosetakselin vertailuhoitona oli erlotinibi ja LUME-Lung 1-tutkimuksessa (Reck ym. 2014a) nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmähoito. Näiden tutkimusten sekä CheckMate-tutkimusten populaatioita on kuvattu tarkemmin alla olevassa taulukossa.

	<b>CheckMate 017</b> (Brahmer ym. 2015) (n = 272)	<b>CheckMate 057</b> (Borghaei ym. 2015) (n = 582)	<b>LUME-Lung 1</b> (Reck ym. 2014a) (n = 1 314)	<b>TAILOR</b> (Garassino ym. 2013) (n = 219)
<b>Dosetakselin vertailuhoito</b>	nivolumabi	nivolumabi	nintedanibi + dosetakseli	erlotinibi
<b>Mediaani-ikä</b>	63	62	60 <sup>1</sup> 60 <sup>3</sup>	66 <sup>2</sup> 67 <sup>3</sup>
<b>Miehiä</b>	208 (76 %)	319 (55%)	955 (73 %)	150 (68 %)
<b>Suorituskyky</b>				
<b>ECOG 0</b>	64 (24 %)	179 (31 %)	376 (29 %)	105 (48%)
<b>ECOG 1</b>	206 (76%)	402 (69 %)	937 (71 %)	98 (45 %)
<b>ECOG 2</b>	-	-	1 (< 1 %)	16 (7 %)
<b>Tupakointi</b>				
<b>Tupakoinut ennen tai tupakoi nykyisin</b>	250 (92 %)	458 (79 %)	988 (75 %)	170 (78 %)
<b>Ei tupakoi</b>	17 (6 %)	118 (20 %)	326 (25 %)	49 (22 %)
<b>Kasvaimen histologia</b>				
<b>Levyepiteelisyöpä</b>	272 (100 %)	-	555 (42 %)	54 (25 %)
<b>Adenokarsinooma</b>	-	541 (93 %)	658 (50 %)	152 (69 %)
<b>Muu</b>	-	41 (7%)	101 (8%)	13 (6 %)
<b>Osittainen tai täydellinen vaste edeltävään hoitoon</b>	91 (33 %)	141 (24 %)	423 (32 %)	81 (37 %)

<sup>1</sup>nintedanibi-dosetakseliryhmä

<sup>2</sup>ertotinibiryhmä

<sup>3</sup>dosetakseliryhmä

**LIITE 4. Nivolumabin ja sen hoitovaihtoehtojen annostelu ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa (valmisteyhteenvedot).**

Lääke	Annostelu
Dosetakseli	75 mg/m <sup>2</sup> kolmen viikon välein.
Erlotinibi	150 mg kerran päivässä.
Gemsitabiini	1 000 mg/m <sup>2</sup> , kerran viikossa kolmen viikon ajan, jonka jälkeen yhden viikon tauko.
Nivolumabi	3 mg/kg kahden viikon välein.
Vinorelbiini	Laskimonsisäinen annostelu: 25–30 mg/m <sup>2</sup> kerran viikossa Annostelu suun kautta: 60 mg/m <sup>2</sup> kerran viikossa (ensimmäiset kolme annostelukertaa), jonka jälkeen 80 mg/m <sup>2</sup> kerran viikossa (alennettu annos, jos neutropenia).
Afatinibi	40 mg kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa enintään tasolle 50 mg x 1.
Gefitinibi	250 mg kerran päivässä.
Kritsotinibi	250 mg kaksi kertaa päivässä.
Nintedanibi	200 mg kaksi kertaa päivässä, otetaan 21 päivää kestävästä dosetakselihoitojakson päivinä 2-21 (ei samana päivänä dosetakselin kanssa eli päivänä 1).
Pemetreksedi	500 mg/m <sup>2</sup> jokaisen 21 vuorokautta kestävästä hoitosyklin ensimmäisenä päivänä.
Seritinibi	750 mg kerran päivässä.



## LIITE 5. Nivolumabihoitoon soveltuviin potilaiden määrän arviointi.

Nivolumabihoitoon soveltuviin potilaiden vuosittaista määrää levyepiteeliperäisen ja ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n toisen linjan hoidossa arvioitiin seuraavien periaatteiden mukaan:

- Suomessa todettiin vuosina 2010–2014 uusia keuhkojen tai henkitorven syöpäpauksia (ICD-10-diagnosikoodit C33-34) keskimäärin 2 543 henkilöllä vuodessa (Suomen Syöpärekisteri 2016). Henkitorven syöpien osuus on hyvin pieni, hollantilaisien ilmaantuvuuslukujen (0,142/100 000, Honings ym. 2007) pohjalta arvioituna noin 8 potilasta Suomessa vuosittain. Näin ollen laskelmassa oletettiin, että Syöpärekisterin luvut kuvastavat pääasiassa keuhkosyövän ilmaantuvuutta.
- 85–90 % keuhkosyövistä on histologiaaltaan ei-pienisoluisia (Reck ym. 2014b). Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin ei-pienisoluisen syövän osuutena 87,5 %.
- 30–40 % ei-pienisoluisista keuhkosyövistä on levyepiteeliperäisiä (Brahmer ym. 2015, Knuuttila 2014). Tämän perusteella oletettiin, että 60–70 % ei-pienisoluisista keuhkosyövistä on ei-levyepiteeliperäisiä. Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin levyepiteeliperäisen syövän osuutena 35 % ja ei-levyepiteeliperäisen syövän osuutena 65 %.
- Ainakin 45 % keuhkosyövistä on diagnosoitavilla metastaoinut siten, että tauti ei todennäköisesti ole leikkauksella poistettavissa (Suomen Syöpärekisteri 2016<sup>6</sup>). Lisäksi merkittävä osa kasvaimista (36 %) on sellaisia, joiden levinneisyys diagnosoitavilla on tuntematon tai levinneisyyden laajuudesta ei syöpärekisterissä ole tietoa. Toisaalta etäpesäkkeitä voi muodostua myös taudin myöhemmässä vaiheessa, ja vuonna 2014 keuhko- tai henkitorven syöpään kuolleiden määrä oli 82 % samana vuonna diagnosoitujen tapausten määrästä (Suomen Syöpärekisteri 2016). Kuolleiden määrää voitaneen pitää teoreettisena ylärajana ensilinjan hoitoa saavien potilaiden määrästä. Kliinisen asiantuntijan mukaan 20 % potilaista on kuitenkin niin huonokuntoisia tai muuten sytostaattihoidon soveltumattomia, ettei aktiivista ensimmäisen linjan hoitoa voida toteuttaa. Ensilinjan hoitoon tulevien potilaiden määrä laskettiin todennäköisten ala- ja ylärajojen (45 % ja 82 %) keskiarvona, josta vähennettiin oletettu aktiivihoidon soveltumattomien potilaiden osuus (20 %). Näin päädyttiin arvioon, jonka mukaan noin 50 % diagnosoitavista potilaista saa ensimmäisen linjan systeemistä onkologista hoitoa.
- Fimean oletus oli, että 50 % ensilinjan hoitoa saaneista potilaista saa myös toisen linjan hoitoa.
- Nivolumabin myyntiluvan haltija arvioi, että 15 % toisen linjan hoitoa saavista potilaista soveltuu nivolumabihoitoon. Vaikka immuno-onkologisiin hoitoihin liittyy erityispiirteitä, jotka voivat rajoittaa hoidon kohderyhmää, Fimean arvion mukaan 15 %:n osuus voi kuitenkin olla aliarvio. Koska keuhkosyöpäpotilaiden suorituskyvystä ja immuno-onkologisiin hoitoihin soveltuvuudesta ei ole tarkempaa tietoa, Fimean arvioi, että toisen linjan hoitoa saavista potilaista 15–30 % voisi soveltua nivolumabihoitoon.
- 42–44 % ei-pienisoluisista keuhkosyövistä on PD-L1-positiivisia<sup>7</sup> (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015). Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin PD-L1-positiivisten kasvainten osuutena 43 %.

Tällä menetelmällä laskettu arvio potilasmäärästä erityisvastuualueittain on esitetty taulukoissa A ja B. Ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta on esitetty arvio myös PD-L1-positiivisten kasvainten määrästä.

<sup>6</sup> Arviossa huomioitiin Suomen Syöpärekisterin levinneisyyskategoriat "metastasoitunut kauemmas tai levinnyt viereisiin kudoksiin" sekä "metastasoitunut kauemmas kuin alueellisiin imusolmukkeisiin".

<sup>7</sup> PD-L1-ilmentyminen (ekspressio) kasvaimessa on vähintään 1 %.

**Taulukko A.** Nivolumabihoitoon soveltuvien potilaiden vuosittainen määrä erityisvastuualueittain levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa.

Erityisvastuualue	Uudet Tapaukset	Ei-pienisoluisia	Levyepiteeliperäisiä	1. linjan hoitoa saa	2. linjan hoitoa saa	Nivolumabihoitoon soveltuvia
	100 %	87,5 %	35 %	50 %	50 %	15–30 %
HYKS	863	755	264	132	66	10–20
KYS	383	335	117	59	29	4–9
OYS	366	320	112	56	28	4–8
TAYS	471	412	144	72	36	5–11
TYKS	460	403	141	70	35	5–11
<b>Koko maa</b>	<b>2 543</b>	<b>2 225</b>	<b>779</b>	<b>389</b>	<b>195</b>	<b>29–58</b>

**Taulukko B.** Nivolumabihoitoon soveltuvien potilaiden vuosittainen määrä erityisvastuualueittain ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa.

Erityisvastuualue	Uudet tapaukset	Ei-pienisoluisia	Ei-levyepiteeliperäisiä	1. linjan hoitoa saa	2. linjan hoitoa saa	Nivolumabihoitoon soveltuvia	PD-L1-positiivisia
	100 %	87,5 %	65 %	50 %	50 %	15–30 %	43 %
HYKS	863	755	491	245	123	18–37	8–16
KYS	383	335	218	109	54	8–16	4–7
OYS	366	320	208	104	52	8–16	3–7
TAYS	471	412	268	134	67	10–20	4–9
TYKS	460	403	262	131	65	10–20	4–8
<b>Koko maa</b>	<b>2 543</b>	<b>2 225</b>	<b>1446</b>	<b>723</b>	<b>362</b>	<b>54–108</b>	<b>23–47</b>



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