



Hyväksytty Palkon kokouksessa 12.6.2019

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

# **Durvalumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa kemosädehoidon jälkeen**

### Yhteenveto suosituksesta:

Durvalumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton ei-pienisoluisen keuhkosityöpä edellyttäen, että kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- 1) kasvain ilmentää PD-L1-ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista,
- 2) sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen,
- 3) potilaiden kunto on hyvä (ECOG 0 tai 1),
- 4) myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat valmisteelle hinnan, joka on nykyistä tukkumyyntihintaa merkittävästi alempi ja jossa huomioidaan erityisesti hoidon vaikuttavuuteen ja turvallisuuteen liittyvä epävarmuus, ja
- 5) tietoja hoidettujen potilaiden lukumääristä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja vaikutuksista kerätään systemaattisesti ja yhdenmukaisesti.

Hoidon kesto voi myyntiluvan mukaisesti olla korkeintaan 12 kuukautta.

Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2022, jolloin edellä kuvatut hoitojen toteutukseen ja vaikutuksiin liittyvät tiedot tulee olla käytettävissä.



Hyväksytty Palkon kokouksessa 12.6.2019

## Sisällys

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

## Lyhenteet

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

## 1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean 30.1.2019 julkaisemaan arviointiraporttiin ja tiivistelmään<sup>1</sup>.

## 2. Suosituksen kohderyhmä

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

Suurin osa (noin 85-90 %) kaikista keuhkosityöistä on ei-pienisoluisia. Levinneisyysasteen III (paikallisesti levinnyt) ei-pienisoluiset keuhkosityövät muodostavat heterogeenisen potilasjoukon. Primaarikasvaimen koko ja levinneisyys alueellisiin imusolmukkeisiin vaihtelee suuresti. Valtaosa näistä potilaista ei sovellu leikkaukseen ja ainoa hoitovaihtoehto on kemoterapia. Levinneisyysasteen IV syövässä voidaan todeta kaukoetäpesäkkeitä, joiden tunnistamista PET-kuvaus (positron emission tomography) on parantanut.

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

## 3. Arvioitava menetelmä

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

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

---

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

STM038:00/2017

#### 4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

Nykykäytännössä vaihtoehto durvalumabi-hoidolle on kemosädehoidon jälkeinen seuranta. Durvalumabia tutkittaessa vertailuhoitona on käytetty lumelääkehoitoa.

#### 5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

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

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

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

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

#### 6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

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

STM038:00/2017

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

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

Fimean arviointiraportti ei sisällä kustannusvaikuttavuusanalyysiä. Ruotsin TLV:n arvion mukaan durvalumabin lisääminen kemosaädehoitoon aiheuttaa keskimäärin noin 940 000 kruunun<sup>2</sup> lisäkustannukset potilasta kohden. Mallinnuksen perusteella durvalumabi-hoidolla saavutetaan 1,6 lisäelinvuotta ja 1,1 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on noin 850 000 kruunua<sup>3</sup>/QALY (laatupainotettu elinvuosi) verrattuna parhaaseen nykykäytäntöön listahinnoin arvioituna, kun tarkasteluaikana on koko elinaika. Koska durvalumabi-hoidon pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä, kustannusvaikuttavuusanalysissä ekstrapoloidaan PACIFIC-tutkimuksen tuloksia pidemmälle aikavälille. Tämä muun muassa aiheuttaa epävarmuutta analyysin tuloksiin ja heikentää analyysin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteossa.

## 7. Johtopäätökset

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

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

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

<sup>2</sup> Noin 88 000 € (12.6.2019 kurssilla laskettuna)

<sup>3</sup> Noin 80 000 € (12.6.2019 kurssilla laskettuna)

STM038:00/2017

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

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

## 8. Yhteenveto suosituksesta

Suosituksen mukaan durvalumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton ei-pienisoluisen keuhkosityöpä edellyttäen, että kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

- 1) kasvain ilmentää PD-L1-ligandia vähintään 1 %:ssa kasvainsoluista
- 2) sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen,
- 3) potilaiden kunto on hyvä (ECOG 0 tai 1),
- 4) myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat valmistelle hinnan, joka on nykyistä tukkumyyntihintaa merkittävästi alempi ja jossa huomioidaan erityisesti hoidon vaikuttavuuteen ja turvallisuuteen liittyvä epävarmuus, ja
- 5) tietoja hoidettujen potilaiden lukumääristä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja vaikutuksista kerätään systemaattisesti ja yhdenmukaisesti.

Hoidon kesto voi myyntiluvan mukaisesti olla korkeintaan 12 kuukautta.

Hoidon asema suomalaisessa palveluvalikoimassa arvioidaan uudestaan viimeistään vuonna 2022, jolloin edellä kuvatut hoitojen toteutukseen ja vaikutuksiin liittyvät tiedot tulee olla käytettävissä.

## 9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Tällä hetkellä on käynnissä useita durvalumabi-tutkimuksia ei-pienisoluisen keuhkosityöpän hoidossa. Tulokset voivat tarkentaa durvalumabin optimaalista kohderyhmää sekä hoidon kestoa. Suosituksen mukaisen durvalumabi-hoidon kohdentamisen varmistaminen ja vaikutusten arvioiminen edellyttää tietoja hoidettujen potilaiden lukumääristä ja ominaispiirteistä, hoitojen toteutumisesta, kestosta ja lopputuloksista.

STM038:00/2017

## Liite 1. Suosituksen valmistelu

### Suosituksen valmisteluun osallistuneet Palkon lääkejaostossa

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, professori, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Risto Huupponen, professori emeritus, Turun yliopisto

Heikki Lukkarinen, dosentti, toimialajohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Marja Blom, professori, Helsingin yliopisto

Piia Rannanheimo, proviisori, lääketaloustieteilijä, Fimea

Vesa Kataja, dosentti, johtajaylilääkäri, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

Asko Järvinen, dosentti, ylilääkäri Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Anna-Kaisa Parkkila, dosentti, arviointiylilääkäri, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Sirkku Jyrkkiö, dosentti, toimialajohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (5.2.2019 alkaen)

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet pääsihteeri dosentti Ilona Autti-Rämö, erityisasiantuntija Reima Palonen, ja oa. sihteeri LT Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

### Suosituksen valmistelun vaiheet

Tammikuu 2019 Fimean arviointiraportin julkaisu

Helmikuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

18.2.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen

13.3.2019 Palkon kokous hyväksyi suositusluonnoksen julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa-palvelussa



STM038:00/2017

27.3.-15.4.2019 Luonnos kommentoitavana otakantaa-palvelussa

23.4.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen ilman muutoksia

14.5.2019 Palkon neuvosto edellytti suosituksen muokkausta

29.5.2019 Lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen muutokset

12.6.2019 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen