

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 7/2017

ATETSOLITSUMABI EI- PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖ- VÄN TOISEN LINJAN HOIDOS- SA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

 fimea

ATETSOLITSUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN TOISEN LINJAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2017

Julkaisuajankohta joulukuu 2017

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2017

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA

Puh. vaihde: 029 522 3341

www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-79-3

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri

tutkijalääkäri

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Jari Heiskanen

TtM, lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri

Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

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

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
LYHENTEET	7
1 JOHDANTO	8
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	9
2.1 Atetsolitsumabi ja sen käyttöaiheet	9
2.2 Vertailuhoidot	9
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11
3.1 Atetsolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	11
3.2 Meneillään olevat tutkimukset	12
3.3 Atetsolitsumabi-hoidon vaikutus hoidon loputuloksiin	13
3.4 Alaryhmäanalyysit	14
3.5 Epäsuora vertailu	15
3.6 Turvallisuus	20
3.7 Pohdinta	22
4 KUSTANNUKSET	23
4.1 Atetsolitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset	23
4.2 Atetsolitsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset	24
4.3 Atetsolitsumabi-hoidon budjettivaikutus	25
4.4 Pohdinta	26
LÄHTEET	28
LIITTEET	30
Liite 1: Meneillään olevat tutkimukset atetsolitsumabista keuhkosityövän hoidossa	30
Liite 2: OAK-, CheckMate 017-, CheckMate 057- ja KEYNOTE-010-tutkimusten tutkimuspopulaatiot	32
Liite 3: OAK-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat tulokset kasvaimen histologian ja PD-L1-ilmentymisen mukaan	33
Liite 4: Kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavien alaryhmäanalyysien tulokset OAK- tutkimuksessa	34
Liite 5: Haittavaikutusten ilmaantuvuus atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabi-tutkimuksissa	35
Liite 6: Hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arviointi	36

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Heiskanen J, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2017. 38 s. ISBN 978-952-5624-79-3.

Atetsolitsumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke, jota voidaan käyttää muun muassa ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Tämän arvioinnin tavoitteena oli verrata atetsolitsumabin vaikutuksia ja kustannuksia kyseisessä käyttöaiheessa kahteen PD-1-estäjään, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin. Näitä kolmea lääkeainetta ei ole suoraan verrattu keskenään satunnaistetuissa tutkimuksissa, mutta epäsuora vertailu oli mahdollista, koska kaikkia on verrattu erikseen dosetakseli-hoitoon.

OAK-tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan mediaani oli atetsolitsumabi-ryhmän potilailla 4,2 kuukautta pidempi kuin dosetakseli-ryhmän potilailla (13,8 kk vs. 9,6 kk; hasardisuhde 0,73; 95 %:n LV 0,62–0,87). Eloissaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) tai objektiivisen hoitovasteen (ORR) saavuttamisessa ei ollut eroa atetsolitsumabi- ja dosetakseli-ryhmien välillä. Objektiivisen hoitovasteen saavutti 14 % atetsolitsumabi- ja 13 % dosetakseli-ryhmän potilaista. Hoitovasteen keston mediaani niillä potilailla, jotka saavuttivat vasteen, oli kuitenkin atetsolitsumabi-ryhmässä 10,1 kuukautta pidempi kuin dosetakseli-ryhmässä (16,3 kk vs. 6,2 kk; hasardisuhde 0,34; 95 %:n LV 0,21–0,55).

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaavat siihen, että atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on dosetakseliä suotuisampi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin havaittavissa trendiä siitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi näkyy myös nivolumabilla.

Bucherin menetelmällä toteutetussa epäsuorassa vertailussa ei todettu eroa atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positiivisen (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi vertailun tuloksia voidaan pitää vain suuntaa antavina. Näiden kolmen lääkeaineen turvallisuusprofiilit ovat suotuisat dosetakseliin verrattuna.

Hoidon kustannuksissa ei ole juurikaan eroja vertailtavien lääkeaineiden kesken. Mikäli hoito kestää 8 kuukautta, yhden potilaan lääke- ja annostelukustannukset tukkuhinnoin ovat atetsolitsumabi-hoidossa noin 64 000 euroa, nivolumabi-hoidossa noin 62 000 euroa ja pembrolitsumabi-hoidossa noin 66 000 euroa. Mikäli hoitoa saavia potilaita on Suomessa vuosittain noin 120, vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 7,8 miljoonaa euroa. Kustannukset jakautuvat markkinoilla olevien PD-1- ja PD-L1-estäjien kesken. Mikäli keskimääräinen hoitoaika on yhden kuukauden arvoitua 8 kuukautta pidempi tai lyhyempi, kustannukset ovat vastaavasti noin miljoona euroa suuremmat tai pienemmät.

Siltä osin kuin atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vertailu on epäsuorasti mahdollista, niiden vaikutuksissa tai kustannuksissa ei ole merkittäviä eroja. Näin ollen hoidon valinta voisi käytännössä perustua edullisimmin saatavilla olevaan vaihtoehtoon, huomioiden mahdolliset hinnanalennukset ja käyttöaiheen mukaiset rajaukset. Lisäksi hoitovaihtoehdon valintaan voivat vaikuttaa hoidon toteuttamiseen liittyvät tekijät kuten pembrolitsumabi-hoidon edellyttämä kasvaimen PD-L1-pitoisuuden määrittely, lääkkeen annostelufrekvenssi tai potilaan painon vaikutus annosteluun.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja 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, Heiskanen J, Kiviniemi V. Atezolizumab vid andra linjens behandling av icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2017. 38 s. ISBN 978-952-5624-79-3.

Atezolizumab är ett cancerläkemedel i gruppen PD-L1-antikroppar och kan användas bland annat för andra linjens behandling av icke-småcellig lungcancer. Syftet med denna utvärdering var att jämföra effekterna av och kostnaderna för atezolizumab vid den ifrågasatta indikationen med två PD-1-antikroppar, nivolumab och pembrolizumab. Dessa tre läkemedel har inte jämförts direkt med varandra i randomiserade studier, men en indirekt jämförelse var möjlig eftersom alla har jämförts separat med docetaxelbehandling.

I OAK-prövningen var medianen för den totalöverlevnaden (OS) för patienter i atezolizumabgruppen 4,2 månader längre än för patienter i docetaxelgruppen (13,8 mån. vs. 9,6 mån.; hasardkvot 0,73; 95 % konfidensintervall (KI) 0,62–0,87). Det fanns ingen skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) eller objektivt behandlingssvar (ORR) mellan atezolizumabgruppen och docetaxelgruppen. Ett objektivt behandlingssvar uppnåddes av 14 % av patienterna i atezolizumabgruppen och 13 % av patienterna i docetaxelgruppen. Medianen för behandlingssvarets längd hos de patienter som uppnådde svar var dock 10,1 månader längre i atezolizumabgruppen än i docetaxelgruppen (16,3 mån. vs. 6,2 mån.; hasardkvot 0,34; 95 % KI 0,21–0,55).

Resultaten av analyserna av undergrupperna tyder på att atezolizumab har gynnsammare effekt på den totalöverlevnaden än docetaxel oberoende av tumörens histologi (skivepiteltyp vs. icke-skivepiteltyp) och nivån av PD-L1-uttryck. Baserat på analyser av undergrupperna finns det dock en observerbar trend för en eventuellt större effekt särskilt vid behandling av tumörer av icke-skivepiteltyp när tumörens nivå av PD-L1-uttryck är hög. En trend i samma riktning ses även med nivolumab.

Vid en indirekt jämförelse med Buchers metod konstaterades ingen skillnad i effekterna av atezolizumab, nivolumab och pembrolizumab den totalöverlevnaden vid andra linjens behandling av PD-L1-positiv (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 eller IC1/2/3) icke-småcellig lungcancer. Med en indirekt jämförelse finns det dock osäkerhetsfaktorer som innebär att resultaten av jämförelsen endast kan anses vara riktgivande. Dessa tre läkemedel har gynnsamma säkerhetsprofiler jämfört med docetaxel.

Skillnaderna i behandlingarkostnader mellan de tre jämförda läkemedlen är obetydliga. Om behandlingen varar 8 månader uppgår partipriset för läkemedels- och administreringskostnaderna för en patient vid atezolizumabbehandling till cirka 64 000 euro, nivolumabbehandling till cirka 62 000 euro och pembrolizumabbehandling till cirka 66 000 euro. Om cirka 120 patienterna får behandling årligen i Finland uppgår de årliga läkemedels- och administreringskostnaderna till totalt 7,8 miljoner euro. Kostnaderna fördelas mellan PD-1- och PD-L1-antikropparna som finns på marknaden. Om den genomsnittliga behandlingstiden är en månad längre eller kortare än den uppskattade tiden 8 månader är motsvarande kostnader cirka en miljon euro större eller mindre.

Till den del som atezolizumab, nivolumab och pembrolizumab indirekt kan jämföras finns det inga påtagliga skillnader i effekter eller kostnader. Därmed kan valet av behandling i praktiken baseras på det alternativ som kan fås mest förmånligt, med hänsyn till eventuella pris-sänkningar och indikationsrelaterade begränsningar. Dessutom kan valet av behandlingsalternativ påverkas av faktorer som gäller genomförandet av behandlingen, som till exempel bedömning av PD-L1-uttrycket i tumören som krävs för pembrolizumabbehandling, läkemedlets administreringsfrekvens eller effekten av patientens vikt på administreringen.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. 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, Heiskanen J, Kiviniemi V. Atezolizumab in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 7/2017. 38 p. ISBN 978-952-5624-79-3.

Atezolizumab is a PD-L1 inhibitor that can be used, for example, in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The purpose of this assessment was to compare the costs and effects of atezolizumab for this indication with those of two PD-1 inhibitors, nivolumab and pembrolizumab. These three treatments were not directly compared with one another in randomised studies, but indirect comparison was possible, because all of them have been separately compared with docetaxel treatment.

In the OAK study, the median overall survival was 4.2 months longer in patients in the atezolizumab group than in patients in the docetaxel group (13.8 months vs. 9.6 months; hazard ratio 0.73; 95% CI 0.62–0.87). There were no differences in the progression-free survival (PFS) or objective response rate (ORR) between the atezolizumab and docetaxel groups. An objective response rate was 14% in the atezolizumab group and 13% in the docetaxel group. However, the median duration of the response was 10.1 months longer in the atezolizumab group than in the docetaxel group (16.3 months vs. 6.2 months; hazard ratio 0.34; 95% CI 0.21–0.55).

The results of the subgroup analyses suggest that the effect of atezolizumab on overall survival is more beneficial than that of docetaxel irrespective of the tumour's histology (squamous or non-squamous) and PD-L1 expression level. However, based on the subgroup analyses, a trend is discernible suggesting that the effect may be greater in the treatment of non-squamous tumours in particular when the PD-L1 expression level is high. A similar trend is also evident with nivolumab.

In the indirect comparison carried out using the Bucher's method, no difference was found in the effects of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab on overall survival in the second-line treatment of PD-L1 positive (TPS \geq 1%, TC1/2/3 or IC1/2/3) non-small-cell lung cancer. However, indirect comparison involves uncertainty factors due to which the results of the comparison are only approximations. The safety profiles of these three medicinal substances are favourable compared to docetaxel.

Costs of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab treatments are similar. If the duration of treatment is 8 months, the medicine and administration costs for one patient, calculated at wholesale prices, are approximately EUR 64,000 in atezolizumab treatment, approximately EUR 62,000 in nivolumab treatment, and approximately EUR 66,000 in pembrolizumab treatment. If the number of patients receiving treatment is approximately 120 patients a year, the total annual medicine and administration costs in Finland are approximately EUR 7.8 million. The costs are divided between the PD-1 and PD-L1 inhibitors available on the market. If the average treatment duration is one month longer or shorter than the estimated 8 months, the costs will be approximately one million euros higher or lower, respectively.

Insofar as comparison between atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab is indirectly possible, there are no significant differences in their effects or costs. Consequently, the choice of treatment could, in practice, be based on the most affordable option available, taking into account potential price reductions and limitations according to the therapeutic indication. Additionally, the choice of the treatment could also be affected by other factors such as the dosing frequency of the medicine and the effect of the patient's weight on dosing. Furthermore, pembrolizumab is indicated only for PD-L1 positive tumours.

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

LYHENTEET

ALK	Anaplastinen lymfoomakinaasi (anaplastic lymphoma kinase)
ECOG	Suorituskykyä/toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group). 6-portaisella asteikolla 0 tarkoittaa normaalia suorituskykyä/toimintakykyä ja 5 tarkoittaa kuolemaa.
EGFR	Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoiva mutaatio (epidermal growth factor receptor)
IC	Kasvaimen infiltoiva immuunisolu (tumour-infiltrating immune cell). Atetsolitsumabi-tutkimuksissa PD-L1-ilmentymistä on mitattu kasvaimen infiltoivista immuunisoluista, ja ilmentymisen taso on ilmoitettu 4-portaisella asteikolla (IC0, IC1/2/3, IC2/3, IC3)
ITT-populaatio	hoitoaieanalyysin mukainen populaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
NSCLC	Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (non-small-cell lung cancer)
ORR	Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PD-1	T-solun pinnalla oleva PD-1-reseptori (programmed death protein 1)
PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten esimerkiksi kasvaimen infiltoivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death ligand 1)
RCT	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (randomised controlled trial)
SAE	Vakava haittavaikutus (serious adverse event)
TC	Kasvainsolu (tumour cell). Atetsolitsumabi-tutkimuksissa PD-L1-ilmentymistä on mitattu kasvainsoluista, ja ilmentymisen taso on ilmoitettu 4-portaisella asteikolla (TC0, TC1/2/3, TC2/3, TC3)
TPS	Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso (tumour proportion score). Esimerkiksi TPS \geq 50 % tarkoittaa, että vähintään puolet kasvainsoluista ilmentävät PD-1-ligandia.

1 JOHDANTO

Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 keuhkojen tai henkitorven syöpä (ICD-10-diagnoosikoodit C33–C34) todettiin 2 626 henkilöllä, ja näihin sairauksiin liittyviä kuolemia oli 2 235. Ikävakioitu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %. (Suomen syöpärekisteri 2017).

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) (Novello ym. 2016).

Atetsolitsumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva lääkeaine, joka sai syyskuussa 2017 myyntiluvan ei-pienisoluisen keuhkosyövän ja uroteelisyövän hoitoon. Tämän arvioinnin tarkoituksena on arvioida atetsolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa, käyttöaiheen mukaisesti. Vaikutuksia ja kustannuksia pyritään mahdollisuuksien mukaan vertaamaan kahteen PD-1-estäjään, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin *taulukossa 1*.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä tai metastasoinutta ei-pienisoluisia keuhkosyöpää. Lisäksi edellytyksenä on, että potilaat ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoidoa ja että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet tällaisiin kasvaimiin kohdennettua hoitoa. Alaryhmät: – kasvaimen histologia (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen syöpä) – kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso (TC- tai IC-luokitus)
Arvioitava lääkehoito	Atetsolitsumabi
Vertailuhoito	– Nivolumabi – Pembrolitsumabi (kasvaimet, joissa TPS \geq 1 %)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaolo-osuudet (survival rates) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen hoitovaste (ORR) Elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset

EGFR: Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoiva mutaatio; **ALK:** anaplastinen lymfoomakinaasi; **TPS:** Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso (tumour proportion score)

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Atetsolitsumabi ja sen käyttöaiheet

Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka lisää T-solujen aktiivisuutta ja immuunijärjestelmän toimintaa syöpäsoluja vastaan. Atetsolitsumabi sitoutuu kasvainsolujen ja/tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen ilmentämään PD-L1:een¹. Tämä estää vuorovaikutuksen PD-1²- ja B7.1³-reseptorien kanssa. Atetsolitsumabi on niin sanottu PD-L1-estäjä, joka estää PD-1/PD-L1-välitteisen ja B7.1/PD-L1-välitteisen vuorovaikutuksen, mutta ei PD-1/PD-L2-välitteistä vuorovaikutusta. (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi, EPAR-atetsolitsumabi 2017)

Euroopan komissio myönsi atetsolitsumabille myyntiluvan syyskuussa 2017 seuraaviin käyttöaiheisiin (valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi):

- monoterapiana paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon tai jos sisplatiiniin ei katsota soveltuvan potilaalle
- monoterapiana paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos kasvaimessa on EGFR-geenin aktivoiva mutaatio tai ALK-positiivinen mutaatio, potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettua hoitoa ennen atetsolitsumabi-hoidon antamista.

Valmisteyhteenvedon mukaan suositeltu atetsolitsumabi-annos on 1 200 mg, ja se annostellaan laskimonsisäisesti kolmen viikon välein. Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes hoidosta ei ole enää kliinistä hyötyä tai kunnes ilmaantuu sietämättömiä haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa.

2.2 Vertailuhoidot

Atetsolitsumabin pääasiallisiksi vertailuhoidoiksi tässä arvioinnissa valikoituivat nivolumabi ja pembrolitsumabi. Ne ovat PD-1-estäjiä, jotka vaikuttavat samaan signaalintireittiin kuin atetsolitsumabi. Ne sitoutuvat kuitenkin PD-1-reseptoriin, kun taas atetsolitsumabi sitoutuu reseptorin ligandiin (PD-L1). Nivolumabi ja pembrolitsumabi estävät PD-1:n sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin, mutta atetsolitsumabi estää vain PD-1/PD-L1-välitteisen (ja B7.1/PD-L1-välitteisen) vuorovaikutuksen.

Pembrolitsumabin käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa poikkeaa atetsolitsumabin vastaavasta käyttöaiheesta siten, että pembrolitsumabilla hoidettavan kasvaimen tulee ilmentää PD-L1-ligandia (TPS \geq 1 %). Nivolumabin käyttöaihe vastaa muilta osin atetsolitsumabin käyttöaihetta, mutta nivolumabi-hoidon edellytyksenä ei ole aiempi täsmähoito EGFR- tai ALK-positiivisille kasvaimille. Atetsolitsumabin ja nivolumabin käyttöaihetta ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa ei ole rajattu kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan. (Valmisteyhteenvedot atetsolitsumabi, nivolumabi, pembrolitsumabi)

Käypä hoito-suosituksen (2017) mukaan levinneisyysasteen IV ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoitoon on useita muitakin hoitovaihtoehtoja. Monet näistä vaihtoehtoista ovat sellaisia, että niiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus. Tässä arvioinnissa mielenkiinto kohdistuu kuitenkin nivolumabiin ja pembrolitsumabiin, joiden vaikutusmekanismi ja käyttöaiheet eroavat atetsolitsumabista vain vähän. Myös näiden hoitovaihtoehtojen kustannukset ovat keskenään samaa suuruusluokkaa, ja siten ne voivat olla kliinisessä päätöksentekotilanteessa aidosti keskenään kilpailevia hoitovaihtoehtoja.

¹ PD-L1: programmed death-ligand 1

² PD-1: programmed death protein 1

³ B7.1-reseptori tunnetaan myös nimellä CD80-reseptori

Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden osalta atetsolitsumabia verrataan tässä arvioinnissa myös dosetakseliin. Dosetakseli on yksi käypä hoito -suosituksen (2017) mukaisista toisen linjan hoitovaihtoehtoista ja sitä voidaan käyttää sekä levyepiteeliperäisten että ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoitoon. Dosetakseli on ollut atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vertailuhoitona keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa, mikä myös mahdollistaa näiden kolmen biologisen lääkkeen välisen epäsuoran vertailun.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Atetsolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun tavoitteena oli tunnistaa faasin II ja III satunnaistetut tutkimukset, jotka käsittelevät atetsolitsumabi-hoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisessa tai myöhemmässä hoitolinjassa arvioitavan käyttöaiheen mukaisesti (taulukko 1). PubMed-haussa⁴ tunnistettiin 75 hakutulosta, joista 71 karsiutui pois otsikon perusteella. Abstraktin perusteella karsiutui pois 2 tutkimusta: 1) faasin II kohorttitutkimus BIRCH (Peters ym. 2017), koska tutkimuspopulaatiossa oli vain PD-L1-positiivisia kasvaimia (PD-L1-ilmentymisen taso $\geq 5\%$ eli TC2/3 tai IC2/3) ja tutkimus käsitteli sekä ensimmäistä että toista hoitolinjaa, ja 2) faasin III IMpower010-tutkimus (Vallieres ym. 2016), johon liittyvä hakutulos oli pelkkä abstrakti, eikä tämän meneillään olevan tutkimuksen tuloksia ole vielä julkaistu.

Jäljelle jäi 2 hakutulosta kahdesta eri tutkimuksesta, OAK (Rittmeyer ym. 2017) ja POPLAR (Fehrenbacher ym. 2016). Näitä tutkimuksia kuvataan tarkemmin alaluvuissa 3.1.1 ja 3.1.2. Myös Scopus-tietokantaan tehtiin täydentävä haku⁵, jossa tunnistettiin samat OAK- ja POPLAR-tutkimukset, mutta esiin ei enää noussut uusia hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia.

3.1.1 OAK-tutkimus

OAK (NCT02008227, Rittmeyer ym. 2017) on satunnaistettu sokkouttamaton faasin III tutkimus. Potilaat olivat saaneet 1–2 aiempaa hoitoa levinneisyysasteen IIIB–IV ei-pienisoluisen keuhkosityöpään, ja ainakin yhden näistä hoidoista tuli olla platinapohjainen yhdistelmähoito. Mikäli kasvaimessa oli EGFR- tai ALK-positiivinen mutaatio, edellytettiin aiempaa tyrosiinikinaasi-inhibiittorihoitoa. Oireettomat ja aiemmin hoidetut supratentoriaaliset keskushermoston etäpesäkkeet sallittiin, mutta poissulkukriteerinä oli muun muassa autoimmuunisairaus sekä aiempi dosetakseli-, DC137-agonisti- tai anti-CTLA-hoito. Myöskään aiempia PD-L1- tai PD-1-polkuun kohdentuneita hoitoja ei sallittu.

Mukana oli histologialtaan sekä levyepiteeliperäisiä että ei-levyepiteeliperäisiä kasvaimia. Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen tasoa arvioitiin tuoreinäytteistä tai arkistoiduista näytteistä VENTANA SP 142 -analyysin mukaisesti (taulukko 2). PD-L1-ilmentymistä mitattiin sekä kasvainsoluista (tumour cell, TC) että kasvaimen infiltroivista immuunisoluista (tumour-infiltrating immune cell, IC). Alaryhmäanalyysejä varten kasvaimet luokiteltiin PD-L1-ilmentymisen mukaan neljään ryhmään: a) TC3 tai IC 3, b) TC2/3 tai IC2/3, c) TC1/2/3 tai IC1/2/3 ja d) TC0 ja IC0. Alaryhmäanalyysejä käsitellään tarkemmin alaluvussa 3.4.

Taulukko 2. PD-L1-luokittelun kriteerit OAK-tutkimuksessa (Fehrenbacher ym. 2016, Rittmeyer ym. 2017 appendix)

Kasvainsolujen PD-L1-luokittelu		Kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1-luokittelu	
TC-luokitus	PD-L1:a ilmentävien solujen osuus	IC-luokitus	PD-L1:a ilmentävien solujen osuus
TC3	$\geq 50\%$	IC3	$\geq 10\%$
TC2	$\geq 5\%$ ja $< 50\%$	IC2	$\geq 5\%$ ja $< 10\%$
TC1	$\geq 1\%$ ja $< 5\%$	IC1	$\geq 1\%$ ja $< 5\%$
TC0	$< 1\%$	IC0	$< 1\%$

TC: kasvainsolu (tumour cell); IC: kasvaimen infiltroiva immuunisolu (tumour-infiltrating immune cell); PD-L1: programmed-death ligand 1.

TC-luokitus kuvastaa kasvainsolujen prosenttiosuutta. IC-luokitus kuvastaa prosenttiosuutta kasvaimen pinta-alasta.

Tutkimuspopulaation ominaisuuksia on kuvattu liitteessä 2. Potilaat satunnaistettiin saamaan atetsolitsumabia laskimonsisäisesti 1 200 mg kolmen viikon välein (n = 425) tai dose-takselia laskimonsisäisesti 75 mg/m² kolmen viikon välein (n = 425). Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Atetsolitsumabi-

⁴ PubMed-haku 28.9.2017: atezolizumab[Title/Abstract] AND ("lung cancer"[Title/Abstract] OR nsclc[Title/Abstract])

⁵ Scopus-haku 28.9.17: (TITLE-ABS-KEY (atezolizumab) AND TITLE-ABS-KEY ("lung cancer" OR nsclc)) AND DOCTYPE (ar)

hoitoa voitiin jatkaa myös taudin etenemisen jälkeen, mikäli tutkijan mielestä potilas kliinisesti hyötyi hoidosta.

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli ryhmien välinen kokonaiselossaoloaika hoitoaie-analyysin mukaisessa (ITT) populaatiossa sekä niiden potilaiden joukossa, joilla kasvainso-lujen tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1-pitoisuus oli vähintään 1 % (TC1/2/3 tai IC 1/2/3). Tämä arviointi perustuu lääkkeen vaikuttavuuden osalta 850 potilaan tuloksiin OAK-tutkimuksen ensisijaisesta analyysistä (primary efficacy analysis population). Myö-hemmin tutkimukseen on otettu mukaan lisää potilaita, yhteensä 1 225, jotta tuloksia voitai-siin analysoida myös korkean PD-L1-pitoisuuden omaavilla kasvaimilla (TC3, IC3). Turvalli-suuden osalta raportoidaan niiden 1 187 potilaan tulokset, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä.

Tämä arviointi perustuu OAK-tutkimuksen ensimmäisen välianalyysin (7.7.2016) tuloksiin, ellei toisin mainita. Kyseiseen ajankohtaan mennessä hoidon keston mediaani oli atetsolitsumabi-ryhmän potilailla 3,4 kuukautta (vaihteluväli 0–26 kk) ja dosetakseli-ryhmän potilailla 2,1 kuukautta (0–23). Atetsolitsumabia saaneista potilaista 40 %:lla hoito jatkui taudin ete-nemisen jälkeen, ja hoidon mediaanikesto taudin etenemisestä laskettuna oli 3 sykliä (vaih-teluväli 1–34 sykliä). (Rittmeyer ym. 2017)

Tutkimushoidon (study treatment) keskeyttämisen jälkeen atetsolitsumabi-ryhmän potilaista 48 % (n = 206) ja dosetakseli-ryhmän potilaista 45 % (n = 192) on saanut jatkohoidona vä-hintään yhtä lääkehoitoa. Atetsolitsumabi-ryhmän potilaat saivat jatkohoidona yleensä kemo-terapiaa (n = 176), useimmiten dosetakselia (n = 110), tai täsmähoitoa (targeted therapy, n = 63). Dosetakseli-ryhmän potilaat saivat jatkohoidona tavallisimmin kemoterapiaa (n = 131), immunoterapiaa (n = 73, joista 58 potilasta sai nivolumabia) tai täsmähoitoa (n = 66). (Rittmeyer ym. 2017)

3.1.2 POPLAR-tutkimus

POPLAR (NCT01903993, Fehrenbacher ym. 2016) on satunnaistettu sokkouttamaton faasin II tutkimus, jossa oli mukana 287 aikuispotilasta. He olivat saaneet edenneeseen ei-pienisoluisen keuhkosityöpään 1–2 aiempaa hoitoa. Potilaiden suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1) ja 59 % potilaista oli miehiä. Kasvaimista 66 % oli histologialtaan ei-levyepiteeliperäisiä ja 34 % levyepiteeliperäisiä.

Potilaat satunnaistettiin saamaan atetsolitsumabia 1 200 mg (n = 144) tai dosetakselia 75 mg/m² (n = 143). Molempia annosteltiin laskimonsisäisesti 21 päivän välein. Atetsolitsu-mabi-hoitoa jatkettiin niin kauan kuin potilaat tutkijan arvion mukaan hyötyivät hoidosta eikä sietämättömiä haittavaikutuksia ilmennyt. Hoitoa jatkettiin myös kuvantaen, biopsialla ja klii-nisesti varmistetun taudin etenemisen jälkeen, ellei taudin etenemiseen liittynyt oireiden pa-henemista (symptomatic deterioration). Dosetakseli-hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Ryhmänvaihtoa (crossover) dosetakseli-ryhmästä atetsolitsumabi-ryhmään ei sallittu. POPLAR-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (aika satunnaistamisesta kuolemaan).

Tämä arviointi perustuu pääasiassa faasin III OAK-tutkimukseen, ja POPLAR-tutkimuksen tuloksia hyödynnetään vain soveltuvin osin, täydentävänä tietona.

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaussa tunnistettiin Clinical Trials tietokannasta 13 meneillään olevaa faasin II tai III RCT-tutkimusta, joissa tutkitaan atetsolitsumabin vaikutuksia keuhkosityövän hoidossa (*lii-te 1*). Näistä suurin osa (n = 8) liittyy atetsolitsumabi-hoitoon ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona, joko monoterapiana tai yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Monelle tutkimusasetelmalle näyttäisi olevan tyypillistä, että ensin atetsolitsumabia annetaan induktiohoitona yhdessä muiden valmisteiden kanssa ja sen jälkeen atetsolitsumabi-hoito jatkuu monoterapiana. (*Liite 1*)

Meneillään olevista tutkimuksista 2 käsittelee ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa toisessa tai myöhemmässä hoitolinjassa, ja 3 tutkimusta liittyy pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon (*liite 1*). Keuhkosityövän lisäksi atetsolitsumabin vaikutuksia tutkitaan myös monien muiden sairauksien hoidossa. Näitä tutkimuksia Fimea on kartoittanut jo aiemmin (Härkönen ym. 2016a).

3.3 Atetsolitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

OAK-tutkimuksen keskeiset tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (7.7.2016) on koottu *taulukko* 3. Tuloksia kuvataan tarkemmin alaluvuissa 3.3.1–3.3.4.

Taulukko 3. OAK-tutkimuksen ensimmäisen välianalyysin (7.7.2016) keskeiset tulokset (EPAR-atetsolitsumabi 2017, Rittmeyer ym. 2017).

	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)	HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani, ITT-populaatio kk (95 %:n LV)	13,8 (11,8–15,7)	9,6 (8,6–11,2)	HR 0,73 (0,62–0,87)
OS-mediaani, PD-L1-positiiviset kasvaimet (TC1/2/3 tai IC1/2/3), kk (95 %:n LV)	n = 241 15,7 (12,6–18,0)	n = 222 10,3 (8,8–12,0)	HR 0,74 (0,58–0,93)
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	2,8 (2,6–3,0)	4,0 (3,3–4,2)	HR 0,95 (0,82–1,10)
12 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	218 (55 %)	151 (41 %)	RR 1,44 (1,23–1,69)
18 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	157 (40 %)	98 (27 %)	RR 1,60 (1,29–1,98)
Objektiivinen hoitovaste, n (%)	58 (14 %)	57 (13 %)	RR 1,02 (0,72–1,43)
Hoitovasteen kesto**, mediaani, kk (95 %:n LV)	16,3 (10,0–NE)	6,2 (4,9–7,6)	HR 0,34 (0,21–0,55)

*Elossaolo-osuudet perustuvat Kaplan-Meierin estimaatteihin (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi).

**Hoitovasteen kesto mitattiin niiltä potilailta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (atetsolitsumabi-ryhmässä 58 ja dosetakseli-ryhmässä 57 potilasta). Hoitovasteen kestolla tarkoitettiin aikaa hoitovasteen saavuttamisesta kuolemaan tai taudin etenemiseen.

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; LV: luottamusväli; NE: tieto ei ole käytettävissä tai tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dose-takselin vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dose-takselin vaikutusta suotuisampi). RR:t on laskettu Fimean toimesta.

3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

OAK-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttaja oli ryhmien välinen kokonaiselossaoloaika hoitoaieanalyysin mukaisessa (ITT) populaatiossa sekä niiden potilaiden joukossa, joilla kasvainsolujen tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1-pitoisuus oli vähintään 1 % (TC1/2/3 tai IC 1/2/3).

Hoitoaieanalyysin mukainen populaatio (ITT-populaatio, n = 850): Ensimmäiseen välianalyysiin (7.7.2016) mennessä seuranta-ajan mediaani oli 21 kuukautta. Tällöin atetsolitsumabi-ryhmän potilaista 64 % ja dosetakseli-ryhmän potilaista 70 % oli kuollut. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli atetsolitsumabi-ryhmän potilailla 4,2 kuukautta pidempi kuin dose-takseli-ryhmän potilailla (13,8 kk vs. 9,6 kk; hasardisuhde 0,73; 95 %:n LV 0,62–0,87). (*Taulukko 3*)

12 kuukauden kohdalla atetsolitsumabi-ryhmän potilaista oli elossa 55 % ja dosetakseli-ryhmän potilaista 41 % (riskisuhde 1,44; 95 %:n LV 1,23–1,69). Vastaavat elossaolo-osuudet 18 kuukauden kohdalla olivat 40 % ja 27 % (riskisuhde 1,60; 95 %:n LV 1,29–1,98). (*Taulukko 3*)

PD-L1-positiivisten kasvainten populaatio (TC1/2/3 tai IC1/2/3, n = 463): OS-mediaani oli atetsolitsumabi-ryhmän potilailla 5,4 kuukautta pidempi kuin dosetakseli-ryhmän potilailla (15,7 kk vs. 10,3 kk; hasardisuhde 0,74; 95 %:n LV 0,58–0,93). (*Taulukko 3*)

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Elossaoloajassa ennen taudin etenemistä ei ollut eroa atetsolitsumabi- ja dosetakseli-ryhmien välillä (hasardisuhde 0,95; 95 %:n LV 0,82–1,10). (*Taulukko 3*)

3.3.3 Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)

Objektiivisesti arvioidun täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuudessa ei ollut eroa atetsolitsumabi- ja dosetakseli-ryhmien välillä (14 % vs. 13 %; riskisuhde 1,02; 95 %:n LV 0,72–1,43). Suurin osa saavutetuista hoitovasteista oli osittaisia. Täydellisen hoitovasteen saavutti dosetakseli-ryhmässä vain yksi potilas (< 1 %) ja atetsolitsumabi-ryhmässä 6 potilasta (1 %).

Hoitovasteen keston mediaani oli atetsolitsumabi-ryhmän potilailla 10,1 kuukautta pidempi kuin dosetakseli-ryhmän potilailla (16,3 kk vs. 6,2 kk; hasardisuhde 0,34; 95 %:n LV 0,21–0,55). Hoitovasteen kesto mitattiin niiltä potilailta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (atetsolitsumabi-ryhmässä 58 ja dosetakseli-ryhmässä 57 potilasta). Hoitovasteen kestolla tarkoitettiin aikaa hoitovasteen saavuttamisesta kuolemaan tai taudin etenemiseen.

Ensimmäisen välianalyysin ajankohtana hoitovaste jatkui edelleen 30/58 potilaalla atetsolitsumabi-ryhmässä ja 10/57 potilaalla dosetakseli-ryhmässä.

3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

OAK-tutkimuksessa sairausspesifistä elämänlaatua arvioitiin EORTC QLQ-LC13-mittarilla. Tulosten perusteella voi olla viitteitä siitä, että rintakehässä tuntuvan kivun paheneminen voi hieman lievittyä atetsolitsumabi-hoidolla (EPAR-atetsolitsumabi 2017, Valmisteyhtenveto-atetsolitsumabi). Tulosten sovellettavuuden ja merkityksen arviointi ei kuitenkaan ole mahdollista tarkempien tietojen puutteesta johtuen.

POPLAR-tutkimuksessa toissijaisena lopputulosmuuttujana olivat potilaiden raportoimat lopputulokset (patient-reported outcomes, Fehrenbacher ym. 2016), mutta tuloksia tästä muuttujasta ei tiettävästi ole julkaistu.

3.4 Alaryhmäanalyysit

Kasvaimen histologia (ei-levyepiteeliperäinen vs. levyepiteeliperäinen)

Atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (OS) vaikuttaisi olevan samaa suuruusluokkaa kasvaimen histologiasta riippumatta. OAK-tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa OS-mediaanin hasardisuhde oli 0,73 (95 %:n LV 0,60–0,89) ja levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa vastaavasti 0,73 (95 %:n LV 0,54–0,98). OAK-tutkimuksen kasvaimista 74 % (n = 628) oli histologialtaan ei-levyepiteeliperäisiä ja 26 % (n = 222) oli levyepiteeliperäisiä. (Rittmeyer ym. 2017)

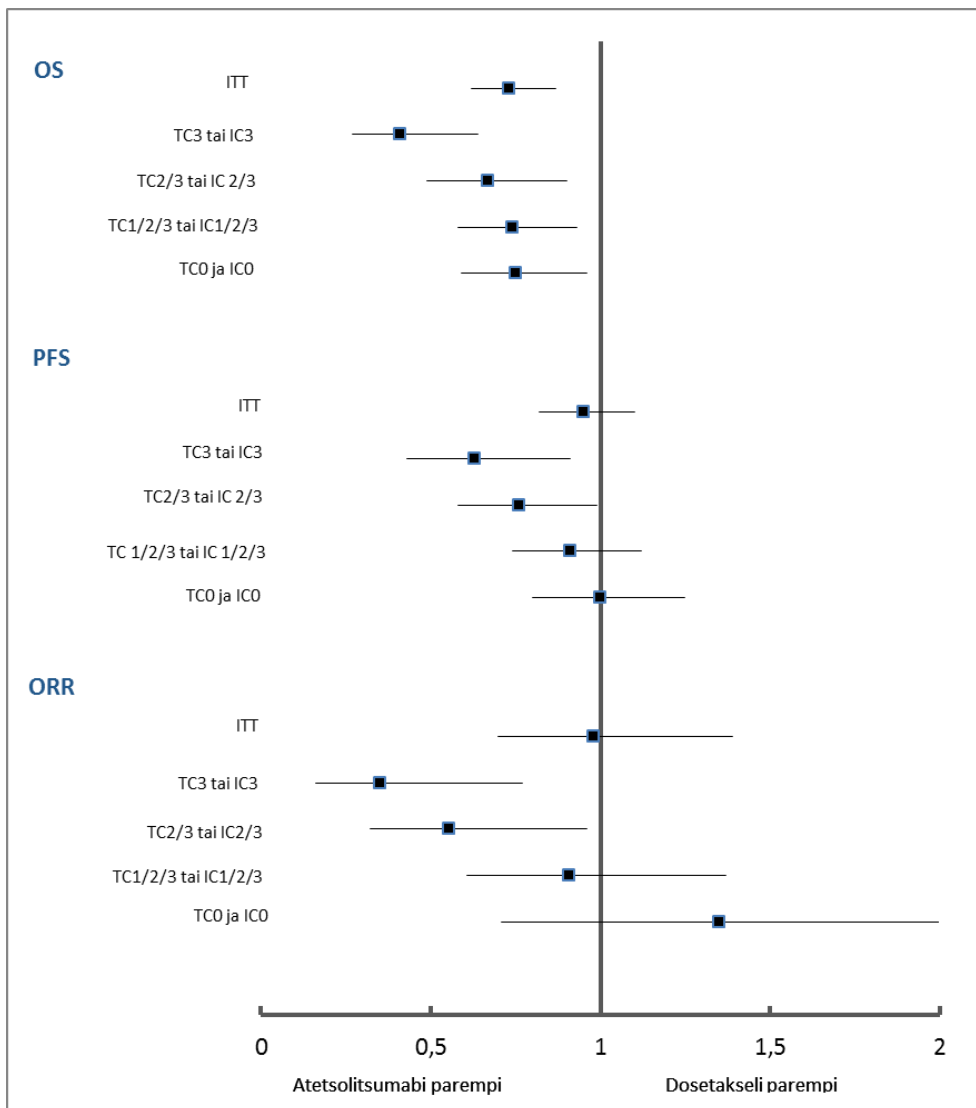
Vaikka suhteellinen OS-vaikutus on samaa suuruusluokkaa kasvaimen histologiasta riippumatta, levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa absoluuttinen OS-hyöty näyttäisi kuitenkin jäävän vähäisemmäksi. Atetsolitsumabi-ryhmän potilailla OS-mediaani oli 15,6 kuukautta mikäli kasvain oli ei-levyepiteeliperäinen ja 8,9 kuukautta mikäli kasvain oli levyepiteeliperäinen. OS-mediaanit olivat dosetakseli-ryhmän potilailla vastaavasti 11,2 kuukautta ja 7,7 kuukautta. (Liite 2).

Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso

OAK-tutkimuksen kasvaimista 54 % oli PD-L1-positiivisia (TC1/2/3 tai IC1/2/3) eli PD-L1-ilmentymisen taso kasvainsoluissa tai kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa oli vähintään 1 %. Kasvaimista 45 % oli PD-L1-negatiivisia (TC0 ja IC0) eli PD-L1-ilmentymisen taso kasvainsoluissa tai kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa oli alle 1 %. Kasvaimista 16 % luokiteltiin vahvasti PD-L1-positiivisiksi kasvaimiksi (TC3 tai IC3), eli PD-L1-ilmentymisen taso kasvainsoluissa oli vähintään 50 % tai kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa vähintään 10 %. Lisäksi 31 % kasvaimista luokiteltiin kuuluvaksi ryhmään "TC2/3 tai IC2/3", jossa PD-L1-ilmentymisen taso oli vähintään 5 %. OAK-tutkimuksen keskeiset tulokset näiden PD-L1-ilmentymistasojen mukaisesti on esitetty *kuviossa 1*.

Atetsolitsumabin vaikutus *kokonaiselossaoloaikaan* dosetakseliin verrattuna on tilastollisesti mielessä johdonmukainen ja samansuuntainen kasvaimen PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Vaikutus näyttäisi kuitenkin olevan suuruusluokaltaan merkittävämpi sellaisten kasvainten hoidossa, joiden PD-L1-ilmentymisen taso on korkea (TC3 tai IC3) (*Kuvio 1*). Tämä ilmiö näkyy erityisesti ei-levyepiteeliperäisillä kasvaimilla (*liite 3*).

Hoitoaieanalyysin mukaisessa populaatiossa (ITT-populaatio) ei havaittu eroa atetsolitsumabin ja dosetakselin välillä vaikutuksissa *objektiiviseen hoitovasteeseen* (ORR) tai *elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä* (PFS). Alaryhmäanalyysien perusteella vaikutus näihin muuttujiin on tilastollisessa mielessä johdonmukainen kasvaimen PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Analyysien perusteella on kuitenkin viitteitä siitä, että atetsolitsumabin vaikutus objektiiviseen hoitovasteeseen ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä voi olla sitä parempi mitä korkeampi on PD-L1-ilmentymisen taso. (*Kuvio 1*)



Kuvio 1. OAK-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan (Rittmeyer ym. 2017). Kuviossa on esitetty hasardisuhteet (ORR-muuttujan osalta riskisuhteet) ja niiden 95 %:n luottamusväli. **ITT:** hoitoaieanalyysin mukainen populaatio; **TC3 tai IC3:** vahvasti PD-L1-positiivinen kasvain; **TC0 ja IC0:** PD-L1-negatiivinen kasvain (ks. TC- ja IC-luokittelun tarkemmat määritelmät taulukosta 2).

Muut alaryhmät

Muissa ennalta määritellyissä alaryhmissä ei todettu merkittävää eroa atetsolitsumabin vaikutuksessa kokonaiselossaoloaikaan dosetakseliin verrattuna (liite 4). Poikkeuksena olivat EGFR-mutaatiopositiiiviset kasvaimet (n = 85, 10 %), joiden hoidossa atetsolitsumabilla ei saavutettu OS-lisähyötyä (HR 1,24; 95 %:n LV 0,71–2,18).

3.5 Epäsuora vertailu

3.5.1 Menetelmät

Atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia ei ole satunnaistetussa tutkimusasetelmassa (RCT) verrattu toisiinsa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Niitä kaikkia on kuitenkin verrattu faasin III RCT-tutkimuksissa dosetakseliin. Tämän arvioinnin keskeisenä tavoitteena oli selvittää, onko näitä PD-1-/PD-L1-estäjiä mahdollista verrata toisiinsa epäsuorasti dosetakselin kautta, ja löytyykö mahdollisessa epäsuorassa vertailussa eroja näiden lääkkeiden vaikutuksista. Fimea on jo aiemmin tehnyt epäsuoraa vertailua nivolumabin ja pembrolitsumabin välillä PD-L1-positiivisen (TPS \geq 1 %) ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016c).

Vertailussa mukana olevat tutkimukset ja tutkimuspopulaatioiden homogeenisuus

Kirjallisuushaun⁶ avulla etsittiin faasin III RCT-tutkimuksia, joissa nivolumabia tai pembrolitsumabia on verrattu dosetakseliin ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen (tai myöhemmän linjan) hoidossa. Hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia tunnistettiin 3: CheckMate 017 (Brahmer ym. 2015), CheckMate 057 (Borghaei ym. 2015) ja KEYNOTE-010 (Herbst ym. 2016).

CheckMate-tutkimuksissa nivolumabia on verrattu dosetakseliin siten, että CheckMate 017 -tutkimuksessa ovat mukana vain histologialtaan levyepiteeliperäiset kasvaimet ja CheckMate 057 -tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet. Näissä nivolumabi-tutkimuksissa tutkimuspopulaatiota ei ole rajattu kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan. Pembrolitsumabi-tutkimuksessa (KEYNOTE-010) on mukana sekä levyepiteeli- että ei-levyepiteeliperäisiä kasvaimia, mutta sisäänottokriteerinä oli, että kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Näitä tutkimuksia on kuvattu tarkemmin Fimean aiemmissa arviointiraporteissa (Härkönen ym. 2016b, 2016c). Lisäksi tutkimuspopulaatioiden ominaisuudet CheckMate 017-, CheckMate 057-, KEYNOTE-010- ja OAK-tutkimuksista on koottu tämän raportin *liitteeksi 2*.

Yllä mainittujen kasvaimen histologiaan ja PD-L1-ilmentymiseen liittyvien seikkojen lisäksi tutkimuspopulaatioiden välillä on myös muita eroja. Pembrolitsumabi-tutkimuksessa (KEYNOTE-010) ikäjakauma oli kapeampi kuin muissa vertailtavissa tutkimuksissa ja siinä ei ollut mukana yli 69-vuotiaita. CheckMate 017 -tutkimuksessa oli mukana vain toisen hoitolinjan potilaita, CheckMate 057- ja OAK-tutkimuksissa 2.–3. hoitolinjan potilaita ja KEYNOTE-010-tutkimuksessa 2.–4. hoitolinjan potilaita. Muihin tutkimuksiin verrattuna CheckMate 017 -tutkimuksessa miehet olivat yliedustettuina. Lisäksi CheckMate 017 -tutkimuksen sisäinen sukupuolijakauma vertailtavien hoitojen välillä oli hieman epätasapainossa (noin 10 prosenttiyksikköä). CheckMate 017 -tutkimuksessa oli aliedustettuna tupakoimattomat, verrattuna muihin tutkimuksiin. CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa pääosa tutkittavista (90–95 %) oli vaaleaihoisia eurooppalaisia tai amerikkalaisia. OAK- ja KEYNOTE-010 tutkimuksissa viidesosa potilaista oli Aasialaisia. Kaikissa tutkimuksissa kasvainten levinneisyysaste oli IIIB tai IV, mutta CheckMate 017 -tutkimuksessa IIIB-kasvainten osuus oli hieman suurempi muihin tutkimuksiin verrattuna. (*Liite 2*)

Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen oli määritelty eri tavalla vertailtavissa tutkimuksissa. CheckMate 017-, CheckMate 057- ja KEYNOTE-010-tutkimuksissa käytettiin TPS-luokittelua (tumour proportion score), joka määrittelee PD-L1-ligandia ilmentävien kasvainsolujen osuuden. OAK-tutkimuksessa käytettiin TC- ja IC-perusteista luokittelua, eli PD-L1-ligandin ilmentymistä arvioitiin kasvainsolujen (tumour cell) lisäksi myös kasvaimen infiltroivista immuunisoluista (tumour-infiltrating immune cell) (ks. alaluku 3.1.1).

Kokonaisuudessaan arvioituna atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabi-tutkimukset eivät ole täysin homogeenisiä. Epäsuoran vertailun näkökulmasta keskeisimmät erot liittyvät PD-L1-ilmentymisen määrittelyyn ja populaation rajaukseen kasvaimen PD-L1-pitoisuuden mukaan, kasvaimen histologiaan sekä aiempien hoitolinjojen määrään. Muihin tutkimuksiin verrattuna CheckMate 017 -tutkimuksen potilaat olivat mahdollisesti jonkin verran parempiennusteisia, koska levinneisyysasteen IV kasvainten osuus oli pienempi eikä mukana ollut kolmannen tai myöhemmän linjan hoitoja. Lisäksi CheckMate 017 -tutkimuksessa niiden potilaiden osuus oli pienempi, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet. Nämä rajoitteet huomioiden Fimea arvioi, että epäsuoran vertailun tekeminen on kuitenkin mahdollista.

Epäsuoran vertailun menetelmät, lopputulosmuuttujat ja alaryhmät

Epäsuora vertailu tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmällä (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2015). Vertailu perustuu CheckMate 017-, CheckMate 057-, KEYNOTE-010- ja OAK-tutkimusten alaryhmäanalyysiin. Vertailua ei ollut mahdollista tehdä ITT-populaatioiden välillä, koska nivolumabi-tutkimuksissa populaatio jakautuu kahteen eri tutkimukseen kasvaimen histologian mukaan, ja pembrolitsumabi-tutkimuksessa oli mukana vain PD-L1-positiivisia kasvaimia. Siksi vertailuja tehtiin useissa erilaisissa vertailuasetelmissä kasvaimen histologian ja PD-L1-ilmentymisen tason mukaan. Nämä epäsuorassa vertailussa mukana olevat alaryhmät on kuvattu tarkemmin *taulukossa 4*.

⁶ PubMed-haku 1.11.2017: (nivolumab OR pembrolizumab) AND ("lung cancer" OR nsc) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]. 11 hakutulosta, joista 6 karsiutui pois otsikon perusteella. 1 viite (Reck ym. 2016) karsiutui abstraktin perusteella, koska kyseessä oli ensilinjan hoitoon liittyvä tutkimus. Lisäksi 1 viite (Yaqub 2015) karsiutui tekstin perusteella, koska kyseessä ei ollut varsinainen tutkimus vaan lyhyt uutinen/referaatti CheckMate 017 -tutkimuksesta. Jäljelle jäi 3 julkaisua kolmesta eri tutkimuksesta, jotka hyväksyttiin mukaan epäsuoraan vertailuun (Borghaei ym. 2015, Brahmer ym. 2015, Herbst ym. 2016).

Epäsuorassa vertailussa käytettiin lopputulosmuuttujana kokonaiselossaoloaika, joka oli ensisijainen tulosmuuttuja KEYNOTE-010-, CheckMate 017-, CheckMate 057- ja OAK-tutkimuksissa. Muiden muuttujien osalta epäsuoran vertailun tekeminen ei pääasiallisesti ollut mahdollista, koska tarvittavia tuloksia ei ollut kaikista tutkimuksista käytettävissä histologian mukaisista alaryhmistä ja pembrolitsumabin käyttöaiheen mukainen annostelu (2 mg/kg) huomioiden. Kuitenkin atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa vahvasti PD-L1-positiivisilla kasvaimilla (TPS \geq 50 %, TC3 tai IC3) oli mahdollista verrata myös PFS- ja ORR-tuloksia (kuvio 4).

Taulukko 4. Epäsuorassa vertailussa mukana olevat tutkimukset ja vertailtavat alaryhmittä.

	Tutkimus	n	Kasvaimen histologia	PD-L1-ilmentyminen	Vertailtavat muuttujat
PD-L1-POSITIIVINEN (\geq 1 %) EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ					
Atetsolitsumabi	OAK	333	Ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet*	\geq 1 % (TC1/2/3 tai IC1/2/3)	OS
Nivolumabi	CheckMate 057	246	Ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet**	\geq 1 %	
Pembrolitsumabi	KEYNOTE-010	471	Adenokarsinooma***. KEYNOTE-010-tutkimuksen ei-levyepiteeliperäisistä kasvaimista 98 % (708/724) oli adenokarsinoomia.	\geq 1 %	
PD-L1-POSITIIVINEN (\geq 1 %) LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ					
Atetsolitsumabi	OAK	130	Levyepiteeliperäiset kasvaimet	\geq 1 % (TC1/2/3 tai IC1/2/3)	OS
Nivolumabi	CheckMate 017	119	Levyepiteeliperäiset kasvaimet	\geq 1 %	
Pembrolitsumabi	KEYNOTE-010	142	Levyepiteeliperäiset kasvaimet***	\geq 1 %	
VAHVASTI PD-L1-POSITIIVINEN (\geq 50 %) SYÖPÄ (LEVYEPITEELI- JA EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN)					
Atetsolitsumabi	OAK	137	Levyepiteeliperäiset ja ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet	\geq 50 % (TC3 tai IC3)	OS PFS ORR
Pembrolitsumabi	KEYNOTE-010	291	Levyepiteeliperäiset ja ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet***	\geq 50 %	
PD-L1-POSITIIVINEN (\geq 5 %) EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ					
Atetsolitsumabi	OAK	188	Ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet*	\geq 5 % (TC2/3 tai IC2/3)	OS
Nivolumabi	CheckMate 057	181	Ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet**	\geq 5 %	
PD-L1-POSITIIVINEN (\geq 5 %) LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ					
Atetsolitsumabi	OAK	77	Levyepiteeliperäiset kasvaimet	\geq 5 % (TC2/3 tai IC2/3)	OS
Nivolumabi	CheckMate 017	81	Levyepiteeliperäiset kasvaimet	\geq 5 %	
PD-L1-NEGATIIVINEN (< 1 %) EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ					
Atetsolitsumabi	OAK	290	Ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet*	< 1 % (TC0 ja IC0)	OS
Nivolumabi	CheckMate 057	209	Ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet**	< 1 %	
PD-L1-NEGATIIVINEN (< 1 %) LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ					
Atetsolitsumabi	OAK	89	Levyepiteeliperäiset kasvaimet	< 1 % (TC0 ja IC0)	OS
Nivolumabi	CheckMate 017	106	Levyepiteeliperäiset kasvaimet	< 1 %	

*Adenokarsinoomien osuutta ei tiedetä, mutta oletettavasti suurin osa histologialtaan ei-levyepiteeliperäisistä syövistä on adenokarsinoomia.

**Suurin osa ei-levyepiteeliperäisistä kasvaimista oli adenokarsinoomia (tutkimuksen kokonaispopulaatiosta 93 % (541/582) oli adenokarsinoomia).

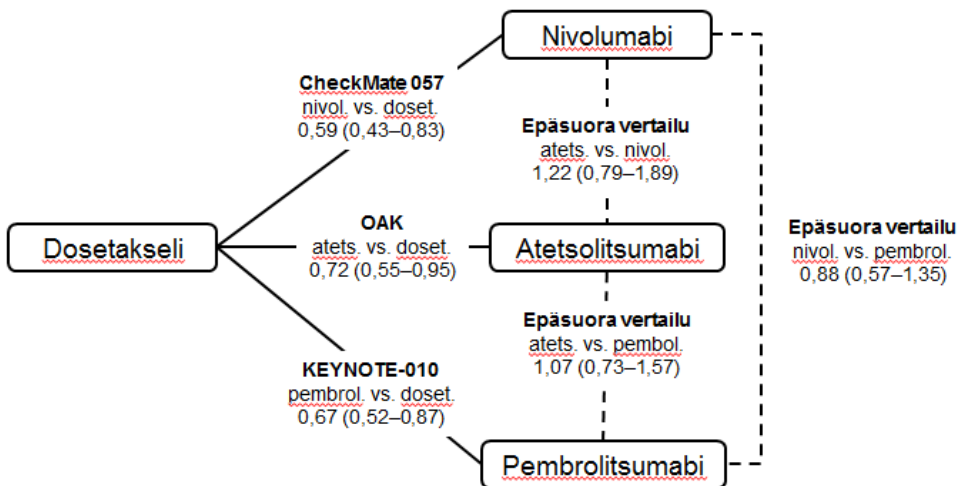
***Mukana vain alaryhmä, jossa pembrolitsumabin annostelu 2 mg/kg.

3.5.2 Tulokset

PD-L1-positiivinen (\geq 1 %) syöpä

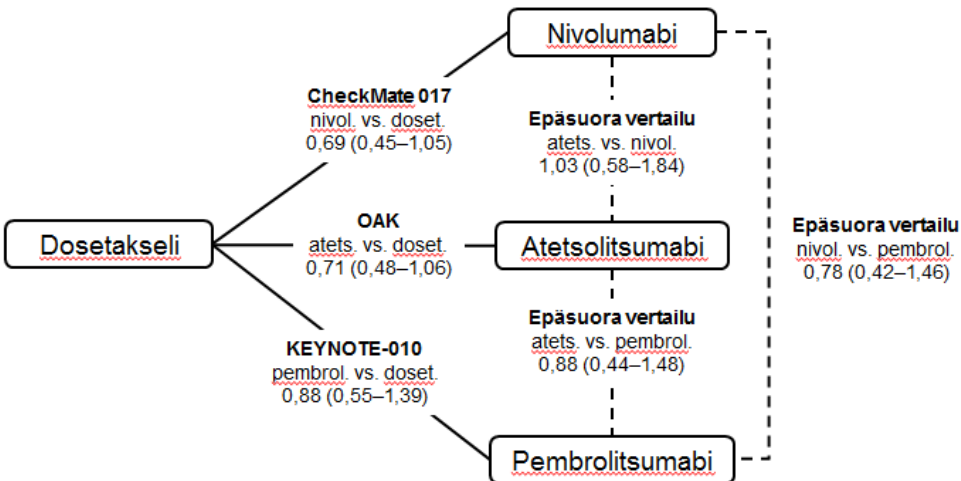
Epäsuora vertailu toteutettiin erikseen atetsolitsumabin ja nivolumabin välillä sekä atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välillä. Lisäksi Fimea on jo aiemmin tehnyt vastaavan vertailun nivolumabin ja pembrolitsumabin välillä (Härkönen ym. 2016c). Näissä vertailuissa ei todettu eroa kokonaiselossaoloajassa levyepiteeliperäisen tai ei-levyepiteeliperäisen eipienisoluisen PD-L1-positiivisen (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) keuhkosyövän hoidossa (kuviot 2 ja 3).

EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ,
PD-L1 ≥ 1 % tai TC1/2/3 tai IC1/2/3



Kuvio 2. Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu keuhkojen ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen (TPS ≥ 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-levyepiteeliperäisen syövän hoidossa. Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet (95 %:n LV).

LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ,
PD-L1 ≥ 1 % tai TC1/2/3 tai IC1/2/3



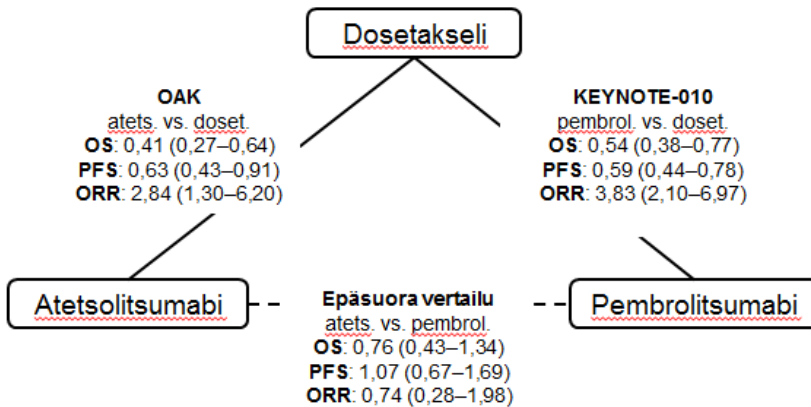
Kuvio 3. Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu keuhkojen ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen (TPS ≥ 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) levyepiteelisyövän hoidossa. Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet (95 %:n LV).

Vahvasti PD-L1-positiivinen (≥ 50 %) syöpä, vertailu pembrolitsumabiin

Atetsolitsumabia verrattiin pembrolitsumabiin vahvasti PD-L1-positiivisen (TPS ≥ 50 %, TC3 tai IC3) ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (sekä levyepiteeliperäinen että ei-levyepiteeliperäinen histologia). Tässä vertailussa oli mahdollista käyttää muuttujina kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) sekä objektiivista

hoitovastetta (ORR). Näiden muuttujien osalta ei todettu eroa atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa (kuvio 4).

LEVYEPITEELI- ja EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ, PD-L1 ≥ 50 % tai TC3 tai IC3

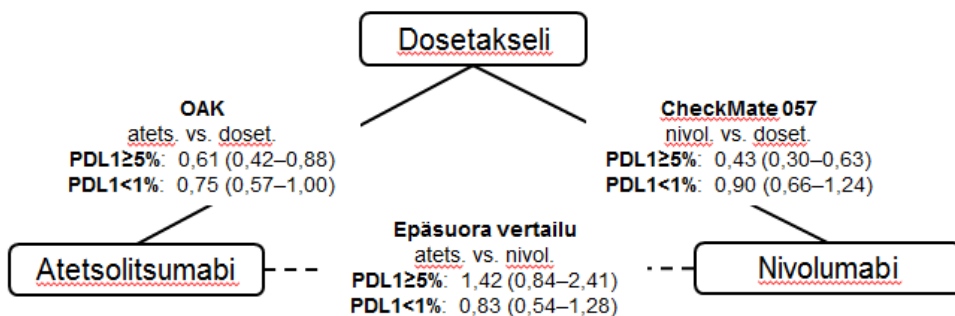


Kuvio 4. Atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu vahvasti PD-L1-positiivisen (TPS ≥ 50 %, TC3 tai IC3) ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Kuviossa on esitetty hasardisuhteet (95 %:n LV) kokonaiselossaoloajalle (OS) ja elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) sekä riskisuhteet (95 %:n LV) objektiivisen hoitovasteen (ORR) saavuttamiselle.

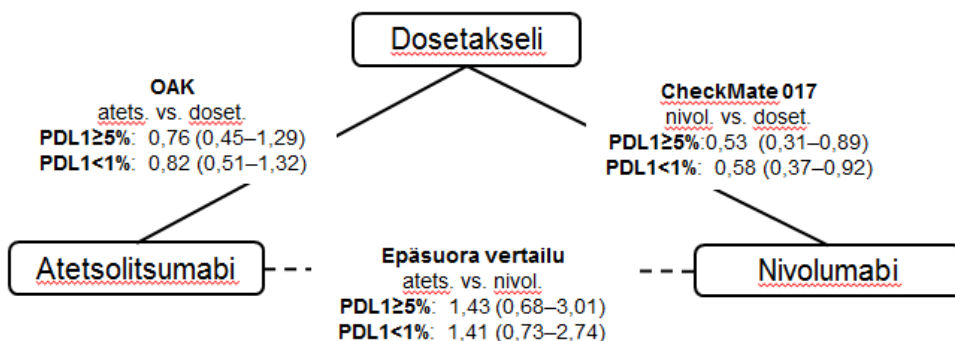
PD-L1-negatiivinen (< 1 %) ja PD-L1-positiivinen (≥ 5 %) syöpä, vertailu nivolumabiin

Täydentävänä vertailuna atetsolitsumabia verrattiin epäsuorasti myös nivolumabiin PD-L1-negatiivisten (TPS < 1 % tai "TC0 ja IC0") sekä PD-L1-positiivisten (TPS ≥ 5 %, TC2/3 tai IC2/3) kasvainten hoidossa. Kummassakaan vertailussa ei todettu eroa kokonaiselossaoloajassa levyepiteeliperäisten eikä ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa (kuvio 5).

EI-LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ



LEVYEPITEELIPERÄINEN SYÖPÄ



Kuvio 5. Atetsolitsumabin ja nivolumabin välinen epäsuora vertailu PD-L1-positiivisen (TPS \geq 5 %, TC2/3 tai IC2/3) sekä PD-L1-negatiivisen (TPS < 1 % tai "TC0 ja IC0") ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa, kasvaimen histologian mukaisesti. Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet (95 %:n LV).

3.5.3 Epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät

Epäsuoraan vertailuun liittyy useita epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi vertailun tuloksia voidaan pitää vain suuntaa antavina. Keskeisimmät epävarmuustekijät liittyvät edellä kuvattuihin eroihin tutkimuspopulaatioiden välillä (PD-L1-ilmentymisen määrittely ja siihen liittyvä populaation rajaus, kasvaimen histologia ja aiempien hoitolinjojen määrä).

Epäsuora vertailu perustuu kaikkien vertailtavien tutkimusten osalta alaryhmäanalyyseihin. CheckMate 017-, CheckMate 057- ja OAK-tutkimusten tulokset ovat ennalta määritellystä väliallyysistä. KEYNOTE-010-tutkimuksessa oli kaksi ennalta määritettyä väliallyysyä, ja epäsuora vertailu perustuu näistä jälkimmäisen tuloksiin.

3.6 Turvallisuus

3.6.1 Atetsolitsumabi-hoidon turvallisuus

OAK-tutkimuksen turvallisuuspopulaatio koostui 1 187 potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä (609 sai atetsolitsumabiä ja 578 sai dosetakseliä).

Haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä molemmissa ryhmissä (atetsolitsumabi-ryhmässä 94 % ja dosetakseli-ryhmässä 96 %). Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (64 % vs. 86 %) sekä hoitoon liittyviä vakavia haittavaikutuksia (10 % vs. 18 %) ilmeni kuitenkin vähemmän atetsolitsumabi-ryhmän potilailla kuin dosetakseliä saaneilla potilailla. Myös hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli harvinaisempaa atetsolitsumabi-ryhmän potilailla (8 % vs. 19 %). (Liite 5)

Kummassakin ryhmässä 2 % potilaista kuoli (10 potilasta atetsolitsumabi- ja 14 dosetakseli-ryhmässä). Hoitoon liittyviä kuolemia atetsolitsumabi-ryhmässä ei ollut yhtään ja dosetakseli-ryhmässä vain yksi.

Liitteeseen 5 on koottu OAK-tutkimuksen yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 %:lla atetsolitsumabi- tai dosetakseli-ryhmän potilaista. Atetsolitsumabia saaneilla potilailla yleisimpiä hoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat uupumus (14 %), pahoinvointi (9 %) ja alentunut ruokahalu (9 %). Dosetakselia saaneilla potilailla yleisimpiä hoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat kaljuus (34 %), uupumus (31 %), anemia (20 %) ja alentunut ruokahalu (20 %).

Potilailla, jotka ovat saaneet atetsolitsumabia eri tutkimuksissa uroteelisyövän tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, on todettu kliinisesti merkittäviä immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia. Tällaisia ovat esimerkiksi pneumoniitti, hepatiitti, koliitti, kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta, lisämunaisten vajaatoiminta, aivolisäkkeen tulehdus (hypofysiitti), diabetes mellitus, meningoencefaliitti, neuropatiat, myasteeninen oireyhtymä ja haimatulehdus. Suurin osa näistä haitoista on ollut lieviä, haitta-asteen 1–2 haittavaikutuksia. Potilaiden kliinisiä oireita ja laboratorioarvoja tulisi seurata näiden oireiden ja löydösten varalta. (EPAR-atetsolitsumabi 2017, Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi)

Infuusioreaktioita ilmeni 15 %:lla potilaista (n = 1 636), jotka eri tutkimuksissa saivat atetsolitsumabia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Reaktiot olivat pääasiassa lieviä ja vain harvoin vaativat systeemistä hoitoa. (EPAR-atetsolitsumabi 2017)

OAK-tutkimuksen potilaista 30 %:lla todettiin hoidosta aiheutuneita vasta-aineita. Positiivisella vasta-ainetestituloksella ei kuitenkaan näyttänyt olevan kliinisesti oleellista vaikutusta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi).

Atetsolitsumabin turvallisuusprofiilissa ei ole todettu merkittävää eroa potilaan iän mukaan arvioituna (< 65v. vs. ≥ 65v.). Turvallisuutta ei kuitenkaan ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla. Turvallisuutta ei myöskään ole tutkittu riittävän kattavasti potilailla, joilla on alentunut suorituskyky (ECOG ≥ 2), vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Kliinisistä tutkimuksista pois suljettiin myös potilaat, joilla oli aiemmin sairastettu pneumoniitti tai autoimmuunisairaus, aktiivinen aivometastaasi, HIV, hepatiitti B tai hepatiitti C. Kattavampi listaus poissulkukriteereistä löytyy esimerkiksi valmisteyhteenvedosta. Atetsolitsumabin riskinhallintasuunnitelma (risk management plan) ja hyöty-riskisuhde (benefit-risk balance) on esitetty tarkemmin EMA:n arviontiraportissa. (EPAR-atetsolitsumabi 2017, Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi).

3.6.2 Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilien vertailu

Nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilit on kuvattu tarkemmin Fimean aiemmissä arviointiraporteissa (Härkönen ym. 2016b ja 2016c). Yhteenvertaustaulukko atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiileista on esitetty *liitteessä 5*.

Kaikkien kolmen lääkkeen turvallisuusprofiilit ovat suotuisat dosetakseliin verrattuna, mutta tilastollista vertailua valmisteen turvallisuusprofiilien välillä ei ole mahdollista tehdä. Vertailtavien valmisteen välillä ei kuitenkaan näyttäisi olevan suuria eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa.

Esimerkiksi hoitoon liittyviä (asteen 1–5) haittavaikutuksia ilmeni 58–69 %:lla potilaista, jotka olivat eri tutkimuksissa saaneet atetsolitsumabia, nivolumabia tai pembrolitsumabia. Vastaa- vasti hoitoon liittyviä vakavia haittavaikutuksia (SAE, haitta-aste 1–5) ilmeni 7–10 %:lla ja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia 3–8 %:lla potilaista. (*Liite 5*)

Pneumoniitti on yksi esimerkki immunitettiin liittyvistä haittavaikutuksista, joiden ilmaantuvuudessa on todettu eroja PD-1- ja PD-L1-estäjien välillä. Khungerin ym. (2017) systemaattisen katsauksen/meta-analyysin mukaan pneumoniittia sekä vakavana haitta-asteen 3–4 haittavaikutuksena (1,1 % vs. 0,4 %) että haitta-asteesta riippumatta (3,6 % vs. 1,3 %) ilmeni enemmän PD-1-estäjiä saaneilla potilailla kuin PD-L1-estäjiä saaneilla potilailla. Analyysissä oli mukana 12 tutkimusta PD-1-estäjistä (nivolumabi: 9, pembrolitsumabi: 3) ja 7 tutkimusta PD-L1-estäjistä (atetsolitsumabi: 5, durvalumabi: 1, avelumabi: 1). Kaikki tutkimukset käsittelivät ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa ensilinjan (n = 4) tai myöhemmän linjan (n = 15) hoitona.

Tässä arvioinnissa mukana olevissa tutkimuksissa pneumoniittia ilmeni seuraavasti (Khunger ym. 2017):

- OAK-tutkimuksessa 6:lla (1,0 %) atetsolitsumabia saaneella potilaalla, joista 4 (0,7 %) oli asteen 3–4 haittavaikutuksia

- KEYNOTE-010-tutkimuksessa 31:lla (4,5 %) pembrolitsumabia saaneista potilaista, joista 14 (2,1 %) oli asteen 3–4 haittavaikutuksia
- CheckMate 017 -tutkimuksessa 6:lla (4,6 %) nivolumabia saaneista potilaista, joista 1 (0,8 %) oli asteen 3–4 haittavaikutus
- CheckMate 057 -tutkimuksessa 8:lla (2,8 %) nivolumabia saaneista potilaista, joista 3 (1,0 %) oli asteen 3–4 haittavaikutuksia.

3.7 Pohdinta

Atetsolitsumabilla on todettu dosetakseliin verrattuna ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa suotuisia vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ja hoitovasteen kestoon. Myös turvallisuusprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Objektiviisen hoitovasteen saavuttamisessa ja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei kuitenkaan ollut eroa atetsolitsumabin ja dosetakselin välillä. Tulokset ovat samansuuntaisia sekä faasin III OAK-tutkimuksessa että faasin II POPLAR-tutkimuksessa. Tulosten tulkintaa hankaloittaa jossain määrin se, että OAK-tutkimuksessa lähes puolet potilaista (48 % atetsolitsumabi- ja 45 % dosetakseli-ryhmästä) on saanut jatkohoitona vähintään yhtä lääkettä.

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaavat siihen, että atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on dosetakseliä suotuisampi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin havaittavissa trendiä siitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi näkyy myös nivolumabilla (Härkönen ym. 2016b).

Tämän arvioinnin ensisijaisena tavoitteena oli verrata PD-L1-estäjää, atetsolitsumabia, kahteen PD-1-estäjään, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin. Vertailussa ei todettu eroa atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positiivisen (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Eroa ei todettu myöskään vahvasti PD-L1-positiivisilla (TPS \geq 50 %, TC3 tai IC3) kasvaimilla atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa, kun vertailtavia muuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitovasteen saavuttaminen. Tilastollista vertailua valmistajien turvallisuusprofiilien välillä ei ollut mahdollista tehdä. Systemaattisen katsauksen (Khunger ym. 2017) mukaan pneumoniittia on kuitenkin todettu ilmenneen enemmän PD-1-estäjiä (nivolumabi, pembrolitsumabi) saaneilla potilailla kuin PD-L1-estäjiä (atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi) saaneilla potilailla.

Epäsuoran vertailun tulosten tulkintaan liittyy merkittäviä rajoitteita. Vertailu perustuu kaikkien vertailtavien tutkimusten osalta alaryhmäanalyysiin ja väliallyseistä raportoituihin tuloksiin. Lopullisten analyysien (final analysis) tuloksia näistä tutkimuksista ei tietyvästi ole julkaistu. Lisäksi tutkimuspopulaatioiden välillä on eroja, joista keskeisimpiä ovat populaation raja-alue kasvaimen histologian ja PD-L1-ilmentymisen mukaan. Tutkimusnäyttö perustuu pembrolitsumabin osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS \geq 1 %), ja nivolumabin tutkimusnäyttö jakautuu kahteen eri tutkimukseen kasvaimen histologian (levyepiteeliperäinen, ei-levyepiteeliperäinen) mukaan. Atetsolitsumabi-tutkimuksen (OAK) populaatio on valikoitumatonta kasvaimen histologian ja PD-L1-ilmentymisen suhteen, mutta PD-L1-pitoisuuden määrittelyssä käytetyt menetelmät eroavat olennaisesti nivolumabi- ja pembrolitsumabi-tutkimuksissa käytetyistä menetelmistä.

Tutkimustulosten sovellettavuuteen liittyy rajoitteita. Suomessa yli kolmannes (36 %) uusista keuhkojen tai henkitorven syövästä todetaan 75-vuotilailla tai sitä vanhemmilla henkilöillä (Suomen syöpärekisteri 2017). OAK- ja CheckMate 017-tutkimusten potilaista 11 % ja CheckMate 057-tutkimuksen potilaista vain 7 % kuului tähän ikäryhmään (EPAR-atetsolitsumabi 2017 EPAR-nivolumabi 2015, EPAR-nivolumabi 2016). KEYNOTE-010-tutkimuksessa ei ollut mukana lainkaan yli 69-vuotiaita potilaita (Herbst ym. 2016). Lisäksi kaikissa vertailtavissa tutkimuksissa oli mukana vain potilaita, joiden suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1). Suomalaisen keuhkosyöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta on todennäköistä, että merkittävässä osassa suorituskyky on alentunut, ECOG-asteikolla \geq 2. Tällöin on odotettavissa, että vaikutukset kokonaiselossaoloaikaan ovat pienempiä kuin tutkimuksissa havaitut vaikutukset hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) potilailla.

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimeassa. Myyntiluvan haltijalta pyydettiin vastauksia yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi hoidon kestoa ja potilasmäärää.

Atetsolitsumabi-hoidon kustannuksia verrattiin nivolumabi- ja pembrolitsumabi-hoidon kustannuksiin, jotka ovat tämän arvioinnin keskeisiä vertailuhoitoja (ks. *taulukko 1*). Kustannuslaskelmassa dosetakselia ei käytetty vertailuhoitona, koska dosetakseli-hoidon kustannukset ovat hyvin vaatimattomat PD-1- ja PD-L1-estäjien kustannuksiin verrattuna. Dosetakseli-hoidon lääkekustannukset potilasta kohden ovat noin 85 euroa kuukaudessa (Härkönen ym. 2016b).

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

4.1 Atetsolitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset

Kustannuslaskelmissa on käytetty lääkevalmisteiden verottomia tukkumyyntihintoja. Lääkkeiden annostelu on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka paino on 73 kg (Härkönen ym. 2016b, TLV 2015). Lääkehävikin kustannukset ovat kokonaislaskelmassa mukana, eli oletuksena oli, ettei pakkauksesta ylijäävää osuutta voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Mahdollisia myyntiluvan haltijan ja sairaaloiden välisiin sopimuksiin perustuvia alennuksia ei ole huomioitu kustannusten laskennassa.

Atetsolitsumabia on saatavilla 1 200 mg:n pakkauksessa. Annostus on kaikille potilaille kiinteä 1 200 mg/annos. Yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 5 178 euroa, eikä annoksesta synny hävikkiä. (*Taulukko 5*)

Nivolumabia on saatavilla 40 mg:n ja 100 mg:n pakkauksissa. Yhtein annostelukertaan 73 kg painavalle esimerkkipotilaalle (3 mg/kg annoksella) tarvitaan 219 mg lääkeainetta. Tämä saavutetaan parhaiten kolmella 40 mg:n ja yhdellä 100 mg:n pakkauksella, jolloin yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 3 252 euroa. (*Taulukko 5*)

Pembrolitsumabia on saatavilla 100 mg:n ja 50 mg:n pakkauksissa. Esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan 146 mg lääkeainetta (2 mg/kg annoksella). Hoitoannos saavutetaan parhaiten yhdellä 100 mg:n ja yhdellä 50 mg:n pakkauksen kombinaatiolla, jolloin yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 5 349 euroa. (*Taulukko 5*)

Yhden annostelukerran annostelukustannuksen arvioitiin olevan 307 euroa riippumatta siitä saadaanko lääkkeen kerta-annos tehtyä yhdestä vai useammasta pakkauksesta. Samaa annostelukustannusta käytettiin Fimean aiemmissa arvioinneissa (Härkönen ym. 2016b, 2016c), ja se vastaa indeksikorjattua syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta. Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi annostellaan laskimonsisäisesti kolmen viikon välein ja nivolumabi kahden viikon välein. Keskimääräiset kuukausittaiset annostelukustannukset nivolumabi-hoidossa ovat 668 euroa ja atetsolitsumabi- sekä pembrolitsumabi-hoidossa 445 euroa (*taulukko 5*).

Kuukausittaiset potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat atetsolitsumabi-hoidossa noin 7 900 euroa, nivolumabi-hoidossa noin 7 700 euroa ja pembrolitsumabi-hoidossa noin 8 200 euroa.

Taulukko 5. Atetsolitsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hintatiedot sekä yhden potilaan kuukausittaiset lääke- ja annostelukustannukset*.

Hoito	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Tukkuhinta (€/pakkaus)	Lääkekustannukset (€/kk)	Annostelukustannukset (€/kk)
Atetsolitsumabi	1200	5 178	7 500	445
Nivolumabi	40	591	7 065	668
	100	1 478		
Pembrolitsumabi	100	3 566	7 748	445
	50	1 783		

* Annostelu on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg. Potilaan paino vaikuttaa vain nivolumabin ja pembrolitsumabin annosteluun.

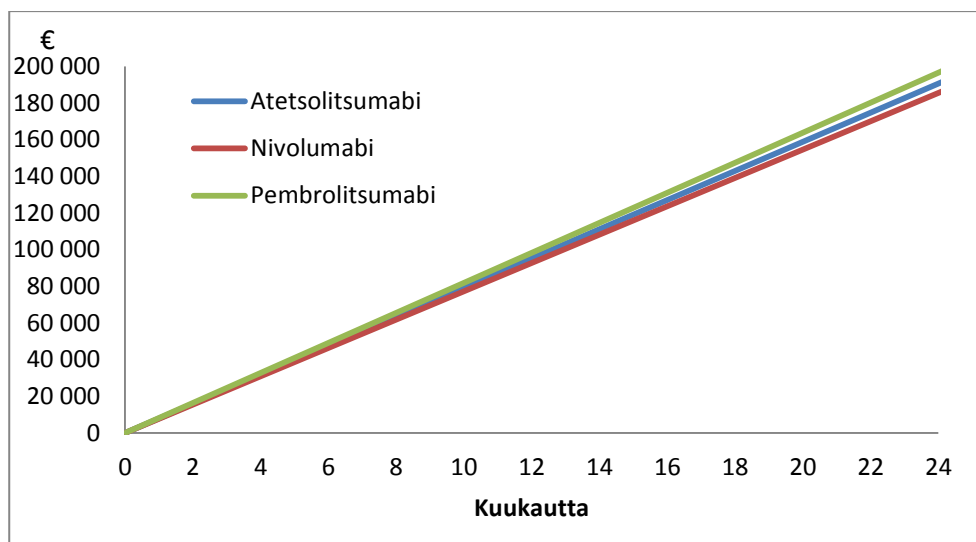
4.2 Atetsolitsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltijan mukaan atetsolitsumabi-hoidon keston keskiarvo ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa on 8,04 kuukautta. Tähän arvioon on päädytty mallintamalla Kaplan Meier -dataa OAK-tutkimuksen OS- ja PFS-käyristä. Fimean näkemyksen mukaan kyseinen arvio soveltuu käytettäväksi, joten hoidon kestoksi oletettiin 8 kuukautta.

Käytettäessä keskimääräisenä hoitoaikana 8 kuukautta, yhden potilaan atetsolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset ovat 63 600 euroa. Erot valmisteiden hinnoissa ovat vähäiset ja näin ollen nivolumabi-hoito on 1 700 euroa halvempaa ja pembrolitsumabi-hoito on 2 000 euroa kalliimpaa potilasta kohden.

Hoidon keston vaikutus potilaskohtaisiin kustannuksiin

Hoidon kesto vaikuttaa olennaisesti hoidon kustannuksiin (kuvio 6). Esimerkiksi vuoden kestävässä hoidossa yhden potilaan lääke- ja annostelukustannukset kasvavat 95 300 euroon ja vertailtavien hoitojen kustannusten erot kasvavat hieman (nivolumabi on 2 600 euroa halvempi ja pembrolitsumabi on 3 000 euroa kalliimpi hoito potilasta kohden).



Kuvio 6. Yhden potilaan atetsolitsumabi-, nivolumabi- tai pembrolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset hoidon keston suhteen. Kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg.

Lääkkeen hinnanalennuksen vaikutus potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin

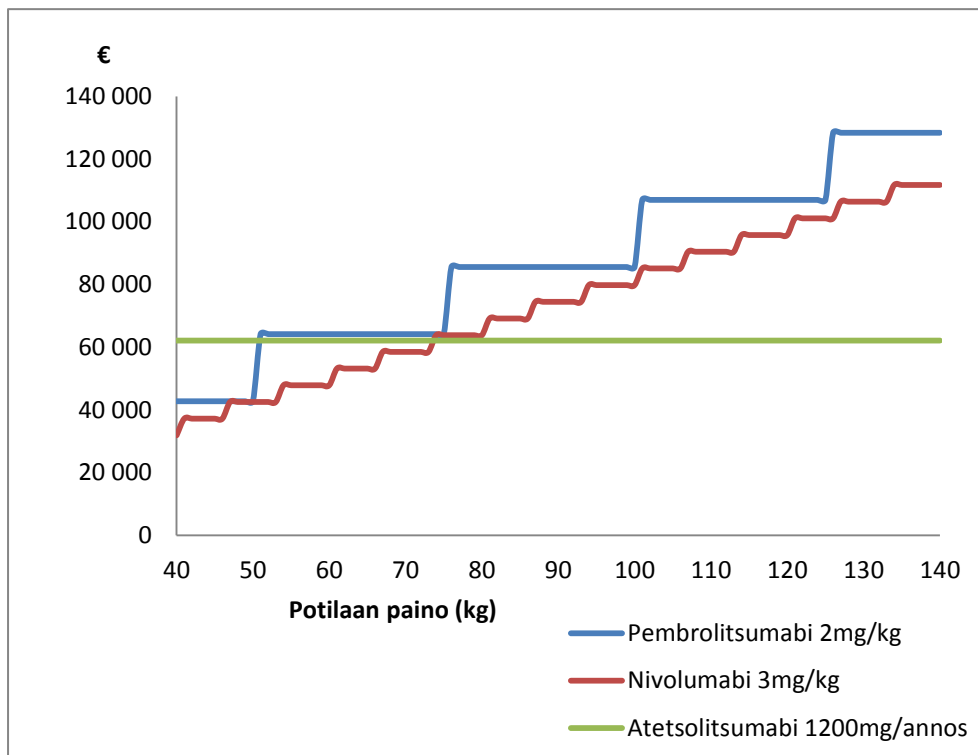
Mahdollisten sairaalakohtaisten alennusten suuruus ei ole Fimean tiedossa. Hinnanalennuksen suuruudesta riippuen samalla kustannuksella voidaan saada lääkettä enemmän – joko pidemmäksi aikaa tai useammalle potilaalle. Kuvio 7 havainnollistaa atetsolitsumabin mahdollisen hinnanalennuksen vaikutusta potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin hoidon keston mukaan.

0	30 000	45 000	60 000	75 000	90 000
10	27 000	40 000	54 000	67 000	81 000
20	24 000	36 000	48 000	60 000	72 000
30	21 000	31 000	42 000	52 000	63 000
40	18 000	27 000	36 000	45 000	54 000
50	15 000	22 000	30 000	37 000	45 000
60	12 000	18 000	24 000	30 000	36 000
	4	6	8	10	12
	Hoidon kesto (kuukausia)				

Kuvio 7. *Atetsolitsumabi-hoidon yhden potilaan lääkekustannukset hoidon keston ja mahdollisen alennuksen suhteen (€/potilas). Väriasteikon tarkoitus on havainnollistaa samaa suuruusluokkaa olevien kustannusten syntymistä erilaisilla hoidon keston ja alennusprosentin yhdistelmillä.*

Potilaan painon vaikutus potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin

Potilaan paino vaikuttaa lääkekustannusten kertymiseen. Mikäli potilaan paino on yli 66 kiloa, mutta alle 74 kiloa, kaikkien vertailtavien valmisteiden potilaskohtaiset lääkekustannukset käytettyjen pakkausten perusteella laskettuna ovat samansuuruiset (58 000–64 000 euroa), 8 kuukautta kestävässä hoidossa. Sen sijaan kevyiden tai painavien potilaiden hoidossa voi esiintyä eroja lääkkeiden välillä. (Kuvio 8)



Kuvio 8. *Lääkekustannukset 8 kuukauden hoidossa potilaan painon suhteen eri valmisteilla.*

4.3 Atetsolitsumabi-hoidon budjettivaikutus

Kustannusrakenteen ollessa vertailtavien lääkehoitojen kohdalla hyvin samankaltainen, merkittäviä budjettivaikutuksia ei synny atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabi-hoitojen välille. Näin ollen kustannusten laskennassa on käytetty atetsolitsumabin tukku- myyntihintaa ja aiemmassa Fimean raportissa (Härkönen ym. 2016b) arvioituja annostelukul- kustannuksia.

Potilasmäärä

Fimean arvion mukaan 123 potilasta vuosittain voisi soveltua saamaan PD-1- tai PD-L1-estäjää ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon (liite 6).

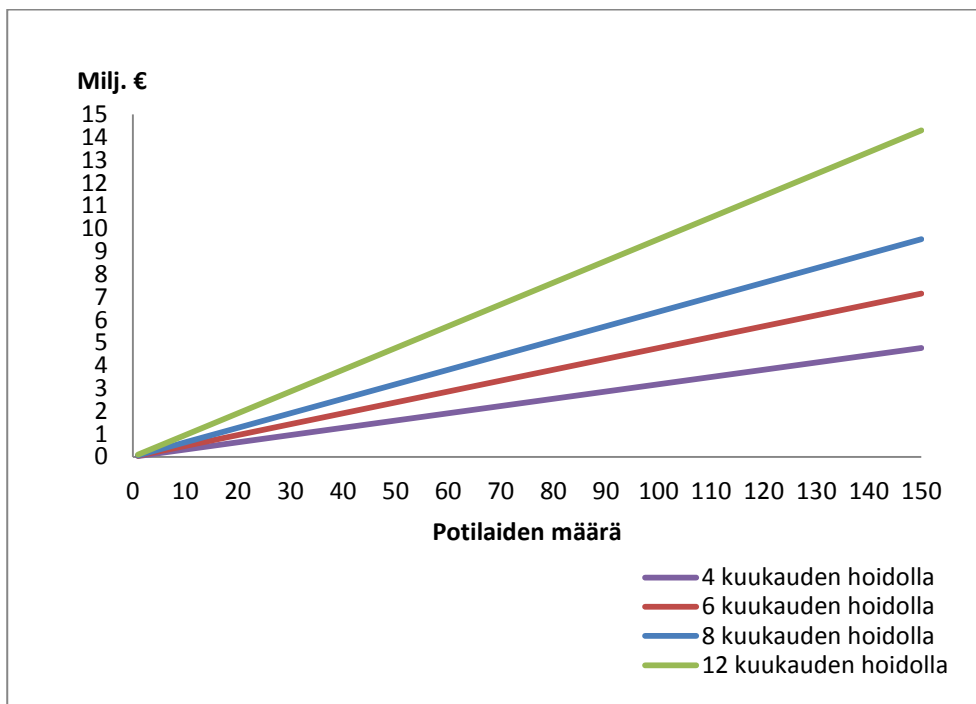
Vuosittaiset kokonaiskustannukset

Fimean perusanalyysissä oletetaan, että yhden potilaan ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoito kestää keskimäärin kahdeksan kuukautta (ks. alaluku 4.2). Tällöin PD-1- tai PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 7,8 miljoonaa euroa, laskettaessa 123 potilaan arviolla. Kustannusten oletetaan jakautuvan markkinoilla olevien PD-1- ja PD-L1-estäjien kesken, kuitenkin sillä rajauksella, että pembrolitsumabia voidaan käyttää vain PD-L1-positiivisten (TPS \geq 1 %) kasvainten hoitoon.

Hoidon keston ja potilasmäärän vaikutus kustannuksiin

Mikäli hoidon kesto on lyhyempi kuin arvioitu 8 kuukautta, lääkekustannukset laskevat 977 000 euroa hoitoajan lyhentyessä yhdellä kuukaudella 123 potilaan hoidossa ja vastaavasti nousevat saman verran jos keskimääräinen hoitoaika pitenee kuukaudella.

Mikäli PD-1- ja PD-L1-estäjien käyttö rajattaisiin myös muiden kuin pembrolitsumabin osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3), hoitoon soveltuvia potilaita olisi Fimean arvion mukaan vuosittain 58 (liite 6). Tällöin PD-1- ja PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä 3,7 miljoonaa euroa, kun hoidon keskimääräiseksi kestoksi oletetaan 8 kuukautta. Kuvio 9 havainnollistaa potilasmäärän vaikutusta kustannusten kertymiseen, kun hoitoaika on 4–12 kuukautta.



Kuvio 9. Potilasmäärän vaikutus atetsolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannuksiin erilaisilla hoidon pituuksilla (4–12 kuukautta).

4.4 Pohdinta

Atetsolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 64 000 euroa potilasta kohden, mikäli hoito kestää 8 kuukautta. Nivolumabi- ja pembrolitsumabi-hoidon kustannukset vastaavan pituiselta ajalta ovat samaa suuruusluokkaa (noin 62 000 ja 66 000 euroa). Epäsuoran vertailun (ks. alaluku 3.5) perusteella ei ole myöskään viitteitä siitä, että näiden lääkkeiden välillä olisi eroja vaikutuksissa elossaoloaikaan.

Fimean arvion mukaan noin 120 potilasta Suomessa vuosittain voisi soveltua saamaan atetsolitsumabia ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitona. Tällöin vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 7,8 miljoonaa euroa, mikäli keskimääräinen hoitoaika on 8 kuukautta. Mikäli keskimääräinen hoitoaika on yhden kuukauden arvioitua pidempi tai lyhyempi, kustannukset ovat vastaavasti noin miljoona euroa pienemmät tai suuremmat. Kustannusten oletetaan jakautuvan markkinoilla olevien PD-1- ja PD-L1-estäjien kesken, kuitenkin sillä rajauksella, että pembrolitsumabia voidaan käyttää vain PD-L1-positiivisten (TPS \geq 1 %) kasvainten hoitoon.

Mikäli PD-1- ja PD-L1-estäjien käyttö rajattaisiin myös atetsolitsumabin ja nivolumabin osalta vain PD-L1-positiivisten (TPS \geq 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) kasvainten hoitoon, hoitoon soveltuvia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuosittain noin 60. Tällöin vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä noin 3,7 miljoonaa euroa, ja kustannukset oletettavasti jakaantuisivat markkinoilla olevien PD-1- ja PD-L1-estäjien kesken.

Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat keskeisiä kustannusten arviointiin vaikuttavia epävarmuustekijöitä. Myös mahdollisilla sairaalakohtaisilla alennuksilla voi olla merkitystä, varsinkin jos lääkevalmisteiden välille syntyy hintakilpailua. Fimean laskelmassa huomioitiin vain lääke- ja annostelukustannukset ilman mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa.

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa, eikä epäsuoran vertailun perusteella ole viitteitä siitä, että näiden lääkkeiden välillä olisi eroja vaikutuksissa elossaoloaikaan. Näin ollen hoidon valinta voisi käytännössä perustua edullisimmin saatavilla olevaan vaihtoehtoon, huomioiden mahdolliset hinnanalennukset ja käyttöaiheen mukaiset rajaukset. Lisäksi hoidon valintaan näiden vaihtoehtojen kesken voivat vaikuttaa myös hoidon toteuttamiseen liittyvät tekijät. Esimerkiksi pembrolitsumabi-hoidon aloitus edellyttää kasvaimen PD-L1-pisoituuden määrittämistä ja sitä, että pitoisuus on vähintään 1 %. Lisäksi eri valmisteiden annostelufrekvenssissä ja annostelun kestossa on eroja. Nivolumabi annostellaan kahden viikon välein 60 minuutin infuusiona, mutta atetsolitsumabi⁷ ja pembrolitsumabi annostellaan 3 viikon välein 30 minuutin infuusiona. Lyhyempi annostelu-aika ja pidempi annosteluväli voi olla potilaan näkökulmasta parempi vaihtoehto, mutta sen vaikutukset esimerkiksi tarvittaviin annosteluresursseihin (30 vs. 60 minuutin infuusio) tai matkakustannuksiin (annosteluväli 2 vs. 3 viikkoa) ovat varsin vähäiset. Joissakin tapauksissa myös potilaan painolla voi olla vaikutusta hoitovaihtoehdon valintaan, koska osa valmisteista annostellaan painon mukaan ja osa painosta riippumatta.

Alustavan suosituksen (lokakuu 2017) mukaan Iso-Britanniassa ei suositella atetsolitsumabia ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon, koska hoitoa ei voida pitää kustannus-vaikuttavana vertailuhoitoin nähden (NICE 2017). Ruotsissa, Norjassa tai Kanadassa suosituksia ei tiettävästi ole vielä julkaistu. Nivolumabia ja pembrolitsumabia on monissa maissa suositeltu ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon lähinnä tietyin rajauksin, ehdollisena hinnanalennukselle.

⁷ atetsolitsumabi-hoidossa ensimmäisen infuusion kesto on 60 minuuttia, mutta jos potilas sietää tämän hyvin, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi)

LÄHTEET

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

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 Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Opdivo (nivolumab). EMA/682492/2015. First published 1.12.2015.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500197950.pdf [siteerattu 26.10.2017]. Tekstiivite (EPAR-nivolumabi 2015)

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Opdivo (nivolumab). EMA/246304/2016. First published 1.4.2016.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf [siteerattu 26.10.2017]. Tekstiivite (EPAR-nivolumabi 2016)

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report, Keytruda (pembrolizumab). EMA/546566/2016. First published 15.8.2016.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf [siteerattu 26.10.2017]. Tekstiivite (EPAR-pembrolizumabi 2016)

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecentriq (atezolizumab), EMA/505694/2017. First published 29.9.2017.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf [siteerattu 3.10.2017]. Tekstiivite (EPAR – atetsolizumabi 2017)

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2015. Guideline. Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons Amended JA1 Guideline Final Nov 2015. <http://eunetha.eu/outputs/comparators-comparisons-direct-and-indirect-comparisons-amended-ja1-guideline-final-nov-2015> [siteerattu 4.10.2017].

Gadgeel SM, Ciardello F, Rittmeyer A ym. OAK, a randomized Ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. Oral presentation at 17th IASLC World Conference on Lung Cancer, December 4-7, 2016, Vienna, Austria.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M ym. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.

Herbst RS, Baas P, Kim DW ym. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J ym. PD-1- ja PDL1-vasta-aineet. Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönoton 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 [siteerattu 27.3.2017]. Tekstiivite (Härkönen ym. 2016a)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T ym. 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.

http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+6_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65 [siteerattu 27.3.2017]. Tekstiivite (Härkönen ym. 2016b)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolizumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. 16 s. ISBN 978-952-5624-70-0. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+13+2016+Pembrolizumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa/14ef03db-b15c-4fe5-9e3e-c0c93c86e052> [siteerattu 20.3.2017]. Tekstiivite (Härkönen ym. 2016c)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolizumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017. 39 s. ISBN 978-952-5624-78-6.

<http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+6+2017+Pembrolizumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+ensilinjan+hoidossa.pdf/c87bcb17-afcd-bad5-8e87-f23b107c0020> [siteerattu 24.10.2017]

Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest.* 2017 Aug;152(2):271-281.

Käypä hoito -suositus, keuhkosyöpä. Päivitetty 21.3.2017.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=hoi06050> [siteerattu 5.5.2017]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appraisal consultation document. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Issue date: October 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10108/documents/appraisal-consultation-document-2> [siteerattu 13.11.2017]

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

Peters S, Gettinger S, Johnson ML ym. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol.* 2017 Aug 20;35(24):2781-2789.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG ym. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D ym. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):255-265.

Suomen syöpärekisteri, päivitetty 5.3.2016. www.syoparekisteri.fi [siteerattu 18.5.2017]

Suomen syöpärekisteri 2017. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot> [siteerattu 3.11.2017]

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut i landstingen. Opdivo (nivolumab). Datum för expedieringav underlag: 2015-12-17. http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_opdivo_lungcancer.pdf [siteerattu 12.4.2016]. Tekstiivite (TLV 2015)

Vallieres E, Felip E, Altorki N ym. PS01.55: IMpower010: Phase III Study of Atezolizumab vs BSC After Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected NSCLC: Topic: Medical Oncology. *J Thorac Oncol.* 2016 Nov;11(11S):S304.

Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi/Tecentriq® (29.9.2017). http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf [siteerattu 3.10.2017]

Valmisteyhteenveto, nivolumabi/Opdivo® (20.7.2017). http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [siteerattu 3.10.2017]

Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi/Keytruda® (2.8.2017). http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf [siteerattu 3.10.2017]

Yaqub F. Nivolumab for squamous-cell non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):e319.

LIITTEET

Liite 1: Meneillään olevat tutkimukset atetsolitsumabista keuhkosyövän hoidossa

Meneillään olevia tutkimuksia haettiin Clinical Trials -tietokannasta⁸. Haun tavoitteena oli löytää sellaiset satunnaistetut kontrolloidut faasin II–IV tutkimukset (RCT), joissa tutkitaan atetsolitsumabin vaikutuksia keuhkosyövän hoidossa. Haun kriteerinä oli, että tutkimus on käynnistynyt (rekrytointi on alkanut), mutta tuloksia ei ole vielä julkaistu.

Haussa tunnistettiin 42 tutkimusta, joista 29 karsiutui pois muun muassa seuraavin perustein:

- potilaiden rekrytointi ei ole vielä alkanut (4)
- tuloksia on jo julkaistu (4)
- tutkimus on keskeytetty ("withdarwn tai terminated") eli julkaistavia tuloksia ei ole odotettavissa (3)
- tutkimusasetelma ei vastannut hakukriteereitä (esim. ei-satunnaistettu tutkimus, muu kuin keuhkosyöpä tai muu kuin atetsolitsumabi-hoito) (18)

Hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia oli 13, ja ne on kuvattu tarkemmin alla olevassa taulukossa. Haussa ei löytynyt yhtään faasin IV tutkimusta. Fimea pyysi myös myyntiluvan haltijaa toimittamaan tiedot meneillään olevista faasin II ja III tutkimuksista, jotka käsittelevät atetsolitsumabi-hoitoa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Myyntiluvan haltija toimitti listan 30 tutkimuksesta, jotka kaikki sisältyivät myös Fimean tekemään tietokantahakuun (42 tunnistettua tutkimusta).

Taulukko. Meneillään olevat faasin II ja III tutkimukset atetsolitsumabista keuhkosyövän hoidossa.

Tutkimus	Faasi	Tutkimuspopulaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisijaisen muuttujan osalta
Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC), 1. hoitolinja						
NCT02409355 (IMpower111)	3	Aiemmin hoitamaton, levinneisyysasteen IV levyepiteeliperäinen NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi 1200 mg IV, # • Gemsitabiini 1250 mg/m²+sisplatiini 75 mg/m² tai gemsitabiini 1000 mg/m²+karboplatiini AUC 5 IV # 	8	PFS	9/2017
NCT02486718 (IMpower010)	3	Aiemmin systeemillä kemoterapialla hoitamaton, mutta kirurgisesti hoidettu 4-12 vk:a ennen tutkimusta. Levinneisyysasteen IB-IIIa NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Aluksi molemmat ryhmät saavat 4 sykliä (sykli = 21 pvä) sisplatiini-pohjaista kemoterapiaa, jonka jälkeen satunnaistetaan kahteen ryhmään: • Atetsolitsumabi 1200 mg IV 21 päivän välein, yhteensä 16 hoitosykliä • Tukihoido (best supportive care) 	1 127	DFS, OS	9/2026
NCT02367781 (IMpower130)	3	Aiemmin hoitamaton, levinneisyysasteen IV, ei-levyepiteeliperäinen NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi 1200mg IV ja karboplatiini 6 mg/ml/minoutti IV # ja nab-paklitakseli 100mg/m², 1, 8 ja 15 pv, 21-pv:n hoitojaksolla. <i>Ylläpitohoito:</i> atetsolitsumabi 1200 mg IV. • Karboplatiini AUC 6 IV, 1. pv:nä ja nab-paklitakseli 100 mg/m² 1., 8., ja 15. pv:nä, 21-pv:n hoitojaksolla. <i>Ylläpitohoito:</i> tukihoido (best supportive care) 	724	PFS, OS	5/2018
NCT03191786	3	Aiemmin hoitamaton paikallisesti edennyt tai metastasoinut NSCLC (levinneisyysaste IIIB tai IV). Kriteerinä on, että potilaat eivät alentuneen suorituskyvyn (ECOG 2–3) vuoksi	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi 1200 mg IV # • Joko vinorelbiini po tai IV, tai gemsitabiini IV, tutkijoiden valinnan mukaan 	441	OS	1/2021

⁸ Clinical Trials -haku 26.9.2017 ja 24.10.2017: ["atezolizumab" AND "lung" + phase 2, 3, 4]

		sovellu platinapohjaiseen kemoterapiaan (duplettihoitoon). Kasvaimen tulee olla EGFR- ja ALK-negatiivinen.				
NCT02657434 (IMpower132)	3	Levinneisyysasteen IV ei-levyepiteeliperäinen NSCLC, ei aiempaa hoitoa metastasoineeseen tautiin. Kasvaimen tulee olla EGFR- ja ALK-negatiivinen.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Induktio:</i> Atetsolitsumabi 1200 mg IV ja lisäksi pemetreksedi 500mg/m² IV # ja tutkijan valinnan mukaan joko karboplatiini IV 6 mg/ml/min IV tai sisplatiini 75 mg/m² IV #. Jos kliinistä hyötyä → <i>Ylläpitohoito:</i> Atetsolitsumabi 1200 mg IV ja pemetreksedi 500 mg/m² IV, # • <i>Induktio:</i> Pemetreksedi 500mg/m² IV, # ja tutkijan valintaan perustuen joko karboplatiini IV 6 mg/ml/min tai sisplatiini IV 75mg/m², #. Jos hyötyä → <i>ylläpitohoito:</i> Pemetreksedi 500 mg/m² IV # 	568	PFS, OS	11/2019
NCT02366143 (IMpower150)	3	Levinneisyysasteen IV ei-levyepiteeliperäinen NSCLC, ei aiempaa hoitoa metastasoineeseen tautiin.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Induktio:</i> atetsolitsumabi 1200mg IV ja paklitakseli 200 mg/m² IV ja Karboplatiini 6 mg/ml/min IV, # <i>Ylläpitohoito:</i> atetsolitsumabi 1200 mg IV • <i>Induktio:</i> atetsolitsumabi 1200mg IV ja bevasitsumabi 15 mg/kg IV, lisäksi paklitakseli 200 mg/m² IV ja karboplatiini 6 mg/ml/min IV #. <i>Ylläpitohoito:</i> atetsolitsumabi • <i>Induktio:</i> bevasitsumabi 15 mg/kg IV, lisäksi paklitakseli 200 mg/m² IV ja karboplatiini 6 mg/ml/min IV #. <i>Ylläpitohoito:</i> bevasitsumabi 15 mg/kg IV 	1 202	PFS, OS	11/2017
NCT02367794 (IMpower131)	3	Aiemmin hoitamaton, levinneisyysasteen IV levyepiteeliperäinen NSCLC.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Induktio:</i> Atetsolitsumabi 1200mg IV, paklitakseli 200mg/m² IV ja karboplatiini 6 mg/ml/min IV, #, 4–6 sykliä. Potilaat, jotka hyötyvät hoidosta, saavat <i>ylläpitohoitona</i> atetsolitsumabia 1200 mg IV. • <i>Induktio:</i> Atetsolitsumabi 1200mg IV ja karboplatiini 6 mg/ml/min IV, #. Nab-Paklitakseli 100mg/m² IV 1., 8. ja 15. pv:nä 21 pv:n jaksossa. Induktioidon kesto 4–6 sykliä. Potilaat, jotka hyötyvät hoidosta, saavat <i>ylläpitohoitona</i> atetsolitsumabia 1200 mg IV. • <i>Induktio:</i> Karboplatiini 6 mg/ml/min IV annetaan 1. pv:nä, ja nab-paklitakseli 100mg/m² IV 1., 8. ja 15. pv:nä, 21 pv:n jaksossa. Jos tauti etenee, kaikki tutkimuslääkkeet lopetetaan. <i>Ylläpitohoito:</i> tukihoido (best supportive care). 	1 021	PFS, OS	1/2018
NCT02409342 (IMpower110)	3	Aiemmin hoitamaton levinneisyysasteen IV NSCLC (levyepiteeli- tai ei-levyepiteeliperäinen). Kasvaimen tulee olla PD-L1-positiivinen sekä EGFR- ja ALK-negatiivinen.	<ul style="list-style-type: none"> • Levyepiteeli tai ei-levyepiteeli NSCLC: Atetsolitsumabi 1200mg IV # • Ei-levyepiteeli-NSCLC, <i>induktio:</i> Pemetreksedi 500 mg/m² yhdistettynä joko sisplatiiniin 75mg/m² tai karboplatiiniin AUC 6, #, 4–6 sykliä. <i>Ylläpitohoito:</i> Pemetreksedi 500 mg/m² IV • Levyepiteeli-NSCLC, <i>induktio:</i> Gemsitabiini 1250 mg/m² tai 1000 mg/m² 1. ja 8. pv:nä 21 pv:nä yhdistettynä sisplatiiniin 75mg/m² tai karboplatiiniin AUC 5, #, 4–6 sykliä. <i>Ylläpitohoito:</i> tukihoido (best supportive care) 	555	OS	1/2019
Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC), 2. tai myöhempi hoitolinja						
NCT03023423	1b/2	Levinneisyysasteen IIIB tai IV NSCLC, 2. tai 3. hoitolinja	<ul style="list-style-type: none"> • A: Atetsolitsumabi 1,200 mg IV #. Jos tauti etenee, voi siirtyä hoitolinjaan B • B: Daratumumabi 16 mg/kg IV päivinä 1, 8 ja 15, ja sen jälkeen #. Atetsolitsumabi 1200 mg IV, 2. pv:nä 1:llä 21 pv:n kierrosella ja sen jälkeen #. 	96	ORR	7/2018
NCT02813785 (IMpower210)	3	Paikallisesti edennyt tai metastasoanut, leikkaushoitoon soveltumaton NSCLC. Tauti on edennyt aiemman platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen.	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi 1200mg IV • Dosemakseli 75 mg/m² IV 	563	OS	4/2019
Pienisolainen keuhkosyöpä (SCLC)						
NCT03059667 (IFCT-1603)	2	SCLC, aiempi platina-etoposidi-hoito vähintään 2 syklin ajan.	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi 1200 mg IV # • Topotekaani (p.o. 2.3 mg/m² tai IV 1.5 mg/m² 1-4 päivää) tai uusintahoido (re-induction) karboplatiini - etoposidi kemoterapialla. 	70	Vastepro-sentti (response rate)	10/2018
NCT03041311 (G1T28-05)	2	Aiemmin hoitamaton (extensive stage) SCLC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Induktio:</i> Trilaciclib 240 mg/m² IV, 1., 2. ja 3. pv:nä 21 pv:n hoitojaksolla (E/P/A therapy cycle), 4 hoitojaksoa. Etoposide 100 mg/m² IV, 1., 2. ja 3. pv:nä jokaisella 21 pv:n hoitojaksolla. Karboplatiini 5 mg/ml/min IV ja atetsolitsumabi 1200 mg IV #. <i>Ylläpitohoito:</i> Atetsolitsumabi 1200 mg IV. • <i>Induktio:</i> Lume IV, 1., 2., ja 3. pv:nä 21 pv:n hoitojaksolla (E/P/A therapy cycle), 4. hoitojaksoa. Etoposidi 100 mg/m² IV 1., 2. ja 3. pv:nä 21 pv:n hoitojaksolla. Karboplatiini 5 mg/ml/min IV, ja atetsolitsumabi 1200 mg IV #. <i>Ylläpitohoito:</i> Atetsolitsumabi 1200 mg IV 	100	OS + hoitoon liittyvät haittavaikutukset	5/2020
NCT02763579 (IMpower133)	3	Extensive stage (ES)-SCLC. Ei aiempaa systeemistä hoitoa ES-SCLC:hen. Mikäli potilas on saanut aiempaa hoitoa limited-stage SCLC-tautiin, hoidosta tulee olla vähintään puoli vuotta aikaa.	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi 1200 mg IV + Karboplatiini 5 mg/ml/min IV + Etoposidi 100 mg/m² induktiohoitona 4 syklin ajan, jonka jälkeen ylläpitohoitona atetsolitsumabi-monoterapia. • Lume + Karboplatiini 5 mg/ml/min IV + Etoposidi 100 mg/m² IV induktiohoitona 4 syklin ajan. Ylläpitohoitona lume 	500	PFS, OS	8/2019

NSCLC: ei-pienisolainen keuhkosyöpä; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **DFS:** tautivapaa elossaoloaika (disease free survival); **ORR:** Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate); **IV:** annostelu laskimonsisäisesti; **po:** annostelu suun kautta

annetaan 1. päivänä 21 päivän sykleinä

Liite 2: OAK-, CheckMate 017-, CheckMate 057- ja KEYNOTE-010-tutkimusten tutkimuspopulaatiot

	Levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen syöpä		Levyepiteeliperäinen syöpä		Ei-levyepiteeliperäinen syöpä		Levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen syöpä	
	OAK		CheckMate 017		CheckMate 057		KEYNOTE-010	
	Atetsolitsumabi (n = 425) n (%)	Dosetakseli (n = 425) n (%)	Nivolumabi (n = 135) n (%)	Dosetakseli (n = 137) n (%)	Nivolumabi (n = 292) n (%)	Dosetakseli (n = 290) n (%)	Pembrolitsumabi 2 mg/kg (n = 344) n (%)	Dosetakseli (n = 343) n (%)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	63 (33–82)	64 (34–85)	62 (39–85)	64 (42–84)	61 (37–84)	64 (21–85)	63 (56–69)	62 (56–69)
Ikä alle 65 vuotta	235 (55)	218 (51)	79 (59)	73 (53)	184 (63)	155 (53)	201 (58)	209 (61)
Miehiä	261 (61)	259 (61)	111 (82)	97 (71)	151 (52)	168 (58)	212 (62)	209 (61)
Kasvaimen levinneisyysaste								
IIIB	29 (7) ¹	19 (5) ¹	29 (22)	24 (18)	20 (7)	24 (8)	21 (6)	22 (6)
IV	396 (93) ²	406 (95) ²	105 (78)	112 (82)	272 (93)	266 (92)	315 (92)	312 (91)
Potilaan suorituskyky								
ECOG 0	155 (36)	160 (38)	27 (20)	37 (27)	84 (29)	95 (33)	112 (33)	116 (34)
ECOG 1	270 (64)	265 (62)	106 (79)	100 (73)	208 (71)	194 (67)	229 (67)	224 (65)
Ei koskaan tupakoinut	84 (20)	72 (17)	10 (7)	7 (5)	58 (20)	60 (21)	63 (18)	67 (20)
EGFR mutaatio								
Positiivinen	42 (10)	43 (10)	-	-	44 (15)	38 (13)	28 (8)	26 (8)
Negatiivinen	318 (75)	310 (73)	-	-			293 (85)	294 (86)
(EML4)-ALK translokaatio								
Positiivinen	2 (<1)	0	-	-	13 (4)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Negatiivinen	223 (52)	201 (47)	-	-	-	-	307 (89)	310 (90)
Aiempien hoitolinjojen määrä (edenneeseen tautiin)								
1	320 (75)	320 (75)	134 (99)	137 (100)	256 (88)	259 (89)	243 (71)	235 (69)
2	105 (25)	105 (25)	1 (1)	0	35 (12)	31 (11)	66 (19)	75 (22)
≥ 3	-	-	-	-	-	-	27 (8)	29 (8)
Kasvaimen histologia								
Ei-levyepiteeliperäinen	313 (74)	315 (74)	0	0	(100)	(100)	240 (70)	240 (70)
Levyepiteeliperäinen	112 (26)	110 (26)	(100)	(100)	0	0	76 (22)	66 (19)
Etninen tausta								
Vaaleaihoinen	302 (71)	296 (70)	122 (90)	130 (95)	267 (91)	266 (92)	246 (72)	251 (73)
Aasialainen	85 (20)	95 (22)	4 (3)	2 (1)	9 (3)	8 (3)	73 (21)	72 (21)
Muut	18 (4)	20 (5)	7 (5)	4 (2)	16 (5)	16 (5)	18 (5)	9 (3)
PD-L1-ilmentyminen < 1 % ³	180 (42)	199 (47)	54 (40)	52 (38)	108 (47)	101 (45)	0	0
PD-L1-ilmentyminen ≥ 1 % ³	241 (57)	222 (52)*	63 (47)	56 (41)	123 (53)	123 (55)	344 (100)	343 (100)

¹locally advanced

²metastatic

³CheckMate 017-, CheckMate 057- ja KEYNOTE-010-tutkimuksissa käytettiin TPS-luokittelua (tumour proportion score), joka määrittelee PD-L1-ligandia ilmentävien kasvainsolujen osuuden. OAK-tutkimuksessa käytettiin TC- ja IC-perusteista luokittelua, eli PD-L1-ligandin ilmentymistä arvioitiin kasvainsolujen (tumourcell, TC) lisäksi myös kasvaimen infiltroivista immuunisoluista (tumour-infiltrating immune cell, IC) (ks. alaluku 3.1.1)

Liite 3. OAK-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat tulokset kasvaimen histologian ja PD-L1-ilmentymisen mukaan

	OS-mediaani, kk			
	n	Atetsolitsumabi	Dosetakseli	HR (95 %:n LV)
ITT-populaatio	850	13,8	9,6	0,73 (0,62–0,87)
Levyepiteeliperäinen NSCLC				
Mikä tahansa PD-L1-pitoisuus	222	8,9	7,7	0,73 (0,54–0,98)
TC3 tai IC3	41	17,5	11,6	0,57 (0,27–1,20)
TC2/3 tai IC2/3	77	10,4	9,7	0,76 (0,45–1,29)
TC1/2/3 tai IC1/2/3	130	9,9	8,7	0,71 (0,48–1,06)
TC0 ja IC0	89	7,6	7,1	0,82 (0,51–1,32)
Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC				
Mikä tahansa PD-L1-pitoisuus	628	15,6	11,2	0,73 (0,60–0,89)
TC3 tai IC3	96	22,5	8,7	0,35 (0,21–0,61)
TC2/3 tai IC2/3	188	18,7	11,3	0,61 (0,42–0,88)
TC1/2/3 tai IC1/2/3	333	17,6	11,3	0,72 (0,55–0,95)
TC0 ja IC0	290	14,0	11,2	0,75 (0,57–1,00)

Lähteet: EPAR-atetsolitsumabi 2017, Gadgeel ym. 2016

ITT: hoitoaieanalyysin mukainen populaatio; **TC3 tai IC3**: vahvasti PD-L1-positiivinen kasvain; **TC0 ja IC0**: PD-L1-negatiivinen kasvain (ks. TC- ja IC-luokittelun tarkemmat määritelmät taulukosta 2).

Liite 4: Kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavien alaryhmäanalyysien tulokset OAK-tutkimuksessa

Alaryhmä	n	OS-mediaani, kk		HR (95 %:n LV)
		Atetsoliitsumabi	Dosetakseli	
ITT-populaatio	850	13,8	9,6	0,73 (0,62–0,87)
Nainen	330	16,2	11,2	0,64 (0,49–0,85)
Mies	520	12,6	9,2	0,79 (0,64–0,97)
Ikä < 65 v.	453	13,2	10,5	0,80 (0,64–1,00)
Ikä ≥ 65 v.	397	14,1	9,2	0,66 (0,52–0,83)
Suorituskyky ECOG 0	315	17,6	15,2	0,78 (0,58–1,04)
Suorituskyky ECOG 1	535	10,6	7,6	0,68 (0,56–0,84)
1 aiempi hoitolinja	640	12,8	9,1	0,71 (0,59–0,86)
2 aiempaa hoitolinjaa	210	15,2	12,0	0,80 (0,57–1,12)
Ei-levyepiteeliperäinen kasvain	628	15,6	11,2	0,73 (0,60–0,89)
Levyepiteeliperäinen kasvain	222	8,9	7,7	0,73 (0,54–0,98)
Ei koskaan tupakoinut	156	16,3	12,6	0,71 (0,47–1,08)
Tupakoi nykyisin tai on lopettanut	694	13,2	9,3	0,74 (0,61–0,88)
Keskushermostometastaasit: kyllä	85	20,1	11,9	0,54 (0,31–0,94)
Keskushermostometastaasit: ei	765	13,0	9,4	0,75 (0,63–0,89)
KRAS-mutaatioposiivinen kasvain	59	17,2	10,5	0,71 (0,38–1,35)
KRAS-villityypin kasvain	203	13,8	11,3	0,83 (0,58–1,18)
EGFR-mutaatioposiivinen kasvain	85	10,5	16,2	1,24 (0,71–2,18)
EGFR-villityypin kasvain	628	15,3	9,5	0,69 (0,57–0,83)

Lähteet: EPAR-atetsoliitsumabi 2017, Rittmeyer ym. 2017

Liite 5: Haittavaikutusten ilmaantuvuus atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabi-tutkimuksissa

	OAK-tutkimus (EPAR-atetsolitsumabi 2017, Rittmeyer ym. 2017)				CheckMate 017-tutkimus (Brahmer ym. 2015, EPAR-nivolumabi2015)				CheckMate 057-tutkimus (Borghaei ym. 2015)				Keynote-010 –tutkimus (EPAR-pembrolitsumabi 2016, Herbst ym. 2015)			
	Atetsolitsumabi (N = 609)		Dositakseli (N = 578)		Nivolumabi (n = 131)		Dositakseli (n = 129)		Nivolumabi (n = 287)		Dositakseli (n = 268)		Pembrolitsumabi 2 mg/kg (n = 339)		Dositakseli (n = 309)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–4	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–5	Haitta- aste 1–5	Haitta- aste 3–5
Mikä tahansa haittavaikutus	573 (94)	227 (37)	555 (96)	310 (54)	-	-	-	-	280 (98)	132 (46)	265 (99)	189 (67)	-	-	-	-
Hoitoon liittyvä haittavaikutus	390 (64)	90 (15)	496 (86)	247 (43)	76 (58)	9 (7)	111 (86)	71 (55)	199 (69)	30 (10)	236 (88)	144 (54)	215 (63)	43 (13)	251 (81)	109 (35)
Kaikki kuolemat	10 (2)		14 (2)		-		-		-		-		-		-	
Hoitoon liittyvät kuolemat	0		1 (<1)		0		3 (2)		1 (<1)		1 (<1)		3 (1)		5 (2)	
Vakava haittavaikutus (SAE)	194 (32)		181 (31)		61 (47)	36 (28)	70 (54)	42 (33)	-	-	-	-	115 (34)		107 (35)	
Hoitoon liittyvä vakava haittavaikutus (SAE)	63 (10)		102 (18)		9 (7)	3 (2)	31 (24)	25 (19)	21 (7)	15 (5)	53 (20)	48 (18)	32 (9)		42 (14)	
Hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvän haittavaikutuksen vuoksi	46 (8)*		108 (19)*		4 (3)	2 (2)	13 (10)	8 (6)	14 (5)	11 (4)	40 (15)	18 (7)	15 (4)		31 (10)	
Yleisimmät hoitoon liittyvät (treatment related) haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista jossakin hoitoryhmässä																
Uupumus (fatigue)	87 (14)	-	177 (31)	-	21 (16)	1 (1)	42 (33)	10 (8)	46 (16)	3 (1)	78 (29)	13 (5)	46 (14)	4 (1)	76 (25)	11 (4)
Pahoinvointi	53 (9)	-	112 (19)	-	12 (9)	0	30 (23)	2 (2)	34 (12)	2 (1)	70 (26)	2 (1)	37 (11)	1 (<1)	45 (15)	1 (<1)
Alentunut ruokahalu	52 (9)	-	116 (20)	-	14 (11)	1 (1)	25 (19)	1 (1)	30 (10)	0	42 (16)	3 (1)	46 (14)	3 (1)	49 (16)	3 (1)
Voimattomuus (asthenia)	51 (8)	-	96 (16)	-	13 (10)	0	18 (14)	5 (4)	29 (10)	1 (<1)	47 (18)	6 (2)	20 (6)	1 (<1)	35 (11)	6 (2)
Ripuli	47 (8)	-	109 (19)	-	10 (8)	0	26 (20)	3 (2)	22 (8)	2 (1)	62 (23)	3 (1)	24 (7)	2 (<1)	56 (18)	7 (2)
Perifeerinen turvotus	-	-	-	-	2 (2)	0	8 (6)	0	8 (3)	0	28 (10)	1 (<1)	5 (2)	0	21 (7)	0
Lihaskipu (myalgia)	21 (3)	-	81 (14)	-	2 (2)	0	13 (10)	0	7 (2)	1 (<1)	30 (11)	0	9 (3)	0	29 (9)	0
Anemia	24 (4)	-	114 (20)	-	2 (2)	0	28 (22)	4 (3)	6 (2)	1 (<1)	53 (20)	7 (3)	10 (3)	3 (1)	40 (13)	5 (2)
Kaljuus	3 (<1)	-	198 (34)	-	0	0	29 (22)	1 (1)	1 (<1)	0	67 (25)	0	3 (1)	0	101 (33)	2 (<1)
Neutropenia	7 (1)	-	85 (15)	-	1 (1)	0	42 (33)	38 (30)	1 (<1)	0	83 (31)	73 (27)	1 (<1)	0	44 (14)	38 (12)
Kuumeinen neutropenia	0	-	61 (11)	-	0	0	14 (11)	13 (10)	0	0	27 (10)	26 (10)	0	0	15 (5)	15 (5)
Leukopenia	-	-	-	-	1 (1)	1 (1)	8 (6)	5 (4)	0	0	27 (10)	22 (8)	3 (1)	0	9 (3)	8 (3)
Oksetelu	-	-	-	-	4 (3)	0	14 (11)	1 (1)	15 (5)	0	20 (8)	0	12 (4)	0	24 (8)	2 (<1)
Perifeerinen neuropatia	6 (1)	-	58 (10)	-	1 (1)	0	15 (12)	3 (2)	3 (1)	0	25 (9)	3 (1)	2 (<1)	0	28 (9)	1 (<1)
Suutulehdus (stomatitis)	13 (2)	-	59 (10)	-	-	-	-	-	3 (1)	0	23 (9)	2 (1)	13 (4)	0	43 (14)	3 (1)

*Kaikki keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset eivät OAK-tutkimuksessa olleet välttämättä hoitoon liittyviä (muissa tutkimuksissa olivat "treatment related" tai "drug related")

-: tieto ei saatavilla

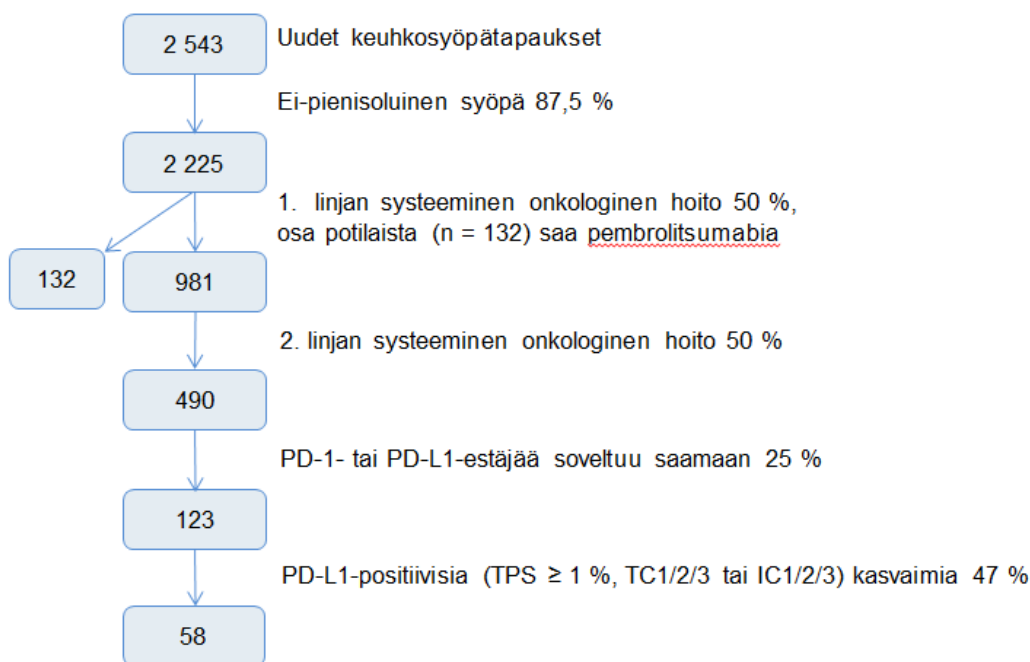
Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Liite 6: Hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arviointi

Toisen linjan atetsolitsumabi-, (nivolumabi- tai pembrolitsumabi-)hoitoon soveltuvien potilaiden määrää arvioitiin samankaltaisin periaattein kuin Fimean aiemmassa nivolumabi-arvioinnissa (Härkönen ym. 2016b). Laskelmaa on havainnollistettu myös alla olevassa kuviossa.

- Keuhkosityövän keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus vuosina 2010–2014 oli Suomessa 2 543 (Suomen Syöpärekisteri 2016).
- 85–90 % keuhkosityövästä on histologialtaan ei-pienisoluisia (Novello ym. 2016). Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin ei-pienisoluisen syövän osuutena 87,5 %.
- Noin 50 % diagnoosin saaneista potilaista saa ensimmäisen linjan systeemistä onkologista hoitoa (ks. Härkönen ym. 2016b).
- Osa kasvaimista on vahvasti PD-L1-positiivisia (TPS \geq 50 %) eikä niissä ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita. Osa tällaisen kasvaimen omaavista potilaista voi saada ensilinjan hoitona pembrolitsumabia. Fimean aiemman arvon mukaan (Härkönen ym. 2017) tällaisia potilaita on vuosittain 132. Oletuksena oli, että pembrolitsumabia ensilinjan hoitona saaneet potilaat eivät saa toisen linjan hoitona atetsolitsumabia tai muuta PD-1- tai PD-L1-estäjää.
- Fimean oletus oli, että 50 % ensilinjan hoitoa saaneista potilaista saa myös toisen linjan hoitoa (Härkönen ym. 2016b).
- Fimean arvion mukaan 25 % toisen linjan hoitoa saavista potilaista voisi soveltua saamaan atetsolitsumabi-hoitoa tai muuta PD-1- tai PD-L1-estäjää.
- Arviolta 47 % kasvaimista on PD-L1-positiivisia eli PD-L1-ilmentyksen taso kasvainsoluissa tai kasvaimen infiltoivissa immuunisoluissa on vähintään 1 %. Tämä arvio on keskiarvo seuraavista tutkimuksista: CheckMate 057 -tutkimuksessa 42,3 % (Borghaei ym. 2015) ja CheckMate 017 -tutkimuksessa 43,8 % (Brahmer ym. 2015) kasvaimista oli sellaisia, joissa PD-L1 ilmentymisen taso oli vähintään 1 % (TPS \geq 1 %). OAK-tutkimuksessa (Rittmeyer ym. 2017) 54,4 % kasvaimista oli sellaisia, joissa PD-L1-ilmentyksen taso kasvainsoluissa tai kasvaimen infiltoivissa immuunisoluissa oli vähintään 1 % (TC1/2/3 tai IC1/2/3).



Kuvio. Fimean arvio vuosittaisesta potilasmäärästä Suomessa.



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