

Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
5/2021

Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 5/2021

Julkaisuajankohta maaliskuu/2021
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2021

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

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-20-3
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Wikman

Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Antti Hyvärinen

Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

Arviointipäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	9
1. Arvioinnin tavoite	10
2. Terveysongelma ja arvioitava hoito	11
2.1. Uroteelikarsinooma	11
2.2. Hoitovaihtoehdot paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa	11
2.3. Avelumabi	13
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	14
3.1. Avelumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	14
3.2. Avelumabi-hoidon vaikutus lopputuloksiin	16
3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)	17
3.2.2. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	17
3.2.3. Hoitovaste	18
3.2.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu	18
3.3. Alaryhmäanalyysit	19
3.4. Turvallisuus	19
3.5. Meneillään olevat tutkimukset	21
3.6. Pohdinta	22
4. Kustannusvaikuttavuus	24
4.1. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli	24
4.1.1. Kokonaiselossaoloaika	26
4.1.2. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	27
4.1.3. Hoidon kesto	27
4.1.4. Utiliteetit	28
4.1.5. Kustannukset	29
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	32
4.2.1. Perusanalyysin tulokset	32
4.2.2. Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit	33
4.3. Pohdinta	35
5. Budjettivaikutus	38
5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät	38
5.2. Potilasmäärä	38
5.3. Potilaskohtaiset kustannukset	39
5.4. Budjettivaikutus	39
6. Johtopäätökset	41

Lähteet	42
Liitteet	43

Tiivistelmä

Wikman E, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2021. 59 s. ISBN 978-952-7299-20-3.

Avainsanat: Avelumabi, uroteelikarsinooma, ylläpitolääkehoito

Avelumabi on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana ensilinjan ylläpitohoitoon aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma, ja joilla tauti ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen. Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä.

Tutkimusnäyttö avelumabi-ylläpito-hoidon vaikutuksista perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen (JAVELIN Bladder 100). Tutkimuksessa 700 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan avelumabia tai pelkkää oireenmukaista hoitoa. Tuloksia on saatavilla pääosin analyysijankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli noin 19 kuukautta.

JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 7,5 kuukautta pidempi avelumabia saaneilla verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneisiin potilaisiin. Avelumabiryhmässä myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli pidempi ja hoitovasteen saaneiden osuus suurempi verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneisiin. Avelumabi-ylläpito-hoidon vaikutukset ovat johdonmukaisia eri alaryhmissä eli tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi avelumabi-hoidosta toisia enemmän (tai vähemmän).

JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa lähes kaikilla avelumabia saaneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma, ja lähes puolella potilasta vähintään 3 asteen haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 78 % avelumabia saaneista potilaista. Avelumabi-ryhmässä lähes kaikkia haittatapahtumia havaittiin enemmän kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä, mutta tämä voi osin johtua siitä, että avelumabia saaneiden hoidon kesto oli lähes kaksi kertaa pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneilla.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan avelumabi-ylläpito-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 96 000 €/QALY kun sitä vertaa pelkkään ensilinjan jälkeiseen oireenmukaiseen hoitoon. Analyysin mukaan avelumabi-hoidon lisäkustannukset ovat noin 60 000 €. Lisäelinvuosia saavutetaan arviolta 1 ja laatupainotettuja elinvuosia 0,63 enemmän kuin oireenmukaisella hoidolla. Myyntiluvan haltija on esittänyt avelumabille alennusta listahinnasta. Mikäli huomioidaan tämä alennus sekä muista jatkohoidoista saatavat alennukset, avelumabi-hoidon lisäkustannukset ovat noin potilasta kohden, ja ICER on /QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on oikeaa suuruusluokkaa, eikä tarvetta Fimean erilliselle analyysille ilmennyt. Herkkyysanalyysien perusteella analyysissä tehtyihin ekstrapolaatioihin liittyy verrattain vähän epävarmuutta.

Myyntiluvan haltijan mukaan avelumabi-hoitoon soveltuvia potilaita on arviolta vuosittain 67. Fimean arvion mukaan potilasmääräarvio on oikeaa suuruusluokkaa. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin perusteella avelumabi-ylläpito-hoidon lisäkustannukset ovat vuosittain 2,4–3,9 miljoonaa euroa oletuksella, että avelumabi-hoito korvaisi platinapohjaisen kemoterapian jälkeisen oireenmukaisen hoidon täysin. Avelumabin ja jatkohoitojen alennukset huomioiden budjettivaikutus on edellä mainittua noin kolmanneksen pienempi.

Resumé

Wikman E, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Avelumab som första linjens underhållsbehandling av urotelialt karcinom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2021. 59 s. ISBN 978-952-7299-20-3.

Nyckelord: Avelumab, urotelial karcinom, underhållsbehandling

Avelumab är avsett för användning som monoterapi vid första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer, och hos vilka sjukdomen inte har avancerat efter platinabaserad kemoterapi. Urotelial cancer är en cancer som beklär övergångsepitelet på insidan av urinvägarna.

Forskningsbevisen för effekten av underhållsbehandling med avelumab grundar sig huvudsakligen på en randomiserad öppen fas III multicenterstudie (JAVELIN Bladder 100). I undersökningen randomiserades 700 patienter (1:1) för att få avelumab eller endast symtomatisk behandling. Resultat finns huvudsakligen tillgängliga från tidpunkten för analysen, där uppföljningstidens median var cirka 19 månader.

I JAVELIN-Bladder 100-undersökningen var medianen för total överlevnad 7,5 månader längre hos patienter som fick avelumab jämfört med patienter som fick symtomatisk behandling. I avelumabgruppen var också den progressionsfria överlevnaden längre och andelen patienter som fick terapi var högre jämfört med patienter som fått symtomatisk behandling. Effekterna av underhållsbehandlingen med avelumab var enhetliga i olika undergrupper, dvs. utifrån resultaten kan man säga att någon patientgrupp skulle ha mer nytta av avelumabbehandlingen än andra (eller mindre). I undersökningen iaktogs hos nästan alla patienter som fått avelumab någon form av incident, och hos nästan hälften av patienterna minst en incident av grad 3. Incidenter i anknytning till behandlingen iaktogs hos cirka 78 % av patienter som fått avelumab. I avelumabgruppen iaktogs nästan alla incidenter i högre grad än i gruppen som fått symtomatisk behandling, men detta kan delvis bero på att behandlingens varaktighet för dem som fick avelumab var nästan dubbelt längre än för dem som fick symtomatisk behandling.

Enligt kostnadseffektivitetsanalysen som genomförts av innehavaren av försäljningstillståndet är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) av underhållsbehandlingen med avelumab cirka 96 000 €/QALY när den jämförs endast med symtomatisk behandling efter första linjens underhållsbehandling. Enligt analysen är de extra kostnaderna för avelumabbehandlingen cirka 60 000 €. Enligt uppskattningar uppnås 1 extra levnadsår och 0,63 kvalitetsjusterade levnadsår fler än med symtomatisk behandling. Innehavaren av försäljningstillståndet har föreslagit en rabatt på ■■■■ för avelumabs listpris. Om denna rabatt och rabatter för övrig fortsatt behandling beaktas, är de extra kostnaderna för avelumab-behandlingen cirka ■■■■ per patient, och ICER är ■■■■ €/QALY. Fimeas utvärderingsgrupp anser att analysen över kostnadseffektiviteten är av rätt storleksordning, och det har inte uppstått ett behov av en separat analys av Fimea. Extrapoleringarna som gjorts utifrån känslighetsanalyserna som gjorts i analysen är förknippade med relativt lite osäkerhet.

Enligt innehavaren av försäljningstillståndet finns det årligen 67 patienter som lämpar sig för avelumabbehandling. Enligt Fimeas bedömning är uppskattningen av antalet patienter av rätt storleksordning. Utifrån budgeteffektsanalysen som genomförts av innehavaren av försäljningstillståndet är tilläggskostnaderna för underhållsbehandling med avelumab årligen 2,4–3,9 miljoner euro, utgående från att underhållsbehandlingen helt och hållet skulle ersätta den symtomatisk behandling efter platinabaserad kemoterapi. Med beaktande av rabatterna för avelumab och fortsatta behandlingar är budgeteffekten cirka en tredjedel mindre än vad som anges ovan.

Abstract

Wikman E, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Avelumab as first-line maintenance treatment for urothelial carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2021. 59 p. ISBN 978-952-7299-20-3.

Keywords: Avelumab, urothelial carcinoma, maintenance therapy

Avelumab is indicated as monotherapy for the first-line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are progression-free following platinum-based chemotherapy. Urothelial carcinoma is a cancer of the inner lining, transitional epithelium, of the urinary tract. The research evidence on the effects of avelumab maintenance therapy is primarily based on a phase III randomised, open-label multi-centre study (JAVELIN Bladder 100). In the study, 700 patients were randomised (1:1) to receive avelumab or symptomatic treatment only. Results are mainly available for the time of analysis where the median of the follow-up was about 19 months.

In the JAVELIN Bladder 100 study, the median overall survival was 7.5 months longer for patients who received avelumab compared to patients who received symptomatic treatment. In the avelumab group, also the progression-free survival time was longer and the proportion of those who achieved a response to treatment was larger compared to those who received symptomatic treatment. The effects of the avelumab maintenance treatment are consistent across different subgroups, so based on the results, it is not possible to conclude that any specific patient group would benefit from the avelumab treatment more (or less) than the others.

In the study, an adverse event of some kind was observed in nearly all of the patients who received avelumab, and an adverse event of grade 3 or higher in almost half of the patients. Treatment-related adverse events were observed in about 78% of the patients who received avelumab. In the avelumab group, the incidence of the adverse events from nearly any cause was higher than in the group of those who received symptomatic treatment, but this may be partly due to the fact that the treatment of those who received avelumab was almost two times longer than that of those who received symptomatic treatment.

According to the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the avelumab treatment is approximately €96,000/QALY when compared to post-first-line symptomatic treatment alone. According to the analysis, the additional costs of the avelumab treatment are approximately €60,000. Approximately 1 additional life-year and 0.63 quality-adjusted life-years more are achieved than with symptomatic treatment. The marketing authorisation holder has proposed a [REDACTED] discount from the list price for avelumab. When this discount and the discounts obtained for the other follow-up therapies are taken into account, the additional costs of the avelumab treatment are about €[REDACTED] per, and the ICER is €[REDACTED]/QALY. In the opinion of Fimea's assessment team, the result of the cost-effectiveness analysis is of the correct order of magnitude, and no need appeared for a separate analysis by Fimea. The extrapolations carried out in the analysis based on sensitivity analyses involve relatively little uncertainty.

According to the marketing authorisation holder, the number of patients who are eligible for avelumab therapy is approximately 67 per year. According to Fimea's assessment, the estimated number of patients is of the correct order of magnitude. Based on the marketing authorisation holder's budget impact analysis, the additional costs of avelumab maintenance treatment are EUR 2.4–3.9 million, assuming that avelumab would completely replace the treatment following platinum-based chemotherapy. When the discounts for avelumab and follow-up therapies are taken into account, the budget impact is about one-third lower than that mentioned above.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. 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.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. 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.

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

AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
BSC	Oireenmukainen hoito (best supportive care)
EAU	Euroopan urologiyhdistys (European Association of Urology)
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society of Medical Oncology)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenosus)
KM	Kaplan-Meier
LV	Luottamusväli
ORR	Objektiivinen vasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)
RDI	Suhteellinen annosintensiiteetti (relative dose intensity)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää avelumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uroteelikarsinooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**. Yhteenvedo muissa maissa tehdyistä HTA-arvioinneista on esitetty **liitteessä 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, joiden tauti ei ole edennyt ensilinjan platinapohjaisessa solunsalpaajainduktiossa
Arvioitava lääkehoito	Avelumabi ylläpitohoito ensilinjassa
Vertailuhoidot	Hoito ilman avelumabi-ylläpitohoitoa ensilinjassa
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Aika taudin etenemiseen Vasteosuus (response rate) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Vasteen kesto Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2. Terveysongelma ja arvioitava hoito

2.1. Uroteelikarsinooma

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä. Virtsarakon pahalaatuisista kasvaimista 90 % on uroteelikarsinomia. Rakkosyövät voidaan määritellä invasiivisiksi tai etäpesäkkeisiksi TNM-luokituksen¹ avulla. Noin 25 % rakkosyöivistä on todettaessa kasvanut virtsarakon seinämään (T2-4a) tai lähettänyt etäpesäkkeitä (N1-3 tai M11)¹ (1, 2). Uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista noin 10-15 %:lla todetaan etäpesäkkeitä diagnoosihetkellä. Vuonna 2018 uusia rakko- ja virtsateiden syöpiä² todettiin 1447 (1101 miehillä, 346 naisilla).

Etäpesäkkeisessä taudissa ennuste on yleensä huono: mediaani elossaoloaika (OS) on tutkimuksissa raportoitu vaihtelevan välillä 8–16 kuukautta ensilinjan hoitoa saaneilla potilailla ja 7–9 kuukautta toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla (3-5). Sisplatiinia sisältävää hoitoa saaneiden potilaiden mediaani OS-aika on noin 12-14 kuukautta (6). Karboplatiinihoitoa annetaan niille potilaille, jotka eivät sovellu saamaan sisplatiinihoitoa esimerkiksi heikentyneen munuaisten toiminnan tai heikomman yleistilan vuoksi. Tästä syystä karboplatiinia saavilla saattaa olla huonompi elinajan ennuste.

2.2. Hoitovaihtoehdot paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa

Tällä hetkellä Suomessa ei ole kansallista hoitosuositusta uroteelikarsinooman hoidossa. Sen sijaan Euroopan urologiyhdistys (EAU, European Association of Urology) sekä Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO, European Society of Medical Oncology) on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2020 (1, 6).

Paikallisesti edenneen uroteelikarsinooman hoitosuositus

EAU:n suosituksen mukaan ei-etäpesäkkeisen paikallisesti lihakseen tunkeutuneen uroteelikarsinooman (T2–T4a, N0–Nx, M0) ensisijainen hoito on virtsarakon poisto eli kystektomia. Kystektomiaa edeltävästi neoadjuvanttihoitona potilas voi saada sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (1). Neoadjuvanttihoito parantaa potilaiden viiden vuoden kokonaiselossaoloaikaan noin 8 %:lla.

Noin 50 % paikallisesti edennyttä uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista tauti uusiutuu kystektomian jälkeen, ja usein uusiutuminen tapahtuu epäpesäkkeissä (6). Tällaisissa tapauksissa ensilinjan hoitona taudin uusiutumisen jälkeen suositellaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (**kuvio 1**).

¹ TNM-luokitus: Tis = carcinoma in situ, Ta = ei-invasiivinen papillaarinen karsinooma, T1 = tuumori tunkeutuu subepiteeliaaliseen sidekudokseen, T2 = tuumori tunkeutuu lihakseen, T3 = tuumori tunkeutuu rakkoa ympäröiviin kudoksiin, T4a = tuumori tunkeutuu eturauhasen stroomaan, kohtuun tai emättimeen, T4b = tuumori tunkeutuu lantion tai vatsaontelon seinämään, N0 = ei alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä, Nx = alueellisia imusolmukkeita ei voida määrittää, N1-3 = etäpesäkkeitä imusolmukkeissa, M0 = ei etäpesäkkeitä, M1 = etäpesäkkeitä kauempana.

² Rakko ja virtsatiet, diagnoosikoodit: C65–68, D09.0–1, D41.1–9.

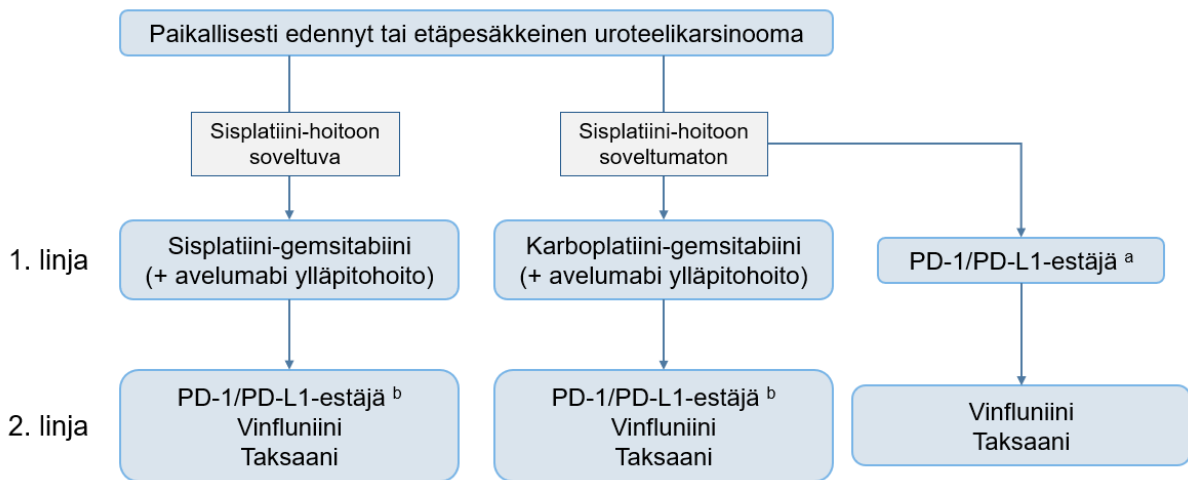
Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitosuositus

Uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista noin 10-15 %:lla todetaan etäpesäkkeitä diagnoosihetkellä (1). Systemisesti annettavana ensilinjan hoitona suositellaan platinapohjaista solunsalpaajahoitoa eli sisplatiinia yhdessä gemsitabiinin kanssa. Yli 50 % potilaista ei kuitenkaan sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa.

Sisplatiinia sisältävä hoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on jokin seuraavista:

- heikentynyt toimintakyky (WHO/ECOG > 1)
- munuaisten vajaatoiminta (GFR ≤ 60 ml/min)
- kuulon alenema (vaikeusaste ≥ 2)
- perifeerinen neuropatia
- sydämen vajaatoiminta

Sisplatiini-hoitoon soveltumattomille potilaille suositeltuja ensilinjan hoitoja ovat karboplatiini yhdessä gemsitabiinin kanssa tai PD-1/PD-L1³-estäjä, jos potilas on PD-L1-positiivinen (atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi) (**kuvio 1**) (1). ESMO:n hoitosuosituksen on lisätty vuonna 2020 avelumabi-ylläpitohoito platinapohjaista ensilinjan hoitoa saaneille.



Kuvio 1. Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitolinjat.

^a atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi; ^b atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi. **Lähde:** Muokattu ESMO 2020 (6).

Ensilinjan hoitoa annetaan noin 4–6 hoitosykliä⁴, jonka jälkeen potilas saa oireenmukaista hoitoa siihen asti, kunnes tauti etenee. Tässä arvioinnissa oireenmukaisella hoidolla tarkoitetaan lähinnä seurantaa siihen asti, kunnes tauti etenee, minkä jälkeen arvioidaan mahdollisuudet toisen linjan hoitoon.

Suomessa noudatetaan suurin piirtein **kuvi**on 1 mukaisia hoitokäytäntöjä. Tosin avelumabi-ylläpitoa ei toistaiseksi ole tiettävästi käytetty, ja vinfluniinin käyttö toisessa hoitolinjassa on vähäistä.

³ PD-L1 = Programmed Death Ligand 1

⁴ Yksi hoitosykli on kolme viikkoa.

2.3. Avelumabi

Avelumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdistuu solun pinnalla olevaan immunomodulatoriseen PD-L1-ligandiproteiiniin. Avelumabi on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana ensilinjan ylläpitohoitoon aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma, ja joilla tauti ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen.

Lisäksi avelumabia voidaan käyttää (7):

- monoterapiana metastasoituneen merkelinsolukarsinoman hoitoon aikuispotilailla
- yhdessä aksitinibin kanssa ensilinjan hoitona edenneen munuaissolukarsinoman hoitoon aikuispotilailla

Suosittelun avelumabi-annostus on 800 mg laskimoinfuusiona 60 minuutissa kahden viikon välein. Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee haittavaikutuksia, jota ei voida hyväksyä. Ennen neljää ensimmäistä infuusiota potilaille on annettava esilääkityksenä antihistamiinia ja parasetamolia.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt avelumabille myyntiluvan vuonna 2017. Käyttöaiheen laajennus avelumabille uroteelikarsinoman ensilinjan ylläpitohoitona on myönnetty tammikuussa 2021.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Avelumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Avelumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista.

Tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa avelumabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu pääosin faasin III tutkimuksessa (JAVELIN Bladder 100) (8). Yhteenveto JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksesta (8).

	JAVELIN Bladder 100
Tutkimusasetelma	Faasin III, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	JAVELIN Bladder 100, ClinicalTrials.gov: NCT02603432
Potilaat	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, joilla tauti ei edennyt ensilinjan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana
Interventio	Avelumabi laskimoinfuusiona annoksella 10 mg/kg kahden viikon välein (n=350) + oireenmukainen hoito
Vertailuhoito	Oireenmukainen hoito (n=350)
Ensisijainen tulosmuuttuja	Kokonaiselossaoloaika (OS)
Toissijaiset tulosmuuttujat	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteen kesto Turvallisuus Taudin kontrolli Terveysteen liittyvä elämänlaatu
Seuranta-ajan mediaani	Kaikki tutkimuspotilaat (data cut-off 21.10.2019): <ul style="list-style-type: none">• 19,6 kk avelumabi-ryhmässä• 19,2 kk oireenmukaista hoitoa saaneilla Kaikki tutkimuspotilaat (data cut-off 19.1.2020) ^a : <ul style="list-style-type: none">• 21,9 kk avelumabi-ryhmässä• 21,0 kk oireenmukaista hoitoa saaneilla

^a Tässä aikapisteessä tuloksia ainoastaan kokonaiselossaoloajasta (OS).

JAVELIN Bladder 100 -tutkimus on satunnaistettu, avoin, faasin III monikeskustutkimus, jossa avelumabia verrattiin oireenmukaiseen hoitoon (8). Tutkimuspopulaatio (ITT= 700) satunnaistettiin (1:1) saamaan avelumabia ja oireenmukaista hoitoa tai pelkkää oireenmukaista hoitoa. Satunnaistaminen ositettiin ensilinjan hoidossa saadun parhaimman vasteen (täydellinen tai osittainen vaste vs. vakaa tauti) sekä ensilinjan hoidon alkaessa etäpesäkkeen puolen mukaan (viskeraalinen vs. non-viskeraalinen). Vuokaavio tutkimuksen

kulusta ja potilasmääristä on **liitteessä 2**. Tutkimuksen tulokset on raportoitu koko tutkimuspopulaatiolle sekä erikseen potilaille, joiden kasvain oli PD-L1 positiivinen.

Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan paikallisesti edennyttä tai metastaattista uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita, joilla tauti ei edennyt ensilinjan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 3**.

Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden oli täytynyt saada 4–6 sykliä ensilinjan hoitona joko sisplatiinia tai karboplatiinia yhdessä gemsitabiinin kanssa. Muita ensilinjan hoitoja ei hyväksytty. Viimeisin ensilinjan hoitokerta oli täytynyt olla 4–10 viikkoa ennen JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen satunnaistamista. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka olivat saaneet adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa 12 kuukauden sisällä ennen satunnaistamista.

Tutkimukseen osallistuneiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 32–90). Osallistuneista 23,6 % oli \geq 75-vuotiaita. 60,6 % potilasta ECOG⁵-suorituskykyluokka oli 0 tutkimuksen alkaessa. Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu tarkemmin **liitteessä 4**.

Interventio

Potilaat saivat avelumabia laskimoinfuusiona (i.v.) 10 mg/kg kahden viikon välein. Valmisteyhteenvedon mukainen avelumabin annos on 800 mg, mikä eroaa JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen suunnitelluista annoksista. Valmisteyhteenvedon mukaisesti avelumabin altistuksessa ei kuitenkaan odoteta olevan kliinisesti merkittäviä eroja potilasryhmien välillä annettuna kahden viikon välein annoksella 800 mg tai 10 mg/kg.

Vertailuhoito

Tutkimuksessa vertailuryhmänä oli oireenmukaista hoitoa saavat potilaat. Oireenmukaisen hoidon määritteli hoitava lääkäri, ja siihen kuului mm. antibiootit, ravintolisät, nesteytys sekä kivun hoito. Muita systeemisesti vaikuttavia syövän hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä ei sallittu, mutta palliatiivinen paikallinen sädehoito eristetyille leesioille oli sallittu.

Tulosmuuttajat

Ensisijainen tulosmuuttaja oli kokonaiselossaoloaika (OS), joka arvioitiin erikseen koko tutkimuspopulaatiolla sekä PD-L1-positiivisille potilaille. Toissijaisia tulosmuuttajia olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), objektiivinen vasteosuus (täydellinen vaste tai osittainen vaste) RECIST version 1.1 mukaan määriteltynä, aika vasteen saamiseen, vasteen kesto, taudin kontrolli⁶ sekä turvallisuus.

Hoidon kesto

Välialalyysissä (data cut-off 21.10.2019) hoidon keston mediaani oli 24,9 viikkoa avelumabi-ryhmässä (n=344) ja 13,1 viikkoa oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (n=345). Välialalyysiajankohdassa 85 potilasta (24,3 %) jatkoi edelleen avelumabi-hoitoa ja 26 potilasta (7,4 %) oireenmukaista hoitoa. Päivitetystä analyysissä (data cut-off 19.1.2020) mediaani hoidon kesto oli avelumabi-ryhmässä 25,3 viikkoa (vaihteluväli 2,0–173,9) ja oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä 13,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–168,4). (9)

⁵ ECOG = European Cooperative Oncology Group

⁶ Määriteltynä: joko täydellinen vaste, osittainen vaste, ei-täydellinen vaste tai tauti ei ole edennyt, tai vakaa tauti \geq 6 viikkoa RECIST version 1.1 mukaan määriteltynä

3.2. Avelumabi-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Tuloksia on raportoitu pääosin välianalyysistä, jossa seuranta-ajan mediaani oli 19,6 kk ja 19,2 kk avelumabia ja oireenmukaista hoitoa saaneilla (data cut-off 21.10.2019) (**taulukko 4**). OS-tuloksia on raportoitu lisäksi päivitetystä analyysistä, jossa seuranta-ajan mediaani oli 21,9 kk ja 21,0 kk samoissa ryhmissä (data cut-off 19.1.2020) (**taulukko 3**). (9)

Taulukko 3. Yhteenveto JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen OS-tuloksista (data cut-off 19.1.2020) (9).

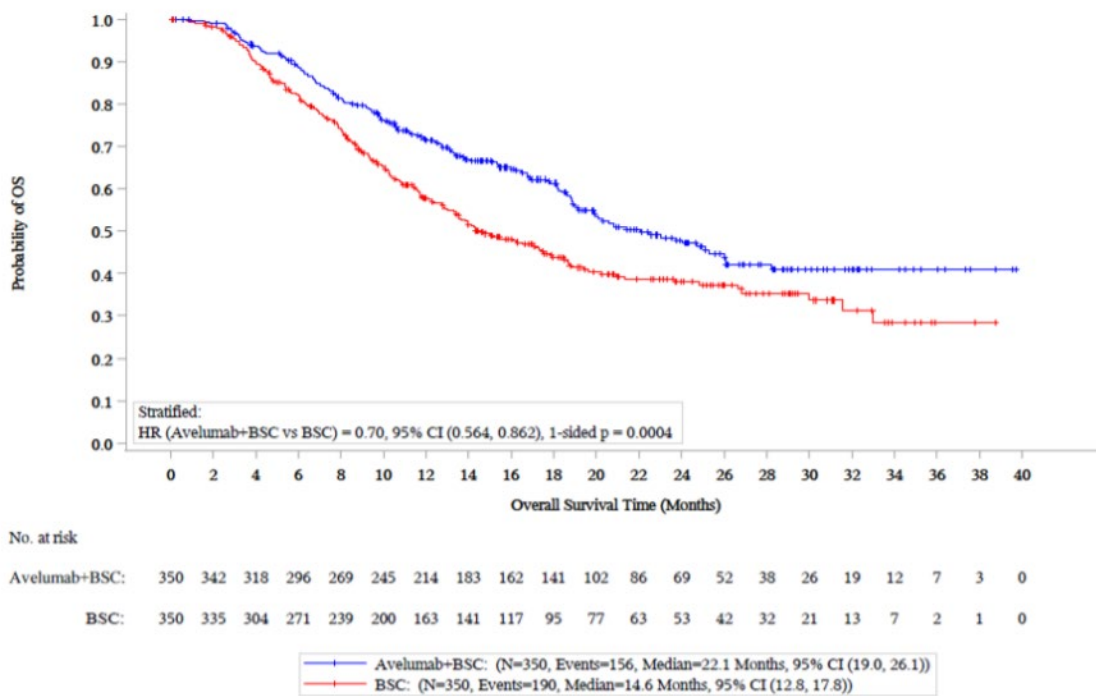
Tulosmuuttuja	Avelumabi (n=350)	Oireenmukainen hoito (n=350)	HR (95 % LV)
Elossaoloaika (OS)			
Kuolleiden määrä, n (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	-
OS mediaaniaika, kk	22,1	14,6	0,70 (0,56; 0,86)
12 kk elossaolo-osuus, %	71,9	57,7	-
24 kk elossaolo-osuus, %	47,8	38,0	-
30 kk elossaolo-osuus, %	41,0	33,7	-

Taulukko 4. Yhteenveto JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen PFS- ja ORR-tuloksista (data cut-off 21.10.2019) (9).

Tulosmuuttuja	Avelumabi (n=350)	Oireenmukainen hoito (n=350)	HR (95 % LV)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), IRC arvioimana			
PFS tapahtumia, n (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	-
• taudin eteneminen	216 (61,7)	251 (71,7)	-
• kuolema	9 (2,6)	9 (2,6)	-
PFS mediaaniaika, kk	3,7 (3,5-5,5)	2,0 (1,9-2,7)	0,62 (0,52; 0,75)
Hoitovasteen saavuttaminen (ORR)			
Objektiivinen hoitovaste (CR+PR)	34 (9,7)	5 (1,4)	-
• Täydellinen vaste (CR), n (%)	21 (6,0)	3 (0,9)	-
• Osittainen vaste (PR), n (%)	13 (3,7)	2 (0,6)	-
Aika vasteen saamiseen, kk (vaihteluväli)	2,0 (1,7–16,4)	2,0 (1,8–7,0)	-
Stabiili tauti, n (%)	44 (12,6)	46 (13,1)	-
Progressiivinen tauti, n (%)	130 (37,1)	169 (48,3)	-

3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)

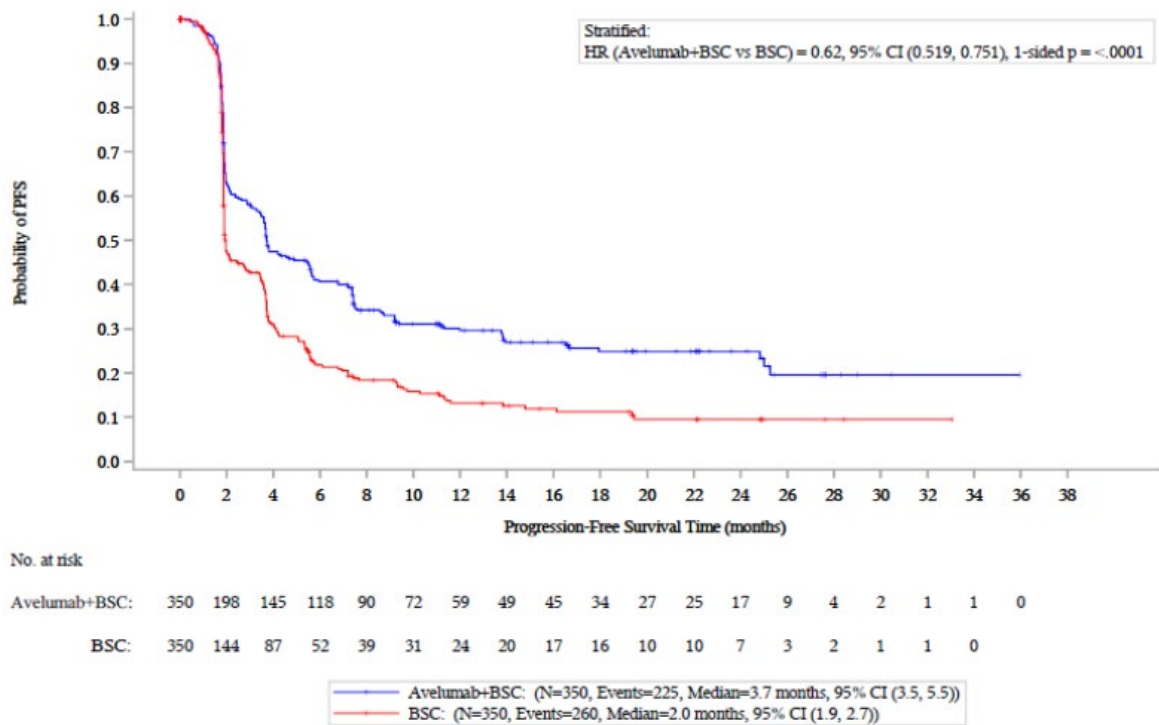
Kokonaiselossaoloaikaa (OS) koskevia tuloksia on saatavilla päivitetystä analyysistä (data cut-off 19.1.2020) (**kuvio 2**). Päivitetystä analyysistä OS-mediaani oli avelumabi-ryhmässä 22,1 kk (95 % LV: 19,0–26,1) ja oireenmukaista hoitoa saaneilla 14,6 kk (95 % LV: 12,8–17,8). Avelumabi-ryhmässä kokonaiselossaoloaika oli siis 7,5 kk pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneilla (HR: 0,70, 95 % LV: 0,564–0,862). (9)



Kuvio 2. OS-tulokset esitettynä Kaplan-Meier-kuvaajana (päivitetty analyysi: data cut-off 19.1.2020). (9)

3.2.2. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli avelumabi-ryhmässä 1,7 kk pidempi verrattuna vertailuryhmään (**kuvio 3**) (9).



Kuvio 3. PFS-tulokset JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksesta esitettyinä Kaplan-Meier-kuvaajana (data cut-off 21.10.2019). (9)

3.2.3. Hoitovaste

Tutkimuksessa objektiivisen hoitovasteen saavutti 9,7 % potilaista avelumabi-ryhmässä (95 % LV: 6,8–13,3) ja 1,4 % potilaista oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (95 % LV: 0,5–3,3) (8). Tulokset eivät välttämättä anna kokonaiskuvaa vasteesta, sillä potilaat olivat lähtötilanteessa satunnaistettu platinapohjaisen solunsalpaajahoidon vastearvion jälkeen. Tällöin platinapohjaisen solunsalpaajahoidon vaste toimi tutkimuksessa potilaiden lähtötilanteena, johon myöhempiä vastearvioita verrattiin.

3.2.4. Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatu (HRQoL) mitattiin kahdella mittarilla: NCCN-FACT FB1SI-18⁷ sekä EQ-5D-5L (9). Potilaat täyttivät molemmat kyselylomakkeet jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, hoidon lopetuksen yhteydessä sekä päivien 30, 60 ja 90 seurantakäynneillä. Arviolta 60 % potilaista täytti kaikki kyselyt hoitojakson aikana, ja 40 % potilaista seuranta-ajalla.

Terveysten liittyvän elämänlaadun tulokset olivat samansuuntaisia avelumabia ja oireenmukaista hoitoa saaneilla (9). Johtuen avoimesta tutkimusasetelmasta sekä puuttuvien tietojen suuresta osuudesta etenkin FB1SI-18-mittarin osalta, ei tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

⁷ National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18

3.3. Alaryhmäanalyysit

JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko populaatiolla kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmäanalyysissä. Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi avelumabi-hoidosta enemmän. Alaryhmäanalyysien tulokset voivat johtua vain sattumasta johtuen alaryhmien pienemmistä potilasmääristä. Alaryhmäanalyysien tuloksia on esitetty OS- ja PFS-tulosten osalta **liitteessä 5**.

Lisäksi ennalta määritellyistä alaryhmästä PD-L1-positiiviset potilaat, on saatavilla tarkempia tuloksia. Päivitetystä analyysistä (data cut-off 19.1.2020) PD-L1-positiivisilla potilailla mediaani OS-aikaa ei saavutettu avelumabia saaneiden ryhmässä. Oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä OS-mediaaniaika oli 17,5 kuukautta (HR: 0,60; 95 % LV: 0,44–0,83).

Väliallyysissä (data cut-off 21.10.2019) PD-L1-positiivisilla potilailla mediaani PFS-aika oli 5,7 kuukautta avelumabia saaneilla ja 2,1 kuukautta oireenmukaista hoitoa saaneilla (HR: 0,56; 95 % LV: 0,43–0,73). PD-L1-positiivisten potilaiden tulokset olivat siis samansuuntaisia, mutta hieman paremmat kuin koko tutkimuspopulaatiolla. (9)

3.4. Turvallisuus

Turvallisuuspopulaatio koostuu potilaista, jotka saivat JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa mitä tahansa tutkimushoitoa vähintään kerran. Turvallisuuteen liittyvät tulokset on esitetty väliallyysistä (data cut-off 21.10.2019), jossa hoidon keston mediaani oli 24,9 viikkoa avelumabi-ryhmässä (n=344) ja 13,1 viikkoa oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (n=345). Väliallyysiajankohdassa mediaani hoitosyklien määrä oli avelumabi-ryhmässä 6 (vaihteluväli 1–40). Yhteenveto tutkimuksessa esiintyneistä haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Yhteenveto JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen haittatapahtumista (9).

	Avelumabi (n=344), n (%)	Oireenmukainen hoito (n=345), n (%)
Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)		
Vähintään yksi haittatapahtuma (aste 1–5)	337 (98)	268 (77,7)
≥ 3 asteen haittatapahtuma	163 (47,4)	87 (25,2)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	96 (27,9)	69 (20,0)
Hoidon keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma	41 (11,9)	0
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	4 (1,2)	24 (7,0)
Infuusioon liittyvä reaktio	74 (21,5)	0
Immuunijärjestelmään liittyvä haittatapahtuma (irAE)	101 (29,4)	5 (1,4)
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)		
Vähintään yksi haittatapahtuma (aste 1–5)	266 (77,3)	4 (1,2)
≥ 3 asteen haittatapahtuma	57 (16,6)	0
Vakava haittatapahtuma (SAE)	31 (9,0)	0
Hoidon keskeyttämiseen johtanut haittatapahtuma	33 (9,6)	0
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	1 (0,3)	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma. **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. 47,4 % potilaista havaittiin vähintään asteen 3 haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä haittoja esiintyi 77,3 % potilaista. Yleisimmät JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa ilmaantuneet haittatapahtumat on listattu **taulukkoon 6**.

Avelumabi-ryhmässä kaikkia haittatapahtumia ilmaantui enemmän kuin kontrolliryhmässä. Tämä voi osin johtua siitä, että avelumabi-ryhmässä hoidon kesto oli lähes kaksi kertaa pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (24,9 viikkoa vs. 13,1 viikkoa).

Taulukko 6. Yleisimmät JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa ilmaantuneet haittatapahtumat (9).

Haittatapahtuma	Avelumabi (n=344)		Oireenmukainen hoito (n=345)	
	Asteet 1–5, n (%)	Aste ≥ 3, n (%)	Asteet 1–5, n (%)	Aste ≥ 3, n (%)
Uupumus	61 (17,7)	6 (1,7)	24 (7,0)	2 (0,6)
Kutina	59 (17,2)	1 (0,3)	6 (1,7)	0
Virtsatieinfektio	59 (17,2)	15 (4,4)	36 (10,4)	9 (2,6)
Ripuli	57 (16,6)	2 (0,6)	17 (4,9)	1 (0,3)
Nivelkipu	56 (16,3)	2 (0,6)	19 (5,5)	0
Voimattomuus	56 (16,3)	0	19 (5,5)	4 (1,2)
Ummetus	56 (16,3)	2 (0,6)	31 (9,0)	0
Selkäkipu	55 (16,0)	4 (1,2)	34 (9,9)	8 (2,3)
Pahoinvointi	54 (15,7)	1 (0,3)	22 (6,4)	2 (0,6)
Kuume	51 (14,8)	1 (0,3)	12 (3,5)	0
Vähentynyt ruokahalu	47 (13,7)	1 (0,3)	23 (6,7)	2 (0,6)
Yskä	44 (12,8)	1 (0,3)	16 (4,6)	0
Oksentelu	43 (12,5)	4 (1,2)	12 (3,5)	2 (0,6)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	40 (11,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Ihottuma	40 (11,6)	1 (0,3)	4 (1,2)	0
Anemia	39 (11,3)	13 (3,8)	23 (6,7)	10 (2,9)
Verivirtsaisuus	36 (10,5)	6 (1,7)	37 (10,7)	5 (1,4)
Infuusioon liittyvä reaktio	35 (10,2)	3 (0,9)	0	0

Vakavia haittatapahtumia havaittiin avelumabi-ryhmässä 27,9 % potilaista ja oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä 20 % potilaista. Yleisimmät avelumabi-ryhmässä havaitut vakavat haittatapahtumat olivat virtsatieinfektio (4,7 %), akuutti munuaisvaurio (1,7 %), verivirtsaisuus (1,5 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,2 %), kipu (1,2 %) ja sepsis (1,2 %). Yleisin vakava haittatapahtuma oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä oli taudin eteneminen, jota havaittiin 16 potilaalla (4,6 %). (9)

Fimean kliinisen asiantuntijan avelumabin haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin muillakin PD-1/PD-L1-vasta-aineilla.

3.5. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia avelumabin tehoon ja turvallisuuteen liittyviä tutkimuksia etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkempi listaus ja hakukriteerit on esitetty **liitteessä 6**.

Tämän arvioinnin kannalta mielenkiintoinen on faasin 2 avoin tutkimus, jossa arvioidaan sisplatiini-gemsitabiini + avelumabin -yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa kuuden hoitosyklin jälkeen verrattuna pelkkään sisplatiini-gemsitabiini-yhdistelmähoitoon (NCT03324282). Tutkimuksen arvioitu päättymisaika on vuoden 2021 loppupuolella.

Lisäksi hiljattain on julkaistu tuloksia muista tutkimuksista samassa käyttöaiheessa eli uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa:

- Atetsolitsumabi monoterapiana tai yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa vs. lume yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa ensilinjan hoitona (IMvigor130) (10)
- Durvalumabi monoterapiana tai yhdessä tremelimumabin kanssa vs. kemoterapia ensilinjan hoitona (DANUBE) (11)

IMvigor130 tutkimusten tulosten perusteella atetsolitsumabi yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa näyttäisi vaikuttavan suotuisasti PFS- ja OS-tuloksiin, kun sitä verrataan pelkkään platinapohjaiseen kemoterapiaan. Tosin atetsolitsumabilla on tällä hetkellä valmisteyhteenvedon mukainen käyttöaihe ainoastaan monoterapiana aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai jos sisplatiinin ei katsota sopivan potilaalle, ja potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 5\%$ (12).

Durvalumabilla ei myöskään ole myyntiluvan mukaista käyttöaihetta uroteelikarsinooman hoidossa, mutta vuonna 2020 on julkaistu tuloksia faasin III tutkimuksesta, jossa sen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu uroteelikarsinooman ensilinjan hoitona verrattuna platinapohjaiseen kemoterapiaan (DANUBE). DANUBE-tutkimuksen tulosten perusteella durvalumabi ei näyttäisi pidentävän kokonaiselossaoloaika (OS) verrattuna platinapohjaiseen kemoterapiaan ensilinjan uroteelikarsinooman hoitona. Durvalumabin hyötyä hoitovasteeseen ei myöskään pystytty osoittamaan tutkimuksessa.

3.6. Pohdinta

Avelumabin hyöty oireenmukaiseen hoitoon verrattuna

Avelumabin hyöty ylläpitohoitona potilailla, joiden tauti ei ole edennyt ensimmäisessä hoitolinjassa platinapohjaisen hoidon jälkeen, on osoitettu yhdessä faasin 3 tutkimuksessa (JAVELIN Bladder 100). Päivitetystä analyysistä OS mediaaniaika oli avelumabi-ryhmässä 7,5 kk pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneilla (HR: 0,70, 95 % LV: 0,564–0,862).

Avelumabin hyöty havaittiin myös PFS-tuloksissa. Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 1,7 kuukautta pidempi avelumabia saaneilla potilailla verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneisiin (HR: 0,62; 95 % LV: 0,52–0,75).

Tutkimuksessa objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden osuudet olivat melko pienet: 9,7 % potilaista avelumabi-ryhmässä ja 1,4 % potilaista oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Hoitovasteen saavuttaneiden matala osuus molemmissa ryhmissä johtuu osittain siitä, että aiemmalla solunsalpaajalla saavutettu vaste toimi JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa potilaiden lähtötilanteena, johon avelumabilla saavutettua vastetta verrattiin.

Kokonaisuudessaan JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa PD1/PD-L1-vasta-aineesta osoitettu hyöty on selkeä. Myös muita PD1/PD-L1-vasta-aineita on tutkittu uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa. Näistä tutkimuksista saadut tulokset ovat keskenään hieman ristiriitaisia. Joissakin tapauksissa hoidollisia vaikutuksia on onnistuttu osoittamaan, toisissa puolestaan ei. Syitä tälle havainnolle ei ole tiedossa. Eri ensilinjan

hoidossa tehtyjen tutkimusten OS-tuloksia voi pidemmällä aikavälillä myös sekoittaa toisessa linjassa annettavat jatkohoidot.

Alaryhmäanalyysit

JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät avelumabi-hoidosta muita enemmän.

Ennalta määritellyissä alaryhmäanalyysissä, mukaan lukien PD-L1-positiivisilla potilailla, tulokset olivat samansuuntaiset kuin koko tutkimuspopulaatiolla. Tuloksia on esitetty myös PD-L1-negatiivisista potilaista ja sellaisista potilaista, jonka PD-L1-status ei ole tiedossa. Näiden kahden alaryhmän tuloksiin täytyy kuitenkin suhtautua varauksella, sillä ryhmät olivat pienet eikä ryhmiä ole tasapainotettu taustatekijöiden mukaan.

Turvallisuus

Lähes kaikilla avelumabia saaneille potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma, ja lähes puolella potilaista vähintään 3 asteen haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 78 % avelumabia saaneista potilaista.

Avelumabi-ryhmässä lähes kaikkia haittatapahtumia ilmaantui enemmän kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Tämä voi osin johtua siitä, että avelumabi-ryhmässä hoidon kesto oli lähes kaksi kertaa pidempi kuin oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä (24,9 viikkoa vs. 13,1 viikkoa).

Terveyteen liittyvän elämänlaadun tulokset

Terveyteen liittyvää elämänlaatua tutkittiin JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen aikana kahdella eri mittarilla. Tulokset vaikuttaisivat olevan samansuuntaisia sekä avelumabia että oireenmukaista hoitoa saaneilla potilailla. Tuloksiin täytyy kuitenkin suhtautua varauksella johtuen avoimesta tutkimusasetelmasta sekä suuresta osasta puuttuvia havaintoja.

Meneillään olevat tutkimukset

Lisätietoja avelumabin tehosta ja turvallisuudesta ensilinjan ylläpitohoitona verrattuna pelkkään sisplatiini-gemsitabiini-yhdistelmähoitoon on saatavilla aikaisintaan vuoden 2021 aikana. Lisäksi hiljattain on julkaistu tuloksia muista uroteelikarsinooman ensilinjan hoitoa koskevista tutkimuksesta, jotka saattavat vaikuttaa uroteelikarsinooman ensilinjan hoitosuosituksiin- tai käytäntöihin.

4. Kustannusvaikuttavuus

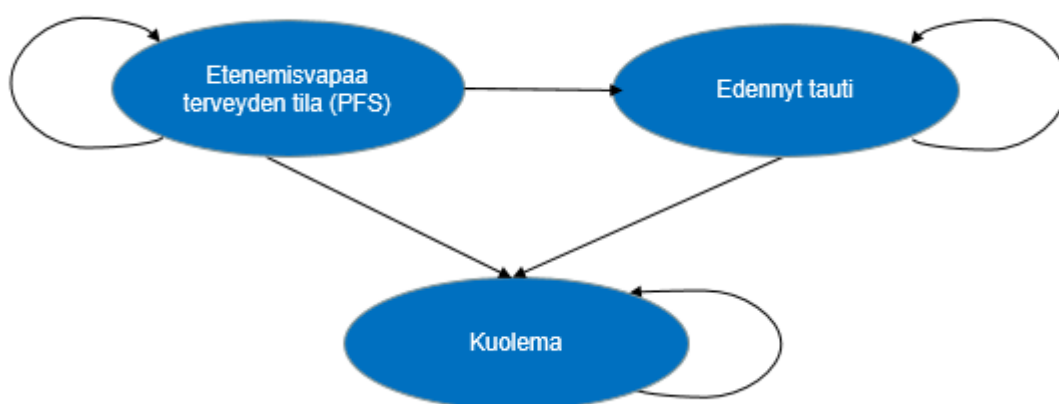
4.1. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli

Myyntiluvan haltija toimitti arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovelluksena sekä raportin, jossa kuvataan mallin rakenne ja tuloksia. Mallissa tutkitaan avelumabin kustannusvaikuttavuutta myyntiluvan käyttöaiheen mukaisesti määritellyssä potilaspopulaatiossa, eli paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpito-hoidossa potilailla, joiden tauti ei ole edennyt platinapohjaisen sytostaattihoidon aikana.

Mallissa verrataan kahden kuvitteellisen potilaskohortin hoidon tuloksena saavuttamaa laatupainotettua elossaoloaikaa ja toisaalta kustannuksia keskenään. Alkutilanteessa kumpikin potilaskohortti on läpikäynyt ensilinjan sytostaattihoidon, eikä heidän tautinsa ole edennyt tämän hoidon aikana. Toinen kohortti aloittaa avelumabi ylläpito-hoidon oireenmukaisen hoidon lisänä ja toinen kohortti saa pelkkää klinikon harkinnan varaista oireenmukaista hoitoa. Oireenmukaisen hoidon määritelmä tai sisältö vaihtelee tarkasteltavan potilaspopulaation mukaan. Edenneen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidon jälkeinen oireenmukainen hoito tarkoittaa lähinnä seurantaa, minkä aikana tehdään tutkimuksia mahdollisen taudin etenemisen havaitsemiseksi.

Eri potilaskohortteja koskevat kokonaiselossaoloaikaa, elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä ja hoidon kestoa koskevat tulokset pohjautuvat JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksesta saatuihin havaintoihin (8). Tutkimuksessa verrattiin avelumabi-ylläpitohoitoa satunnaistetussa asetelmassa oireenmukaiseen hoitoon, joten tutkimuksen eri haarat vastaavat kustannusvaikuttavuusmallin eri kohortteja. JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa on 700 potilasta.

Malli on kolmiosainen ositettu elinaikamalli (**kuvio 4**). Potilaat aloittavat etenemisvapaassa terveydentilassa, josta heitä siirtyy tilaan "edennyt tauti" tai suoraan tilaan "kuolema". Potilaiden siirtymää tilaan "kuolema" mallinnetaan JAVELIN Bladder 100 tutkimuksen kokonaiselossaoloaikatulosten pohjalta ja tilaan "edennyt tauti" vastaavasti elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) koskevien tulosten pohjalta.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne.

Mallin aikahorisonttina on 25 vuotta, minkä ajatellaan kattavan koko potilaiden jäljellä olevan elinajan. Kustannukset ja kliiniset tulokset diskontataan perusanalyysissä 3 % korkokannalla.

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 7.**

Taulukko 7. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

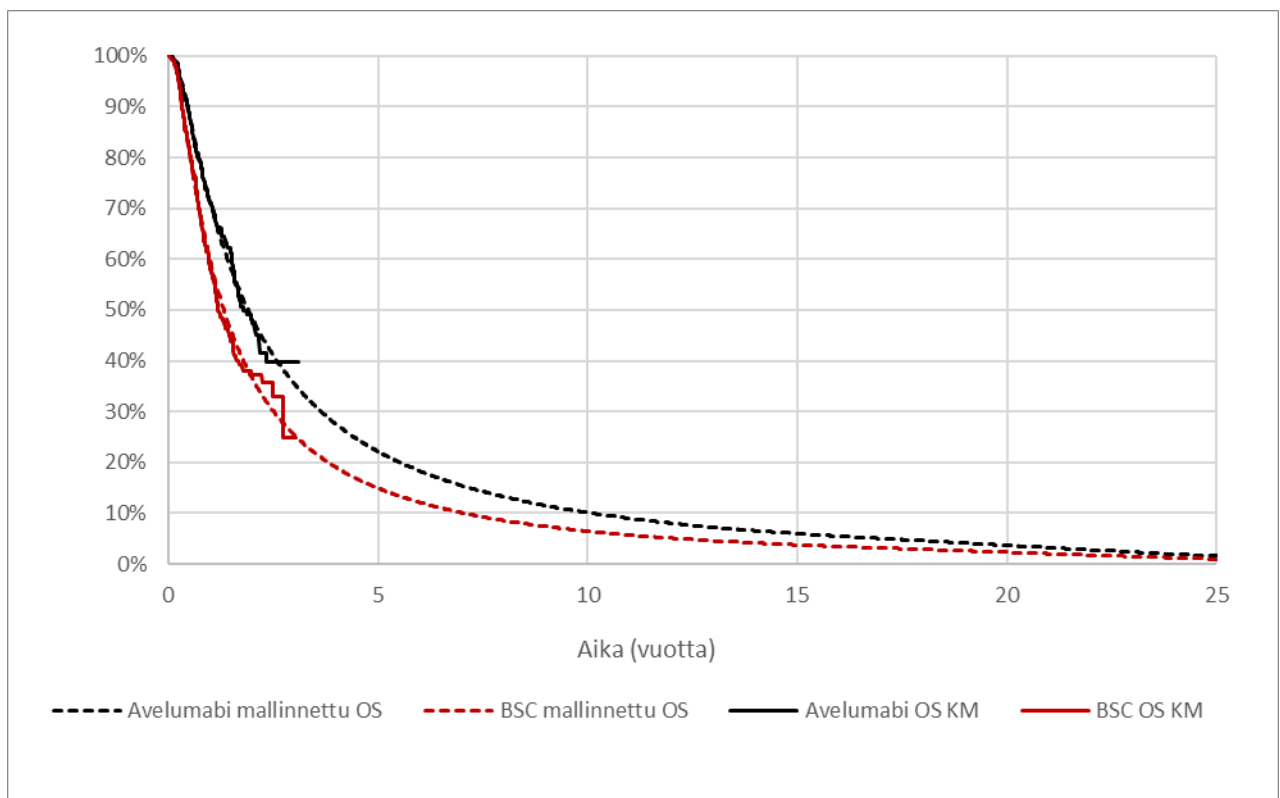
Arvioinnin raja	
Väestö	<p>Aikuiset paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman potilaat, joiden tauti ei ole edennyt ensilinjan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana (JAVELIN Bladder 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ikä hoidon alkaessa, mediaani: 69 vuotta • Potilaan paino, keskiarvo: 75,14kg • Miesten osuus: 77,29 %
Arvioitava lääkehoito	<ul style="list-style-type: none"> • 800mg avelumabia kahden viikon välein (i.v)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none"> • Oireenmukainen hoito. Kliinikon harkinnanvaraista, voi sisältää esim. antibiootteja, nesteytystä.
Lopputulokset	<p>Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Laatupainotetut elinvuodet (QALY) Haittavaikutukset ja niiden hoidon kustannukset Inkrementaaliset kustannukset Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER)</p>
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Suomen terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli
Diskonttokorko	3 % kustannukset ja QALY:t
Aikahorisontti	25 vuotta (elinaika)
Syklin pituus	7 päivää
Avelumabi-ylläpito-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen tuloksiin
Oireenmukaisen hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen tuloksiin
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi, sekä skenaarioanalyysit
Alaryhmäanalyysit	Ei raportoitu

4.1.1. Kokonaiselossaoloaika

Koska JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa ei toistaiseksi ole kummassakaan haarassa saavutettu kokonaiselossaoloaikaa kaikkien potilaiden osalta, on havaintotuloksia ekstrapoloitava. Tutkimuksessa saatujen havaintojen perusteella muodostettuihin Kaplan-Meier-käyriin sovitetaan käyrä, jonka perusteella ekstrapolaatio tehdään. Sovitettavina käyriä kokeiltiin tyypillisesti sovellettuihin tilastollisiin jakaumiin pohjautuvia käyriä, joista valittiin tilastollisen sopivuuden ja kliinisen uskottavuuden nojalla parhaaksi katsottu vaihtoehto.

Myyntiluvan haltija päätyi tulokseen, että kumpaakin tutkimushaaraa voidaan mallintaa käyttäen samaa jakaumatyyppiä. Suhteellisten riskitehtyysien oletuksen paikkansapitävyyttä tutkittiin LCHP- kaavion (logcumulative hazards plot) avulla. OS-käyrien suhteen riskitehtyysien suhteellisuudesta ei haluttu tehdä vahvoja päätelmiä, mutta toisaalta ei havaittu todisteita tätä vastaan.

Testatuista vaihtoehdoista parhaan tilastollisen sovituksen Akaiken ja Bayesiläisen informaatiokriteerein (AIC ja BIC) arvioituna tarjosivat log-normaali- ja gammajakauma. Myyntiluvan haltija valitsi näistä perusanalyysiin gammajakauman, jonka katsoi kliinisesti uskottavammaksi. Tämä johtaa noin 10 % elossaolevien osuuteen 10 vuoden kohdalla, kun log-normaalijakaumalla kyseinen osuus olisi vain 2,9 %. **Kuviossa 5** esitetään JAVELIN Bladder 100 tutkimuksen kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier käyrät sekä näiden gammajakaumaan perustuvat ekstrapolaatiot.

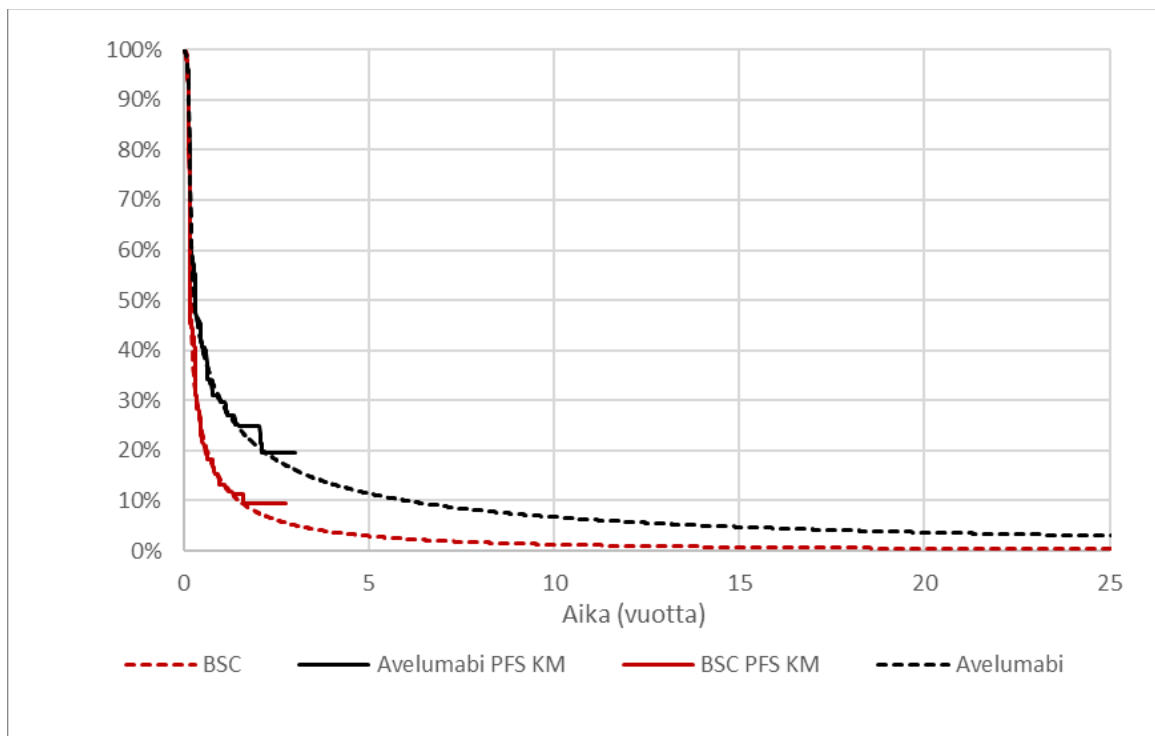


Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan kokonaiseloaikojen mallinnus kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysissä. **OS** = kokonaiselossaoloaika; **BSC** = oireenmukainen hoito; **KM** = Kaplan-Meier.

4.1.2. Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Mallinnettaessa elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä kokeiltiin samaa menettelytapaa kuin kokonaiselossaoloajan mallinnuksessakin. Tässä tapauksessa myyntiluvan haltija kuitenkin päätyi tulokseen, etteivät perinteiset parametriset jakaumamallit kykene tarpeeksi hyvin heijastamaan tutkimuksen havaintoja. Myyntiluvan haltija katsoi, että PFS-riskitiheydet eivät ole keskenään suhteellisia tutkimushaarojen välillä. Lisäksi tyypillisiin jakaumamalleihin pohjautuvien sovitteiden arvioitiin kuvaavan Kaplan-Meier käyriä huonosti tilastollisesti ja visuaalisesti tarkastellen (liite 7).

Myyntiluvan haltija sovelsi perusmallissa PFS mallinnukseen parametrisia jakaumia joustavampaa kuutiotasoitettua splinimallia (kuvio 6). Perinteisiin parametrisiin jakaumiin pohjautuvia ekstrapolaatioita puolestaan tutkittiin skenaarioanalyysissä. Splinimalleista testattiin useita eri vaihtoehtoja, joista myyntiluvan haltija valitsi kolmisolmuisen normaalimallin.



Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan mallinnus elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) kustannusvaikuttavuusmallin perusanalysissä.

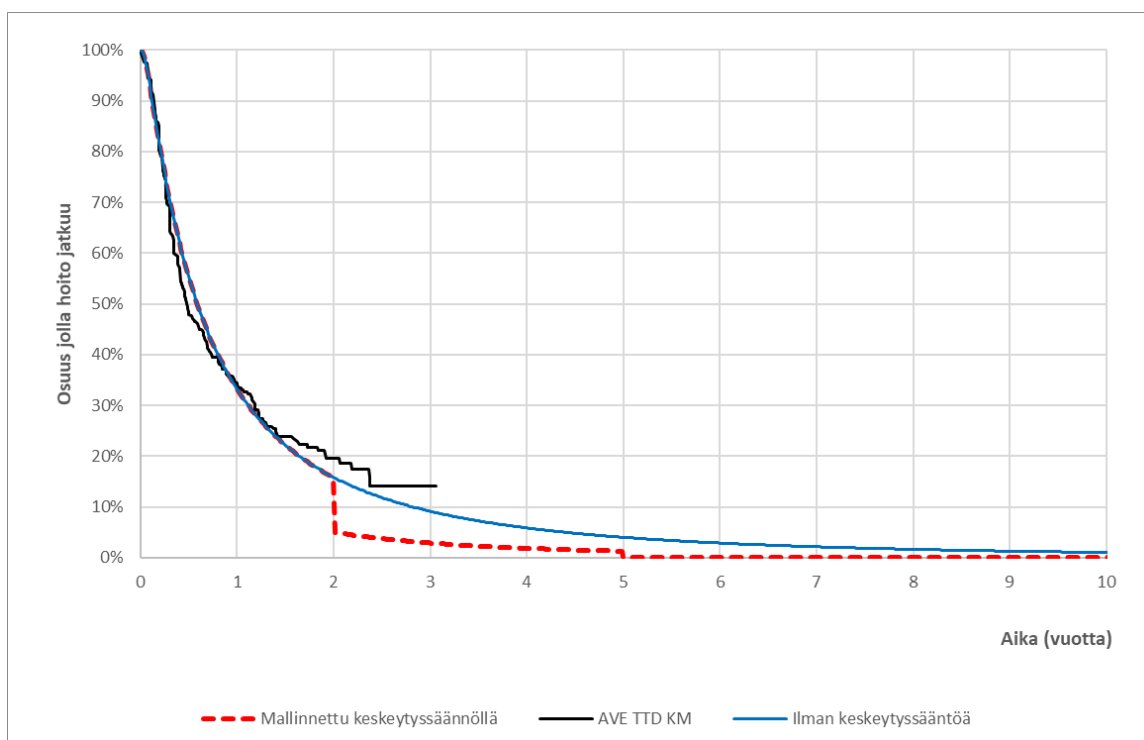
4.1.3. Hoidon kesto

Avelumabi-ylläpitohoitoa saaville potilaille aiheutuu kustannuksia, joiden suuruus riippuu tämän hoidon kestoista. Mitä pidemmäksi hoidon kesto arvioidaan, sitä korkeammiksi muodostuvat tästä aiheutuvat kustannukset mallissa. Vastaavaa kustannusta ei esiinny mallin vertailuhaarassa, joten hoidon keston mallinnus on tarpeen ainoastaan mallin avelumabi-kohorttia koskien.

Vastaavasti kuin kokonaiselossaoloaika ja PFS:ää mallinnettiin avelumabi ylläpito-hoidon hoidon kesto JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen Kaplan-Meier-datan avulla. Tässä sovitettiin tyypillisesti sovellettuihin parametrisiin jakaumiin pohjautuvia vaihtoehtoja tutkimuksesta saatuun aineistoon. Parhaan tilastollisen sopivuuden AIC- ja BIC-kriteereillä antoi gammajakauma. Gammajakaumaan perustuvassa ekstrapolaatiossa 7,5 % potilaista saisi hoitoa vielä viiden vuoden ja 3,6 % kymmenen vuoden päästä. Myyntiluvan haltija

katsoi kuitenkin näin pitkään kestävät hoidot epätodennäköisiksi kliinisten asiantuntijoiden haastatteluihin nojautuen. Tällä perusteella hoidon keston mallinnus perustettiin seuraavaksi parhaan tilastollisen sopivuuden tarjonneeseen log-normaalijakaumaan.

Kaplan-Meier-käyrän ekstrapoloinnin lisäksi myyntiluvan haltija sovelsi perusanalyysissä niin sanottua keskeytyssääntöä hoidon keston mallinnukseen. Keskeytyssääntöä sovellettiin niin, että enintään 5 % potilaista voi jatkaa avelumabi-hoitoa pidempään kuin 24 kuukauden ajan (ekstrapoloitu tulos on 16 %). Edelleen oletettiin, että hoito päättyy kaikilla potilailla viimeistään 60 kuukauden jälkeen. Myyntiluvan haltija esittää mallin tulokset ilman keskeytyssääntöä skenaarioanalyysissä. Mallinnettu tulos, jossa keskeytyssääntöä sovelletaan, esitetään **kuviossa 7**.



Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan mallinnus avelumabi ylläpito-hoidon kestoista kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysissä. **TTD** = Time to treatment discontinuation; **KM** = Kaplan-Meier.

4.1.4. Utiliteetit

Mallin eri kohorteissa saavutettu elossaoloaika muunnetaan laatu-painotetuksi elinajaksi niin sanottujen utiliteettiarvojen avulla. Myyntiluvan haltijan analyysissä utiliteettiarvot perustetaan mallissa potilaiden JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa antamiin arvioihin elämänlaadustaan. Tutkimuksessa näitä arvioita kerättiin EQ-5D-5L mittarilla jokaisessa 28 päivän syklissä, hoidon lopussa, sekä 30, 60 ja 90 päivää hoidon keskeydyttyä. Viisitasoiset EQ-5D-5L arvot muunnettiin kolmitasoisiksi EQ-5D-3L arvoiksi ja edelleen sovellettiin näihin iän mukaan määräytyvää sopeutusta.

Utiliteetit oletetaan yhtä suuriksi kummassakin mallin kohortissa, mutta suuremmaksi tilassa ”ennen taudin etenemistä” verrattuna tilaan ”edennyt tauti” (**taulukko 8**). Potilaiden tilassa ”ennen taudin etenemistä” viettämä aika määräytyy edellä kuvatun PFS mallinnuksen perusteella ja se eroaa mallin kohorttien välillä ollen avelumabi kohortissa pidempi. Lisäksi utiliteettiarvoista tehdään vähennyksiä haittatapahtumien esiintymisen mukaan. Näiden

esiintymistiheys arvioitiin JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen havaintojen perusteella kummallekin kohortille erikseen.

Taulukko 8. Utiliteetti-arvot myyntiluvan haltijan mallissa.

Terveystila	Avelumabi	Oireenmukainen hoito (BSC)
Ennen taudin etenemistä	0,772	0,772
Taudin etenemisen jälkeen	0,698	0,698

4.1.5. Kustannukset

Lääke- ja annostelukustannukset

Perusanalyysissä avelumabi-hoidon kustannus pohjautuu lääkkeen listahintaan. Avelumabi annostellaan laskimoinfuusiona kahden viikon välein. Kerta-annos on kiinteä 800 mg, mikä tarkoittaa neljää 200 mg:n pulloa. Lääkehukkaa ei näin muodostu kiinteää annosta käytettäessä. Yhden injektiopullon veroton tukkumyyntihinta on 959,40 €, jolloin kerta-annoksen hinnaksi muodostuu 3837,60 €.

Myyntiluvan haltijan perusmallissa huomioidaan se, että käytännössä annoksia voi viivästyä ja jäädä väliin. Suhteellisella annosintensiteetillä (relative dose intensity, RDI) kuvataan potilaan saamia annoksia suhteessa suunniteltuun annosmäärään. JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa RDI:n mediaani oli 88,2 %, mitä sovelletaan perusanalyysissä. Erilaisten RDI-arvojen vaikutusta tutkitaan skenaarioanalyysissä.

Lääkekustannuksen ohella huomioitiin annostelukustannukset. Laskimoinfuusiona annettavan lääkkeen annostelukustannuksena käytettiin 298 €/kerta kaikille hoidoille mallissa. Poikkeuksen muodostaa sisplatiini-hoito, jonka katsotaan kliinikoiden näkemyksen mukaan vaativan osastolla vietetyn päivän annostelun yhteydessä. Yhteenveto lääke- ja annostelukustannuksista esitetään **taulukossa 9**.

Taulukko 9. Lääke- ja annostelukustannukset myyntiluvan haltijan mallin perusanalyysissä.

Kuvaus	Arvo
Injektiopullon hinta (tukkuhinta) 200 mg	959,40 €
Annoksen (800 mg) hinta	3837,60 €
Annostelukustannus	298 €
Annostelukustannus + päivä osastolla (sisplatiini)	298 € + 634 € = 932 €
RDI:n mediaani JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa	88,2 %
Annoskustannus (RDI huomioiden)	3383,88 €

Terveysthuollon resurssien kustannukset

Myyntiluvan haltija arvioi terveydenhuollon resurssien tarpeen suomalaisten klinikoiden haastatteluihin pohjautuen. Eri klinikoiden välillä eriävien arvioiden johdosta sovellettiin keskiarvoja. Resurssien käyttö määriteltiin erikseen avelumabi-hoidolle ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaville (**taulukko 10**). Samaten resurssien tarve määritettiin erikseen ajalle ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeiselle ajalle. Yksikkökustannukset ovat haettu sairaaloiden tai sairaanhoitopiirien julkisista hinnastoista.

Taulukko 10. Terveysthuollon resurssien kustannukset

	Ennen taudin etenemistä (käyttö per kk)		Taudin etenemisen jälkeen (käyttö per kk)		Hinta
	Avelumabi	Oireen- mukainen hoito	Avelumabi	Oireen- mukainen hoito	
Poliklinikkakäynti onkologilla	0,61	0,33	0,70	0,60	298 €
TT-kuvaus	0,50	0,33	0,49	0,49	206 €
Kotihoito	0,00	0,00	0,63	0,63	45,40 €
Laboratoriotestit	2,18	1,09	1,12	1,38	104,10 €
Palliativinen konsultaatio	0,00	0,00	0,08	0,08	452 €
Sädehoito	0,00	0,00	0,08	0,08	185 €

Yllä esitettyjen terveydenhuollon resurssien kustannuksien lisäksi mukaan laskettiin myös saattohoidon kustannukset kertakustannuksena. Saattohoidon kustannuksiksi arvioitiin yhteensä 6086 € potilasta kohden. Arvio perustuu potilasosuuksin painotettuun keskiarvoon sairaalahoidon, saattohoidon ja intensiivisen kotihoidon kustannuksista.

Myyntiluvanhaltijan analyysissä esitetään eriteltyinä myös haittavaikutusten hoidon kustannukset. Laskelmassa huomioitiin sellaiset haittavaikutukset, joiden vaikeusaste oli vähintään 3 ja joita esiintyi ainakin yhdellä prosentilla potilaista kummassa tahansa hoitohaarassa. Myyntiluvan haltija hinnoitteli yksikkökustannukset NordDRG-listan avulla ja kokonaiskustannus saadaan kertomalla yksikkökustannus kyseisen haitan esiintyvyydellä. Avelumabia saaneille potilaille kokonaiskustannukseksi haittojen hoidosta muodostui 268 € ja oireenmukaista hoitoa saaneille 122 €.

Jatkohoitosten kustannukset

Jatkohoidoilla tarkoitetaan tässä taudin etenemisen jälkeen annettavien toisen ja sitä seuraavien hoitolinjojen hoitoja. Osa potilaista putoaa pois, eikä saa enää jatkohoitoa ensilinjan hoidon (sis. avelumabi ylläpito) jälkeen. Perusanalyysissä jatkohoidot perustuvat JAVELIN Bladder 100 -tutkimukseen. Myyntiluvan haltija on kuitenkin haastatellut suomalaisia klinikoita näihin tutkimuksen havaintoihin liittyen.

Avelumabi-haarassa oletetaan, että jatkohoitoa saa 68,5 % (148/216) potilaista ja 14,9 % saisi immunoterapiahoitoa. Oireenmukaista hoitoa saaneiden haarassa oletetaan vastaavasti 86,1 % (216/251) saavan jatkohoitoa ja 71,3 % saavan immunoterapiahoitoa. Immunoterapia toisessa hoitolinjassa on Suomessa joko pembrolitsumabi tai atetsolitsumabi.

Immunoterapia-hoidot oletetaan huomattavasti yleisemmäksi jatkohoidoksi niille potilaille, jotka mallissa saavat pelkkää oireenmukaista hoitoa ensimmäisessä hoitolinjassa verrattuna avelumabi-ylläpitohoitoa saaviin potilaisiin. Oletus on perusteltu.

Noin kaksi kolmasosaa potilaista avelumabi-kohortissa saa vähintään jotain aktiivihoitoa ensilinjan jälkeen ja oireenmukaista hoitoa saavien kohortilla vastaava osuus on 86 %. Suomalaisten kliinikoiden arvioihin verrattuna edellä mainitut osuudet ovat suurehkoja. Jatkohoitojen yksikköhinnat listahinnoin on tarkemmin kuvattu **liitteessä 8**.

Jatkohoidot eroavat avelumabi-kohortin ja vertailukohortin potilaiden välillä. **Taulukossa 11** kuvataan jatkohoitojen koostumus ja kustannukset mallin eri kohorteissa. Taulukossa hoidot on lisäksi jaoteltu immunoterapiahoitoin ja sytostaattihoidoin. Erityisesti voidaan havaita, että avelumabi-ylläpitohoitoa saaneille potilaille oletettiin annettavan vähemmän kalliita immunoterapiahoitoja verrattuna oireenmukaista hoitoa saavien kohorttiin.

Taulukko 11. Eri jatkohoitoja saavien potilaiden osuudet ja jatkohoidoista syntyvät kustannukset potilaskohtaiset kustannukset

Hoito		Avelumabi + BSC	Oireenmukainen hoito (BSC)	Keskimääräiset jatkohoidon lääke- ja annostelukustannukset	
				Avelumabi	Oireenmukainen hoito
Jatkohoitoa vastaanottavat potilaat		69 %	86 %		
Immunoterapia (2L)	Atetsolitsumabi	2 %	23 %	850 €	14 335 €
	Nivolumabi	0 %	8 %	0 €	4 024 €
	Pembrolitsumabi	13 %	40 %	5 302 €	25 057 €
Sytostaatit (2L)	Sisplatiini	27 %	13 %	515 €	269 €
	Karboplatiini	43 %	23 %	625 €	353 €
	Gemsitabiini	58 %	33 %	2 322 €	1 426 €
	Dosetakseli	5 %	6 %	93 €	134 €
	Paklitakseli	45 %	26 %	966 €	594 €
	Pemetreksedi	2 %	1 %	384 €	138 €

Taulukossa 12 kuvataan jatkohoitoja saavien osuus, hoitojen kesto sekä kokonaiskustannukset mallin perusanalyysissä. Kokonaiskustannuksissa on huomioitu jatkohoitoja saavien potilaiden osuus. Havaitaan, että perusanalyysissä immunoterapian kestoksi avelumabi-kohortissa muodostuu 25 viikkoa, kun vastaava kesto oireenmukaista hoitoa saavien kohortilla on 17 viikkoa. Oireenmukaista hoitoa saavien kohortissa jatkohoitojen kustannukseksi muodostuu perusanalyysissä noin 40 tuhatta euroa potilasta kohden, kun vastaava kustannus avelumabi-kohortilla on vajaat 8 tuhatta euroa. Ero johtuu suurelta osin toisen linjan immunoterapiahoidoista, joita oletetaan käytettävän yleisemmin pelkkää oireenmukaista hoitoa ensilinjassa saaneilla potilailla.

Taulukko 12. Jatkohoitoina käytettävien hoitojen kustannukset ja potilaskohtaiset kustannukset yhteensä

Kuvaus	Avelumabi	Oireenmukainen hoito (BSC)
Jatkohoitoa taudin etenemisen jälkeen vastaanottavat potilaat (%)	68,52 %	86,06 %
Jatkohoidon immuunihoidon kesto (viikkoja)	16,68	25,12
Jatkohoidon sytostaattihoidon kesto (viikkoja)	15,99	16,97
Jatkohoidon immuunihoidojen kustannukset	6 152 €	43 416 €
Jatkohoidon sytostaattihoidojen kustannukset	4 906 €	2 915 €
Jatkohoitojen kustannukset yhteensä^a (per potilas)	7 577 €	39 871 €

^a Huomioi jatkohoitoja vastaanottavan osuuden potilaista.

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä avelumabi-ylläpito-hoidon inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi muodostuu noin 96 tuhatta euroa per QALY, kun vertailukohtana muodostaa pelkkä ensilinjan jälkeinen oireenmukainen hoito. Elinvuosia muodostuisi mallissa tasan yksi enemmän avelumabi-ylläpito-hoidolla (ei diskontattu). Laatu-painotettuja elinvuosia muodostuu avelumabi-kohortissa 0,63 enemmän kuin oireenmukaista hoitoa saavien kohortissa ja avelumabi-kohortin kustannukset ovat puolestaan noin 60 tuhatta euroa oireenmukaista hoitoa saavien kohorttia suuremmat (**taulukko 13**).

Taulukko 13. Yhteenveto myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatuista (3 %) tuloksista

	Kustannukset (€)	LY ^a	QALY	ICER (€/QALY)
Avelumabi + BSC	119 148	3,95	2,44	
Oireenmukainen hoito (BSC)	58 834	2,95	1,82	
Erotus	60 314	1,00	0,63	95 945

^a Elinvuosia ei diskontattu.

Taulukosta 14 havaitaan, että avelumabi-kohortissa lääkekustannukset ovat noin 79 tuhatta euroa oireenmukaista hoitoa saavien kohorttia korkeammat. Kohorttien välinen ero kokonaiskustannuksissa tasoittuu huomioitaessa ensilinjan jälkeisten jatkohoitojen kustannukset, jotka puolestaan ovat oireenmukaista hoitoa saaneiden kohortin potilailla noin 32 tuhatta euroa avelumabi-kohorttia suuremmat. Keskeinen tekijä oireenmukaista hoitoa saaneiden avelumabi-kohorttia korkeammassa jatkohoitojen kustannuksissa ovat kalliit immunoterapiahoitot toisessa hoitolinjassa. Näitä hoitoja oletetaan sovellettavan yleisemmin siinä tapauksessa, ettei immunoterapiaa ole vielä avelumabi-ylläpito-hoidon muodossa annettu potilaalle. Tällöin näiden kesto jää kuitenkin lyhyemmäksi.

Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatut (3 %) kustannukset eriteltyinä.

Kustannusryhmä	Avelumabi (€)	Oireenmukainen hoito (€)	Erotus
Lääkekustannukset	78 812	0	78 812
Annostelukustannukset	6 120	0	6 120
Haittavaikutusten kustannukset	268	122	146
Resurssien käyttö: PFS	11 566	2 437	9 129
Resurssien käyttö: Edennyt (PD)	9 251	11 316	-2 065
Jatkohoidon kustannukset	7 703	39 367	-31 664
Saattohoidon kustannukset	5 429	5 592	-163
Kokonaiskustannukset	119 148	58 834	60 314

Taulukko 15 summaa QALY:jen kertymisen mallissa erikseen ajalta ennen taudin etenemistä ja ajalta etenemisen jälkeen. Avelumabi-haarassa laatupainotettuja elinvuosia kertyy 0,855 oireenmukaista hoitoa saaneiden kohorttia enemmän ajalta ennen taudin etenemistä. Ero mallin haarojen välillä tasoittuu hiukan (0,226 QALY:a), kun huomioidaan aika taudin etenemisen jälkeen.

Taulukko 15. Yhteenveto myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatuista (3 %) QALY-tuloksista.

	QALY:t avelumabi	QALY:t oireenmukainen hoito	Erotus
Ennen taudin etenemistä	1,403	0,548	0,855
Taudin etenemisen jälkeen	1,042	1,268	-0,226
Vähennykset haittatapahtumista	-0,001	-0,001	-0,001
Yhteensä	2,444	1,816	0,629

4.2.2. Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit

Probalistinen ja yhden suuntainen herkkyysanalyysi

Myyntiluvan haltija on tarkastellut kustannusvaikuttavuusanalyysin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Analyysi perustuu mallin 2000 simulaatioon, joissa parametrien arvoja vaihdellaan JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen mukaisesti tai vaihtoehtoisesti 10 % parametrin keskiarvosta, jollei tutkimustietoa ollut saatavilla. Tämän analyysin tulokset on raportoitu kuvioden avulla **liitteessä 9**. Ylempi kuvio esittää kustannusvaikuttavuustasoa, jossa y-akselilla on inkrementaaliset kustannukset ja x-akselilla inkrementaaliset QALY:t. Alempi kuvio esittää puolestaan kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät analyysin tulosten mukaisesti.

Analyysissä avelumabi-ylläpitohoidon lisäkustannukset vaihtelivat herkkyyssanalyysissä niin, että 95 % luottamusväli lisäkustannuksille oli 38,9–80,4 tuhatta euroa. Vastaavasti avelumabi hoidon tuottamien lisä-QALY:jen suhteen 95 % luottamusväli oli -0,28–1,73 QALY:a.

Myyntiluvan haltijan raportoimien determinististen yhdensuuntaisten herkkyyssanalyysien perusteella, kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä muutoksille erityisesti avelumabin annosintensiteetin muutoksille ja immunoterapia jatkohoitosten kestolle. Tarkemmat tulokset yhdensuuntaisesta herkkyyssanalyysistä ovat **liitteessä 10**.

Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysit mallinnusta koskien

Myyntiluvan haltija tutki erilaisten mallinnuksissa tehtyjen ratkaisujen vaikutusta lopputulokseen skenaarioanalyysien avulla. Tutkittavia skenaarioita olivat muun muassa erilaiset mallinnuksen aikajänteet, OS- ja PFS-käyrien ekstrapolointi, avelumabi-ylläpitohoidon kesto (keskeytyssäännöt) sekä erilaiset oletukset annosintensiteetistä. Tarkemmat tulokset analyysistä on raportoitu **liitteessä 11**.

Tuloksista havaitaan, että erilaiset oletukset PFS-käyrän ekstrapolaatiota koskien muuttavat avelumabi-ylläpitohoidon ICER-arvoja verrattain vähän: ICER vaihtelee 92–104 tuhannen euron välillä per QALY, kun perusanalyysissä ICER oli 96 tuhatta euroa per QALY. Vastaavasti OS-käyrän vaihtoehtoihin parametrimalleihin perustuvat ekstrapolaatiot kasvattavat ICER arvoa hiukan 99–106 tuhanteen euroon per QALY. Näin ollen mallinnuksen ICER-arvo ei vaikuta kovinkaan merkittävästi ekstrapolaatioiden suhteen tehdyille valinnoille.

ICER-arvo kasvaa perusanalyysistä, jos mallin aikahorisontti rajataan vain 10 tai 5 vuoteen, kun se perusanalyysissä kattoi 25 vuotta. Tällöin ICER on 119–171 tuhatta euroa per QALY. ICER-arvo kasvaa perusanalyysiin verrattuna, jos hoidon keskeytyssääntöä ei sovelleta mallinnuksessa, vaan pienelle osalle potilaista jatketaan hoitoa hyvinkin kauan. Tällöin ICER-arvoksi muodostuu 136 tuhatta euroa. Vastaavasti oletettaessa 100 % annosintensiteetti (potilaat saavat kaikki suunnitellut annokset) muodostuu ICER:ksi 114 tuhatta euroa per QALY.

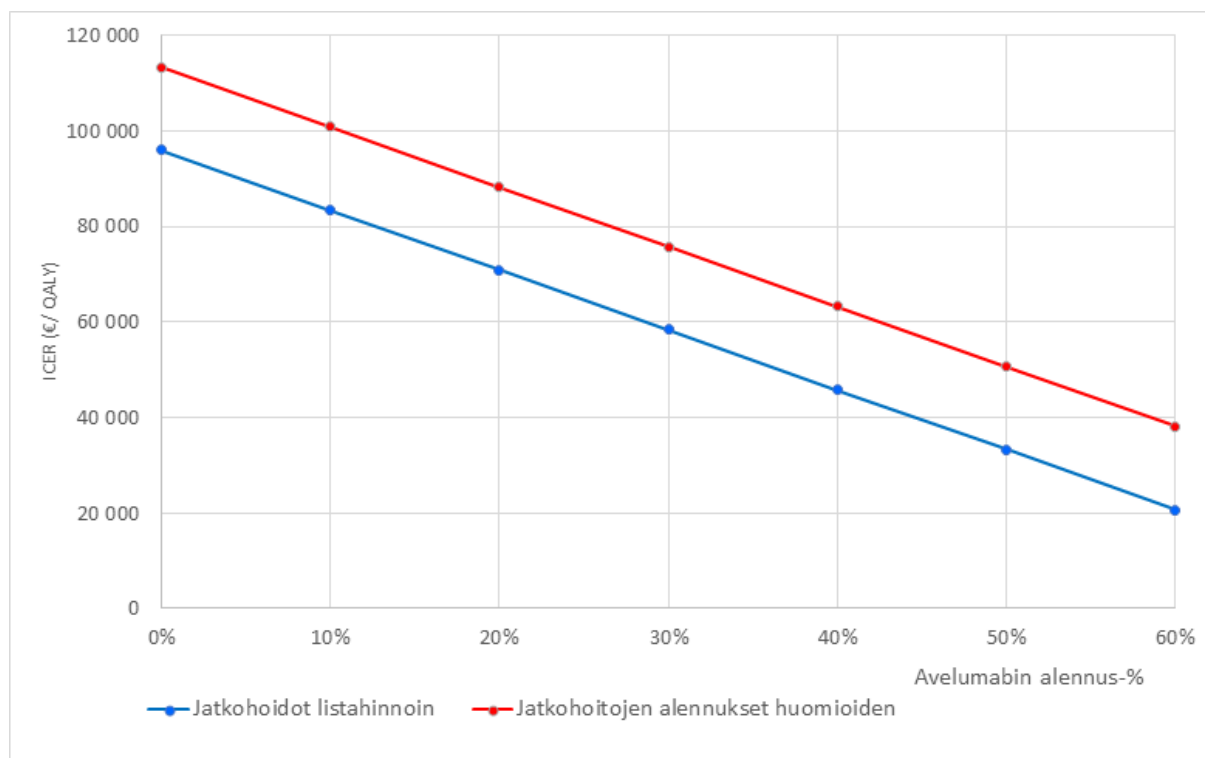
Skenaarioanalyysi avelumabin alennetulla hinnalla

Tärkein esitettävistä skenaarioista perustuu mallin muunnokseen, jossa sovelletaan avelumabin alennettua hintaa. Avelumabi on käytössä HUS-alueella ja 1.4.2021 alkaen kaikissa julkisissa sairaaloissa alennuksella listahintaan nähden. Tällöin yhden pullon hinnaksi tulee [] ja yhden annoksen hinnaksi []. Arvioitu ICER oireenmukaiseen hoitoon nähden on avelumabin alennetulla hinnalla [] €.

Avelumabin alennusta koskevassa analyysissä jatkohoidot on hinnoiteltu niiden listahintojen mukaan. On kuitenkin yleisesti tiedossa, että käytännössä immunoterapiahoitosta (Suomessa uroteelikarsinooman hoidossa pembrolitsumabi ja atetsolitsumabi) saadaan merkittäviäkin alennuksia sairaalahankinnoissa. Jatkohoitosten hinnoista saatavien alennusten huomioiminen pienentää kustannuksia erityisesti ensilinjassa pelkkää oireenmukaista hoitoa saavien haaraissa. Tällöin avelumabi-ylläpitohoidon kustannusvaikuttavuussuhde kasvaa vertailuhoidon halventuessa alennusten seurauksena.

Myyntiluvan haltijan toisessa alennuksia koskevassa skenaariossa alennusten suuruutta on arvioitu perustuen tarjouskilpailun tuloksiin pohjautuen, jolloin arvioihin sisältyy merkittävää epävarmuutta. Tarkasteltu alennus on pembrolitsumabin osalta [] % ja atetsolitsumabin osalta [] % listahinnasta. Näillä alennuksilla avelumabi-ylläpitohoidon ICER arvoksi tulee [] per QALY vertailussa pelkkään oireenmukaiseen hoitoon ensilinjan hoitona, jos avelumabin hankinnassa oletetaan edelleen sovellettavan [] % alennusta.

Kuviossa 8 esitetään avelumabi-ylläpito-hoidon ICER-arvot erilaisilla avelumabin alennusprosentteilla. Sininen käyrä muodostuu, kun jatkohoidoissa vastaanotetut pembrolitsumabi ja atetsolitsumabi hinnoitellaan listahinnoin. Punaisella käyrällä puolestaan sovelletaan pembrolitsumabin hankintahinnassa oletettua ■ %:n ja atetsolitsumabin hinnassa ■ %:n alennusta.



Kuvio 8. Avelumabin hankinnassa saatavan alennuksen vaikutus kustannusvaikuttavuuteen, kun jatkohoidot on hinnoiteltu listahinnoin ja toisaalta sovellettaessa jatkohoitujen hinnoissa oletettuja alennuksia.

Jos verrataan nettohinnoin laadittua analyysiä perusanalyysin tuloksiin, aiheutuu muutoksia vain kustannuksiin. **Taulukossa 14** esitetty avelumabi-hoidon lääkekustannus 78 812 euroa pienenee ■ euroon avelumabin ■ %:n alennuksen myötä. Vastaavasti jatkohoitujen kustannukset alennukset huomioiden ovat nettohinnoin noin ■ euroa avelumabi-haarassa ja noin ■ euroa oireenmukaista hoitoa saaneiden haarassa (**taulukon 14** perusanalyysissä vastaavat olivat avelumabilla vajaat 8 tuhatta ja oireenmukaisella hoidolla 39 tuhatta euroa). Kokonaiskustannuksiksi muodostuu nettohinnoin avelumabi-haarassa ■ euroa ja oireenmukaista hoitoa saaneiden haarassa noin ■ euroa, jolloin avelumabin lisäkustannukseksi muodostuu noin ■ euroa.

4.3. Pohdinta

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oikeaa suuruusluokkaa. Arviointiryhmä ei kokenut tarvetta Fimean erilliselle analyysille.

Avelumabi-ylläpito-hoidon kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli pohjautuu tehotulosten osalta JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen tuloksiin. Satunnaistettuun tutkimukseen nojaava vertailuasetelma on luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen. Tällöin jäävät pois monet epäsuoriin vertailuihin liittyvät harhan lähteet ja arvioitavaksi jää lähinnä tutkimuksen asetelman ja suomalaisen hoitokäytännön vastaavuuden arviointi.

JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa avelumabi-ylläpitohoitoa verrattiin oireenmukaisen hoidon tuloksiin satunnaistetussa asetelmassa ja ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika. Tutkimuksessa saavutettiin positiivinen tulos, jonka mukaan avelumabi-ylläpitohoito pidensi kokonaiselossaoloaika oireenmukaiseen hoitoon verrattuna. Kuolemanriski oli avelumabi-ylläpitohoitoa saaneilla hasardisuhteen nojalla 0,70 verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneisiin (PD-L1 pitoisuuden mukaan valikoimattomilla potilailla). Vastaavasti myös PFS-käyrät vaikuttavat tasaantuvan korkeamman potilasosuuden tasolle avelumabi-ylläpitoehdolla verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneiden haaraan.

Sinänsä tehutulosten mallinnus noudattaa tyypillisesti kustannusvaikuttavuusmalleissa sovellettavia menettelytapoja. Kokonaiselossaoloaika koskeviin havaintoihin sovitetaan useita tyypillisesti sovellettuihin jakaumiin pohjautuvia malleja. Eri vaihtoehdoista valitaan tilastollisen sopivuuden ja kliinisen uskottavuuden nojalla paras, mihin puolestaan havaintoja pidemmälle aikajänteelle yltävä ekstrapolaatio perustuu.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä mallinnetaan samaan tapaan kuin kokonaiselossaoloaikakin. Tässä tapauksessa myyntiluvan haltija päätyy kuitenkin valitsemaan tyypillisiä parametrisiin jakaumiin nojautuvia malleja joustavamman splini-mallin perusanalyysiin. Perinteisten mallien ei katsota pystyvän kuvaamaan havaintoihin pohjautuvia käyriä erityisesti käyrän alkuosalla, jossa taudin etenemisiä tapahtuu paljon. Fimean näkemyksen mukaan Kaplan-Meier-havaintokäyrien muoto on osin seurausta tutkimuksen ensimmäisten arviokäyntien ajoituksesta. Taudin eteneminen on mahdollista todeta vasta arviointikäynnin yhteydessä, jolloin lukuisia etenemistapahtumia⁸ kasaantuu ensimmäisille arviointikäynneille. Tämän tulkinnan mukaan ei siten olisi välttämätöntä, että malli kykenee tarkasti seuraamaan osin arviointikäyntien ajoituksen nojalla määräytyvää Kaplan-Meier-käyrän muotoa.

Skenaarioanalyseissä sovelletut vaihtoehdot tavat ekstrapoloida OS- ja PFS-käyriä muuttavat tuloksia huomattavan vähän. Tämä kertoo siitä, että ekstrapolaatioihin liittyvä epävarmuus on tässä arvioinnin kohteessa keskimääräistä vähäisempää. Tulos on osin seurausta siitä, että havaintoaineistona JAVELIN Bladder 100 -tutkimukseen perustuen on verrattain kypsää. Elossaoloaikojen mediaanit on saavutettu tutkimuksen kummassakin haarassa. Mallinnuksessa kokonaan ekstrapolaation tulosten varaan jää näin alle puolet kokonaispopulaatiosta. Pienellä osalla potilaista elossaoloaika voi tuki olla suhteellisen pitkä verrattuna tutkimuksen nykyiseen seuranta-aikaan, jolloin joudutaan arvioimaan tilastollisen sopivuuden ohella kliinistä uskottavuutta.

Avelumabi-ylläpitoehdolla vaikuttavuus oireenmukaiseen hoitoon verrattuna näkyy mallissa pidentyneenä kokonaiselossaoloaikana sekä pidentyneenä elossaoloaikana ennen taudin etenemistä. Elämänlaatu ennen taudin etenemistä oletetaan paremmaksi kuin taudin etenemisen jälkeen. Näin laatu painotettuja elinvuosia kertyy mallissa avelumabi-ylläpitohoitoa saaville potilaille pidentyneestä elinajasta ennen taudin etenemistä.

Haasteellinen osa tämän käyttöaiheen mukaisen kustannusvaikuttavuuden mallintamisessa ovat jatkohoidosten kustannukset. Jatkohoidot muodostuvat kalliimmiksi vertailuhoitohaarassa verrattuna avelumabi-ylläpitohoitoon. Syynä tälle on se, että suurempi osa vertailuhoidon potilaista saa kalliita immunoterapiahoitoja myöhemmissä hoitolinjoissa verrattuna avelumabi-ylläpitohoitoa saaneisiin.

⁸ muita PFS-tapahtumia kuin kuolema

Myyntiluvan haltijan mallissa on käytetty kustannusvaikuttavuuden mallinnuksessa tyypillisiä terveystaloustieteen menetelmiä. Mallinnus on melko suoraviivainen sen pohjautuessa suurelta osin satunnaistetun kokeen tuloksiin. Epävarmuustekijöitä esiintyy mallinnuksessa keskimääräistä vähemmän ja jäljelle jäävien tekijöiden vaikutusta lopputulokseen tutkitaan melko kattavasti herkkyys- ja skenaarioanalyysissä. Perusanalyysissä inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen arvoksi avelumabi-ylläpitohoidolla muodostuu noin 96 tuhatta euroa per QALY verrattuna pelkkään oireenmukaiseen hoitoon ensilinjassa.

Alennusten suuri merkitys kustannusvaikuttavuussuhteeseen selviää nettohinnoin tehdyn skenaarion tuloksista. Jos huomioidaan vain avelumabilla tosiasiallisesti sovellettava ■ % alennus saadaan ICER arvoksi noin ■ euroa per QALY. Jos huomioidaan arvioidut alennukset myös jatkohoitoina käytettävissä pembrolitsumabissa ja atetsolitsumabissa, päädytään noin ■ per QALY. Näitä immunoterapiaan pohjautuvia jatkohoitoja käytetään erityisesti niillä potilailla, jotka eivät saa avelumabia ensilinjan ylläpitohoitona.

5. Budjettivaikutus

5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

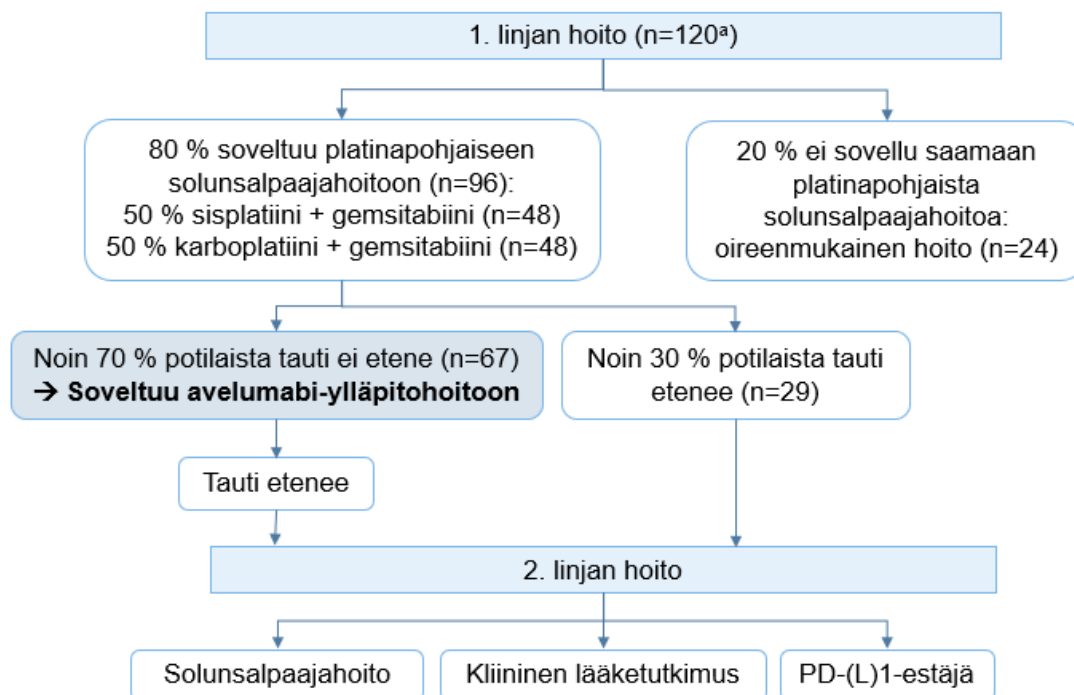
Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutuslaskelman. Budjettivaikutuslaskelmassa käytetään samoja kustannuksia, joita on arvioitu kustannusvaikuttavuusmallissa. Siinä on otettu huomioon kaikki hoitoon liittyvät kustannukset sekä mahdollisten jatkohoitojen kustannukset. Tarkemmat lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **kappaleessa 4.6** ja jatkohoitojen kustannukset **kappaleessa 4.7**.

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmassa on arvioitu avelumabin budjettivaikutus viidelle vuodelle (vuodet 2021–2025). Ensimmäisenä vuonna oletetaan, että avelumabin markkinaosuus on 25 %, minkä jälkeen se nousee 100 %:iin ja pysyy siinä muina vuosina.

5.2. Potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuosittain 67 potilasta soveltuisi saamaan avelumabia ensilinjan ylläpitohoitona sisplatiinia sisältävän kemoterapian jälkeen (**kuvio 9**).

Ensimmäisenä vuonna soveltuvia potilaita olisi 17, kun otetaan huomioon myyntiluvan haltijan 25 %:n arvio markkinaosuudesta. Toisesta vuodesta eteenpäin myyntiluvan haltija arvioi markkinaosuuden olevan 100 %.



Kuvio 9. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä. ^a Arvio edenneen uroteelikarsinooman diagnoosin saavien määrästä perustuu asiantuntijakokouksessa 11.6.2020 kerättyihin asiantuntijalausuntoihin ja on linjassa Syöpärekisterin tietojen (2018) kanssa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Fimean arvion mukaan potilasmäärä on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa, joskin arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta. Potilaat voivat päätyä ensilinjan hoitoon (**kuvio 9**) kahta reittiä: kystektomian jälkeen taudin uusiutuessa tai heti diagnoosihetkellä, jos tauti on

etäpesäkkeinen. **Luvussa 2** esitettyjen arvioiden perusteella ei tiedetä tarkasti näiden ryhmien suuruutta.

5.3. Potilaskohtaiset kustannukset

Lääke- ja annostelukustannukset ovat samat kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**kpl 4.6.1 taulukko 9**). Yhden avelumabin annoskerran listahintainen lääkekustannus RDI huomioiden on 3383,88 €. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista on esitetty **taulukossa 16**. Arvot on laskettu kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin oletusten mukaisesti, jolloin epävarmuustekijät ovat samoja kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä.

Taulukko 16. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista listahinnoin lasketuista lääkekustannuksista viiden vuoden ajalla.

	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
Avelumabi + oireenmukainen hoito					
1. linjan lääkekustannukset: avelumabi	53 971	20 138	3 370	2 050	1 359
Jatkohoidot	5 756	761	374	230	158
Annostelukustannukset	4 191	1 564	262	159	106
Haittavaikutukset	268	0	0	0	0
Seuranta, PFS	3 116	1 508	1 115	898	756
Seuranta, PD	2 340	2 051	1 406	1 008	750
Saattohoito	1 757	1 380	780	488	329
Yhteensä	71 399	27 402	7 307	4 833	3 458
Oireenmukainen hoito					
1. linjan lääkekustannukset: oireenmukainen hoito	0	0	0	0	0
Jatkohoidot	34 643	2 568	1 019	545	336
Annostelukustannukset	0	0	0	0	0
Haittavaikutukset	122	0	0	0	0
Seuranta, PFS	1 231	342	209	147	111
Seuranta, PD	2 809	2 195	1 467	1 066	820
Saattohoito	2 451	1 400	681	391	250
Yhteensä	41 256	6 505	3 376	2 150	1 518

Lähde: myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutuslaskelma.

5.4. Budjettivaikutus

Myyntiluvan haltijan arvio avelumabi-hoidon budjettivaikutuksista ensimmäiselle viidelle vuodelle alkaen vuodesta 2021 on esitetty **taulukossa 17**. Oletuksella, että avelumabi korvaa nykyhoidon täysimääräisesti, vuosittainen budjettivaikutus on listahinnoin noin 2,4–

3,9 miljoonaa euroa. Fimean arviointiryhmän mukaan se on oikeaa suuruusluokkaa, ja epävarmuus liittyy pääosin potilasmääräarvioon.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta ensimmäisen viiden vuoden aikana.

	2021	2022	2023	2024	2025
1. linjan lääkekustannukset (avelumabi)	917 507	3 958 406	5 022 600	5 225 938	5 351 548
Jatkohoitojen kustannusten erotus	-491 065	-1 966 100	-2 067 440	-2 105 058	-2 123 813
Hoitokustannusten erotus	85 996	382 550	531 366	607 805	668 097
Budjettivaikutus yhteensä	512 438	2 374 856	3 486 527	3 728 685	3 895 833

Tämän arvioinnin kustannusvaikuttavuusosiossa ja avelumabin alennuksia koskevassa **kappaleessa 4.8.3.** esitetyt alennukset (avelumabi ■ %, pembrolitsumabi ■ % atetsolitsumabi ■ %) huomioiden budjettivaikutus on esitetty **taulukossa 18.** Vuosittainen budjettivaikutus on noin kolmanneksen pienempi kuin ilman alennuksia.

Taulukko 18. Arvio budjettivaikutuksesta ensimmäisen viiden vuoden aikana avelumabin, pembrolitsumabin ja atetsolitsumabin alennukset huomioiden.

	2021	2022	2023	2024	2025
1. linjan lääkekustannukset (avelumabi)	■	■	■	■	■
Jatkohoitojen kustannusten erotus	■	■	■	■	■
Hoitokustannusten erotus	85 996	382 550	531 366	607 805	668 097
Budjettivaikutus yhteensä	312 851	1 462 520	2 185 679	2 360 960	2 485 389

6. Johtopäätökset

- Avelumabi on tarkoitettu ensilinjan ylläpitohoidoksi paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa platinapohjaisen sytostaattihoidon jälkeen.
- JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa OS-mediaaniaika oli 7,5 kuukautta pidempi avelumabia saaneilla verrattuna oireenmukaista hoitoa saaneisiin potilaisiin.
- Avelumabin hyöty oireenmukaista hoitoa saaneisiin havaittiin myös PFS-tulosten osalta: mediaani PFS-aika oli 1,7 kuukautta pidempi avelumabia saaneiden ryhmässä. Myös hoitovasteen saaneiden osuus oli suurempi avelumabi-ryhmässä.
- Lähes kaikilla avelumabia saaneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma, ja lähes puolella potilasta vähintään asteen 3 haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 78 % avelumabia saaneista potilaista.
- JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötynisi avelumabi-hoidosta toisia enemmän.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan avelumabi-ylläpitohoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde listahinnoin on noin 96 000 €/QALY kun sitä vertaa pelkkään ensilinjan jälkeiseen oireenmukaiseen hoitoon. Analyysin mukaan avelumabi-hoidon lisäkustannukset ovat noin 60 000 € potilasta kohden. Lisäelinvuosia saavutetaan arviolta 1 ja laatupainotettuja elinvuosia 0,63 enemmän kuin oireenmukaisella hoidolla.
- Myyntiluvan haltija on esittänyt avelumabille ■■■ % alennusta listahinnasta. Mikäli huomioidaan tämä alennus sekä muista jatkohoidoista saatavat alennukset, avelumabi-hoidon lisäkustannukset ovat noin ■■■■■ € potilasta kohden, ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on ■■■■■ €/QALY.
- Fimean arviointiryhmän mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on oikeaa suuruusluokkaa, eikä tarvetta Fimean erilliselle analyysille ilmennyt. Herkkyyksanalyysien perusteella analyysissä tehtyihin ekstrapolaatioihin liittyy verrattain vähän epävarmuutta.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan avelumabi-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain 67. Fimean arvion mukaan potilasmääräarvio on oikeaa suuruusluokkaa.
- Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin perusteella avelumabi-ylläpitohoidon lisäkustannukset ovat vuosittain 2,4–3,9 miljoonaa euroa oletuksella, että avelumabi-hoito korvaisi platinapohjaisen kemoterapian jälkeisen oireenmukaisen hoidon täysin. Avelumabin ja jatkohoitojen alennukset huomioiden budjettivaikutus on edellä mainittua noin kolmanneksen pienempi.

Lähteet

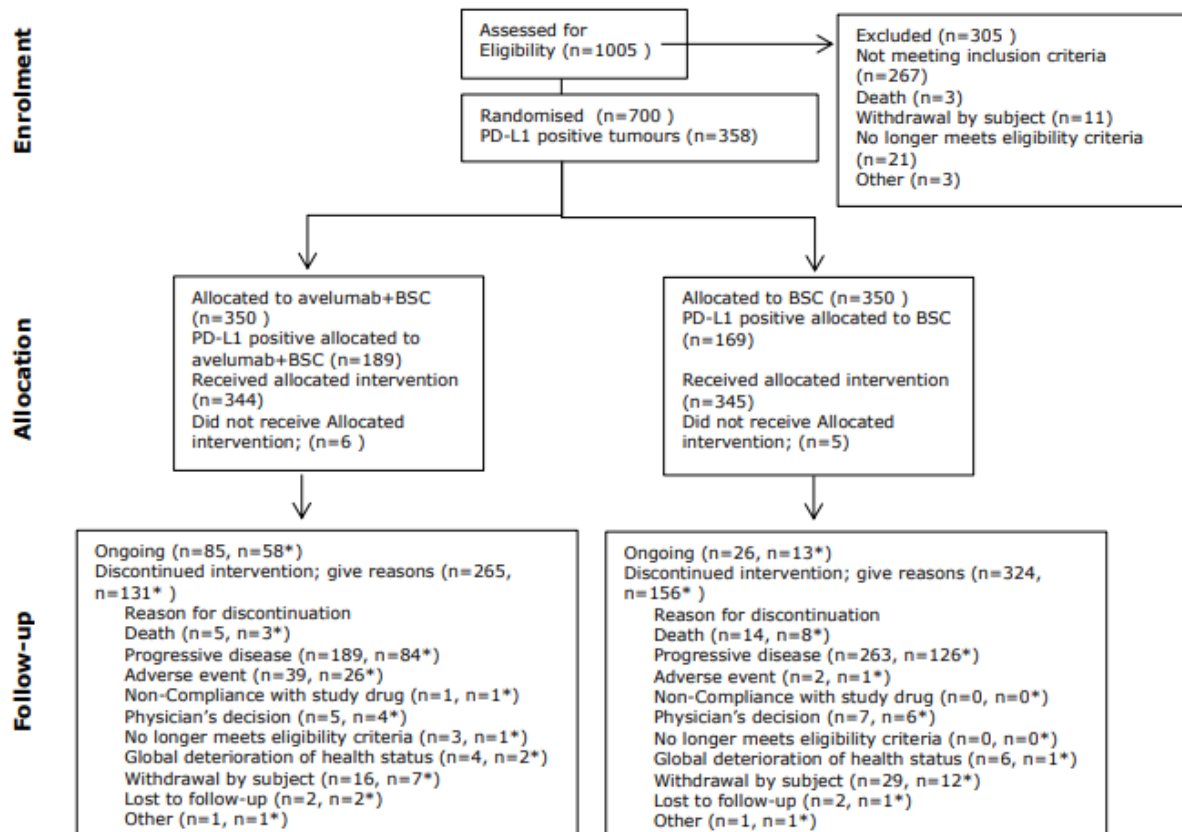
1. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*. 2021;79(1):82-104.
2. Rintala E, Bono P, Joensuu H. Virtsarakon syövän epidemiologia ja etiologia. Kirjassa: Syöpätaudit: Kustannus Oy Duodecim; 2013.
3. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1107-13.
4. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191-9.
5. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, Galsky MD, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):49-61.
6. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
7. EMA. Valmisteyhteenveto Bavencio. Päivitetty 11.2.2021.
8. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30.
9. EMA. EPAR - Assessment report, Bavencio Päivitetty 11.2.2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
10. Galsky MD, Arija JÁ A, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1547-57.
11. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, Galsky MD, Loriot Y, Petrylak DP, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1574-88.
12. EMA. Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi (Tecentriq). 2017. Päivitetty 26.1.2021.

Liitteet

Liite 1. Muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset

Arviointiviranomainen	Suositus tai arvioinnin keskeiset tulokset (tilanne 10.2.2021)
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi käynnissä. Arvioitu julkaisuajankohta 23.6.2021.
Kanada (CADTH)	Arviointi käynnissä.
Norja (Nye metoder)	Arviointi käynnissä.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinerådet)	Ei tietoa.

Liite 2. Vuokaavio JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen kulusta ja potilasmääristä (9).



*patients with PD-L1-positive tumours.

Liite 3. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksessa (9).

Main inclusion criteria

- Diagnosis
 - Histologically confirmed, unresectable locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium.
 - Documented Stage IV disease (per American Joint Committee on Cancer/International Union for Cancer Control Tumour Node Metastasis (TNM) system, 7th edition) at the start of first-line chemotherapy.
 - Measurable disease prior to the start of first-line chemotherapy by RECIST v1.1.
- Prior first-line chemotherapy must have consisted of at least 4 cycles and no more than 6 cycles of gemcitabine + cisplatin and/or gemcitabine + carboplatin. No other chemotherapy regimens were allowed in this study.
 - The last dose of first-line chemotherapy must have been received no less than 4 weeks, and no more than 10 weeks, prior to randomization in the present study.
- Patients without progressive disease as per RECIST v1.1 guideline (i.e., with an ongoing CR, PR, or SD) following completion of 4 to 6 cycles of first-line chemotherapy.
 - Eligibility based on this criterion will be determined by investigator review of prechemotherapy and post-chemotherapy radiological assessments (CT/MRI scans).
- Provision of a recent formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumour tissue block (or subsection thereof) from the most recent primary or metastatic tumour biopsy or resection obtained prior to treatment with first-line chemotherapy but within 24 months prior to randomization, with no intervening systemic anti-cancer therapy. If a FFPE tissue block cannot be provided, 15 freshly cut unstained slides (10 minimum) will be acceptable. If a suitable tissue sample is not otherwise available, then a de novo biopsy (core needle or excisional) must have been obtained for research purposes prior to randomization in this study. Note: tumour tissue from cytologic sampling (e.g., fine needle aspiration, including FFPE cell pellet material) or bone metastases are not acceptable and should not be submitted.
- Evidence of a signed and dated informed consent document indicating that the patient (or a legally acceptable representative, as allowed by local guideline/practice) has been informed of all pertinent aspects of the study.
- Age ≥ 18 years (≥ 20 years in Japan).
- Estimated life expectancy of at least 3 months.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 or 1.
- Adequate bone marrow function, including:
 - Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ or $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$;
 - Platelets $\geq 100,000/\text{mm}^3$ or $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$;
 - Haemoglobin ≥ 9 g/dL (may have been transfused).
- Adequate renal function, defined as estimated creatinine clearance ≥ 30 mL/min as calculated using the Cockcroft-Gault equation or by 24-hour urine collection for creatinine clearance or according to the local institutional standard method.
- Adequate liver function, including:
 - Total serum bilirubin $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN);
 - Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN, or, for patients with documented metastatic disease to the liver, AST and ALT levels $\leq 5 \times$ ULN.

Main exclusion criteria

- Patients whose disease progressed by RECIST v1.1 on or after first-line chemotherapy for urothelial cancer.
- Prior adjuvant or neoadjuvant systemic therapy within 12 months of randomization.
- Prior immunotherapy with IL-2, IFN- α , or an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or CTLA-4 antibody (including ipilimumab), or any other antibody or drug specifically targeting Tcell co-stimulation or immune checkpoint pathways.
- Major surgery ≤ 4 weeks or major radiation therapy ≤ 2 weeks prior to randomization. Prior palliative radiotherapy is permitted, provided it has been completed at least 48 hours prior to patient randomization.
- Patients with known symptomatic central nervous system (CNS) metastases requiring steroids. Patients with previously diagnosed CNS metastases are eligible if they have completed their treatment and have recovered from the acute effects of radiation therapy or surgery prior to randomization, have discontinued corticosteroid treatment for these metastases for at least 4 weeks, and are neurologically stable.
- Persisting toxicity related to prior therapy NCI CTCAE v4.0 Grade >1 ; however, alopecia, sensory neuropathy Grade ≤ 2 is acceptable, or other Grade ≤ 2 adverse events not constituting a safety risk based on the investigator's judgment are acceptable.
- Diagnosis of any other malignancy within 5 years prior to randomization, except for adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, or carcinoma in situ of the breast or of the cervix, low-grade (Gleason ≤ 6) prostate cancer on surveillance without any plans for treatment intervention (e.g., surgery, radiation, or castration), or prostate cancer that has been adequately treated with prostatectomy or radiotherapy and currently with no evidence of disease or symptoms.
- Participation in other studies involving investigational drug(s) within 4 weeks prior to randomization. Observational studies are permitted.
- Active autoimmune disease that might deteriorate when receiving an immunostimulatory agent. Patients with diabetes type I, vitiligo, psoriasis, or hypo- or hyperthyroid disease not requiring immunosuppressive treatment are eligible.
- Clinically significant (i.e., active) cardiovascular disease: cerebral vascular accident/stroke (<6 months prior to enrolment), unstable angina, congestive heart failure (\geq New York Heart Association Classification Class II), or serious cardiac arrhythmia requiring medication.
- Active infection requiring systemic therapy.
- Known severe hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies (Grade ≥ 3), any history of anaphylaxis, or uncontrolled asthma (i.e., 3 or more features of asthma symptom control per the Global Initiative for Asthma 2015).
- Current or prior use of immunosuppressive medication within 7 days prior to randomization, EXCEPT the following:
 - Intranasal, inhaled, topical steroids, or local steroid injections (e.g., intra-articular injection);
 - Systemic corticosteroids at physiologic doses ≤ 10 mg/day of prednisone or equivalent;
 - Steroids as premedication for hypersensitivity reactions (e.g., CT scan premedication).
- Positive test for human immunodeficiency virus (HIV) infection or known acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

- Hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection at screening (positive HBV surface antigen or HCV RNA if anti-HCV antibody screening test positive).

In addition, the inclusion and exclusion criteria included restrictions regarding pregnancy, breastfeeding transplanted patients requiring immunosuppressive drugs, prior immunodeficiency, vaccinations within 4 weeks of study drug with non-inactive vaccines and other severe acute or chronic medical conditions.

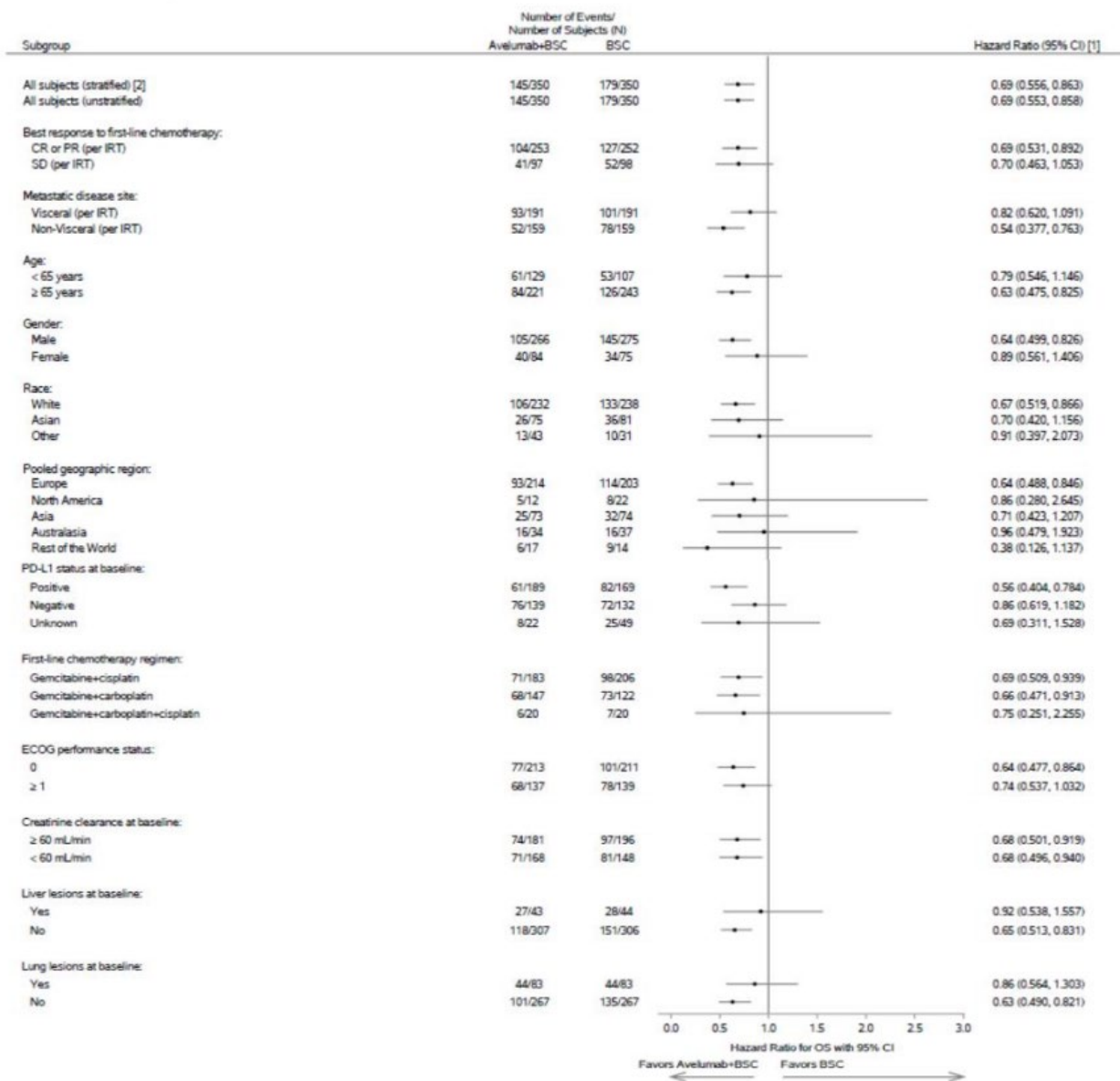
Liite 4. JAVELIN Bladder 100 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet.

	Kaikki potilaat		PD-L1-positiiviset potilaat	
	Avelumabi + oireenmukainen hoito (n=350)	Oireen- mukainen hoito (n=350)	Avelumabi + oireenmukainen hoito (n=350)	Oireen- mukainen hoito (n=350)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	68 (37,0–90,0)	69 (32,0– 89,0)	70 (37,0–90,0)	70 (32,0–84,0)
< 65 vuotta	129 (36,9)	107 (30,6)	62 (32,8)	49 (29)
65 - < 75 vuotta	136 (38,9)	163 (46,6)	72 (38,1)	73 (43,2)
75 - < 85 vuotta	80 (22,9)	78 (22,3)	51 (27)	47 (27,8)
≥ 85 vuotta	5 (1,4)	2 (0,6)	4 (2,1)	0
Miehiä, n (%)	266 (76,0)	275 (78,6)	145 (76,7)	129 (76,3)
ECOG-suoritusluokka				
0	213 (60,9)	211 (60,3)	114 (60,3)	107 (63,3)
1	136 (38,9)	136 (38,9)	74 (39,2)	61 (36,1)
≥ 2	1 (0,3)	3 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,6)
PD-L1-status, n (%)				
Positiivinen	189 (54,0)	169 (48,3)	189 (100,0)	169 (100,0)
Negatiivinen	139 (39,7)	132 (37,7)	0	0
Tuntematon	22 (6,3)	49 (14,0)	0	0
Aika diagnoosista				
Mediaani kk (vaihteluväli)	11,5 (2,4–178,2)	12,8 (3,3–448)	13,3 (2,8–178,2)	10,2 (3,3–135,7)
Primäärikasvaimen sijainti, n (%)				
Ylävirtsatiet (munuaisallas tai virtsanjohdin)	106 (30,3)	81 (23,1)	44 (23,3)	35 (20,7)
Alavirtsatiet (virtsarakko, virtsaputki, eturauhanen)	244 (69,7)	269 (76,9)	145 (76,7)	134 (79,3)
Sisäelinetäpesäkkeitä (ennen kemoterapiaa), n (%)	191 (54,6)	191 (54,6)	88 (46,6)	79 (46,7)
Ensilinjan kemoterapia, n (%)				
Sisplatiini+gemsitabiini	183 (52,3)	206 (58,9)	101 (53,4)	98 (58,0)
Karboplatiini+gemsitabiini	147 (42,0)	122 (34,9)	74 (39,2)	54 (32,0)
Sisplatiini/karboplatiini ^a + gemsitabiini	20 (5,7)	20 (5,7)	14 (7,4)	15 (8,9)
Ei raportoitu	0	2 (0,6)	0	2 (1,2)

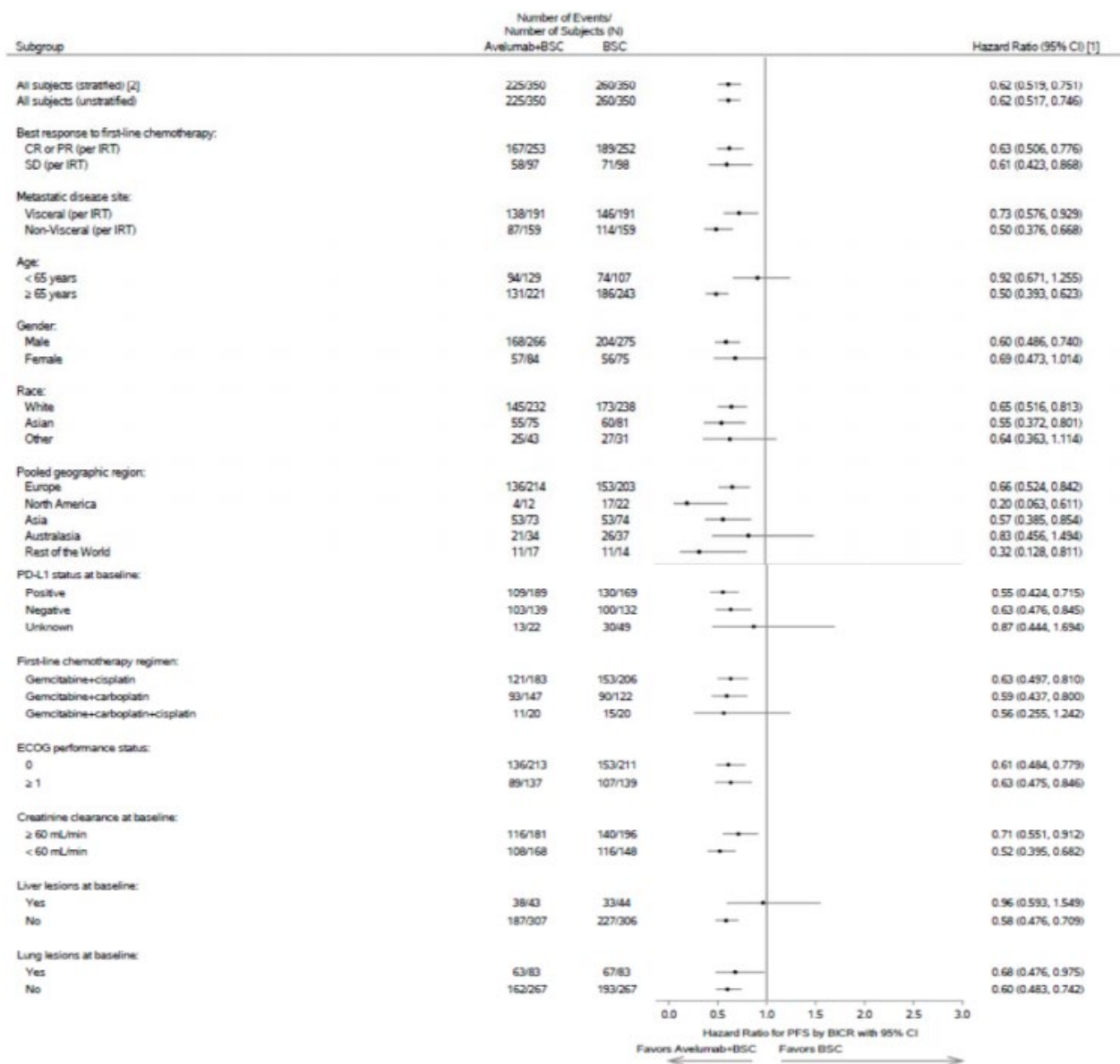
^a Sisältää potilaat, joiden lääkitys vaihtui kesken ensilinjan hoidon. **Lähde:** EPAR ja myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Liite 5. Ennalta määriteltyjen alaryhmäanalyysien tuloksia tutkimuksesta JAVELIN Bladder 100 (EPAR),

Tulokset kokonaisuudessaan (OS) osalta:



Tulokset elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) osalta:



N is the number of subjects in the full analysis set within each subgroup and treatment group.

[1] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazard model.

[2] Stratified by best response to first-line chemotherapy (CR or PR vs. SD), metastatic disease site (visceral vs. non-visceral). IRT stratification values used.

Other than the analysis for all subjects which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.

Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creator: 22NOV2019 (07:14) Output File: /B9991001/B9991001_CSR/adttab_pfs_003 Date of Generation: 14JAN2020 (15:56) Cutoff date:21OCT2019 Snapshot Date:21NOV2019

Liite 6. Kirjallisuushaku: meneillään olevat avelumabin tehoa ja turvallisuutta koskevat tutkimukset.

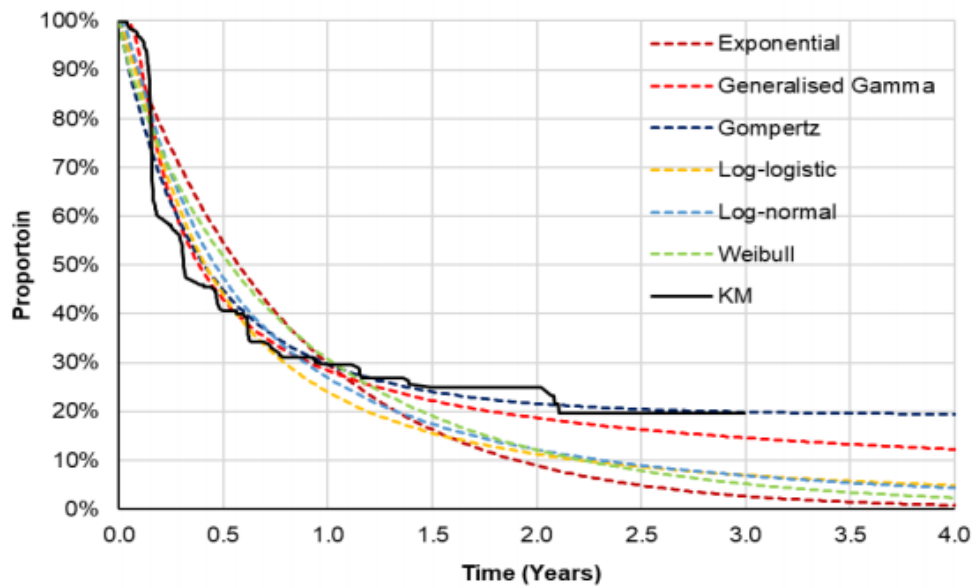
ClinicalTrials.gov (haettu 16.2.2021):

Hakusanoilla ”avelumab | Urothelial Carcinoma | Phase 2, 3, 4” löytyi yhteensä 14 tutkimusta, joista yksi oli JAVELIN Bladder 100, yksi oli vedetty pois ja yksi ei koskenut uroteelikarsinooman hoitoa.

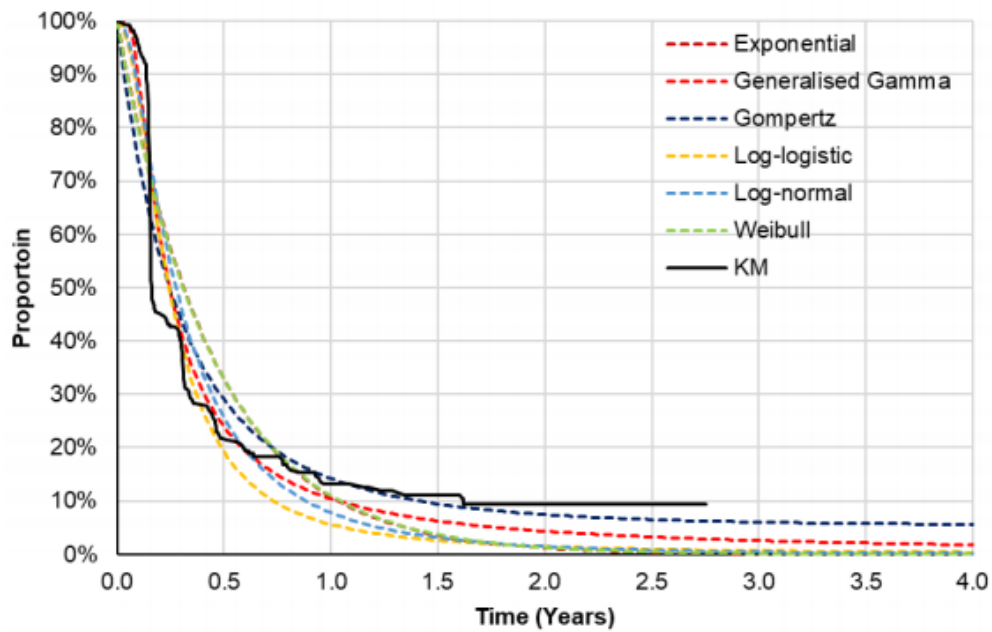
NCT-numero (akronyymi)	Sairaus	n	Arvioitu päättymisaika	Tutkimushaarat
NCT04004442 (COAXIN)	Urothelial Carcinoma	31	7/2021	-Avelumab -AVB-S6-500
NCT04678362 (TALASUR)	Urothelial Carcinoma	50	7/2022	-Talazoparib + Avelumab
NCT03390595	Metastatic Urothelial Cancer	85	8/2020	-Combination Product: avelumab 10mg/kg with carboplatin/ gemcitabine -Combination Product: carboplatin/ gemcitabine alone
NCT03747419	-Bladder Cancer -Muscle Invasive Bladder Cancer	24	1/2021	-Avelumab -Radiation
NCT04322643	Urothelial Carcinoma	20	5/2021	-Pembrolizumab -Atezolizumab -Durvalumab -Nivolumab -Avelumab
NCT04637594	Many	1038	7/2026	-Pembrolizumab -Atezolizumab -Durvalumab -Nivolumab -Avelumab
NCT03744793	Many	25	1/2021	-Avalumab -Pemetrexed
NCT03617913	Many	2	11/2019	-Avelumab -Cisplatin -Fluorouracil -Mitomycin -Quality-of-Life Assessment -Radiation Therapy
NCT03228667	Many	636	7/2021	-N-803 + Pembrolizumab -N-803 + Nivolumab -N-803 + Atezolizumab -N-803 + Avelumab -N-803 + Durvalumab -N-803 + Pembrolizumab + PD-L1 t-haNK -N-803 + Nivolumab + PD-L1 t-haNK -N-803 + Atezolizumab + PDL1 t-

NCT-numero (akronyymi)	Sairaus	n	Arvioitu päättymi saika	Tutkimushaarat
				haNK -N-803 + Avelumab + PD-L1 t-haNK -N-803 + Durvalumab + PDL1 t-haNK
NCT03324282 (GCISAVE)	Bladder Carcinoma	90	9/2021	-Avelumab -GC
NCT03472560	-Non-Small Cell Lung Cancer -Urothelial Carcinoma	61	6/2022	-Avelumab (MSB0010718C) -Axitinib (AG-013736)

Liite 7. Eloisaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Kaplan-Meier-käyrät ja perinteisiin jakaumamalleihin pohjautuvat sovitteet myyntiluvan haltijan KV-mallissa.



Kuvio 3: Parametriset jakaumat PFS-arvoille, avelumabi

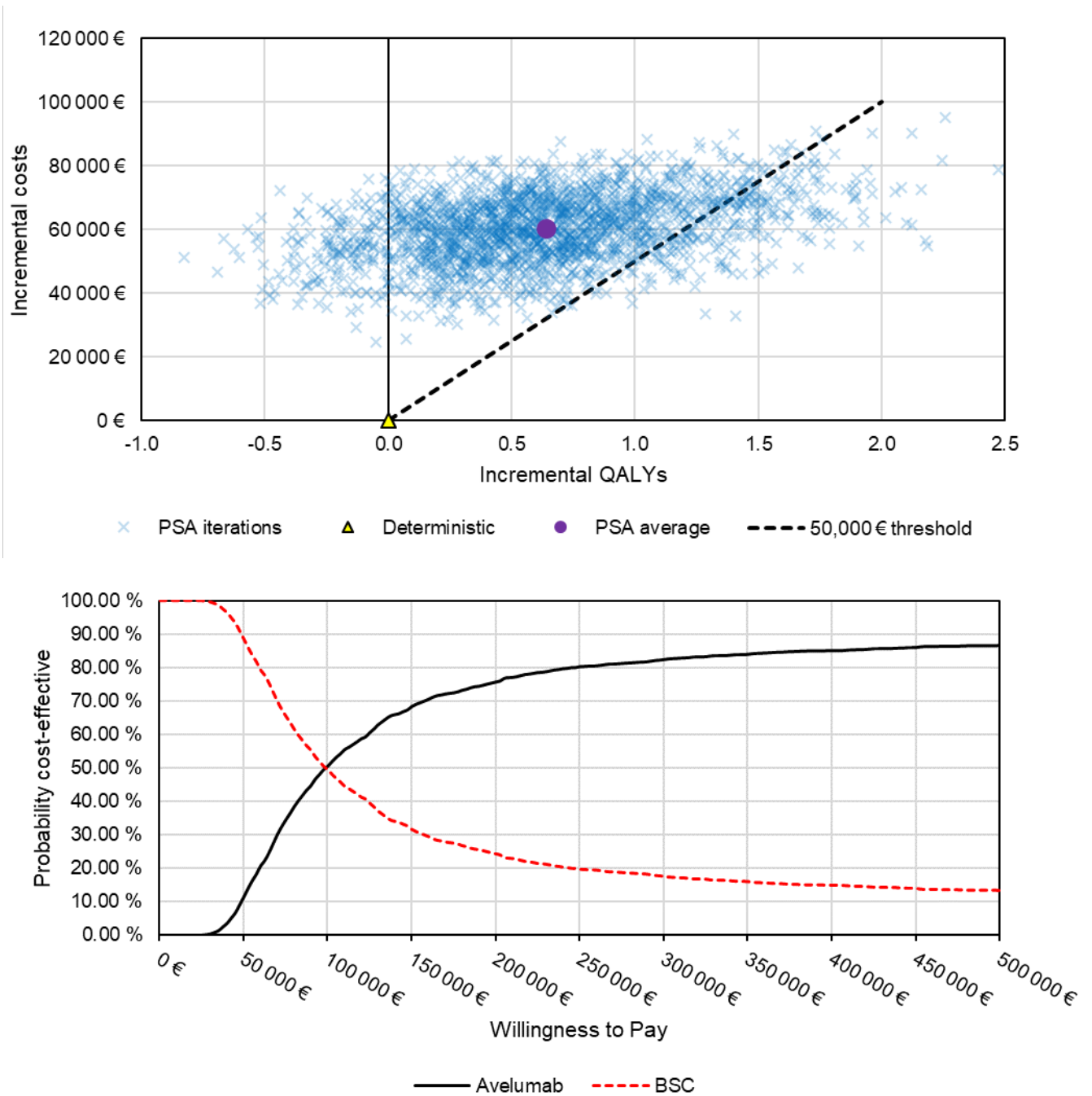


Kuvio 4: Parametriset jakaumat PFS-arvoille, oirehoito

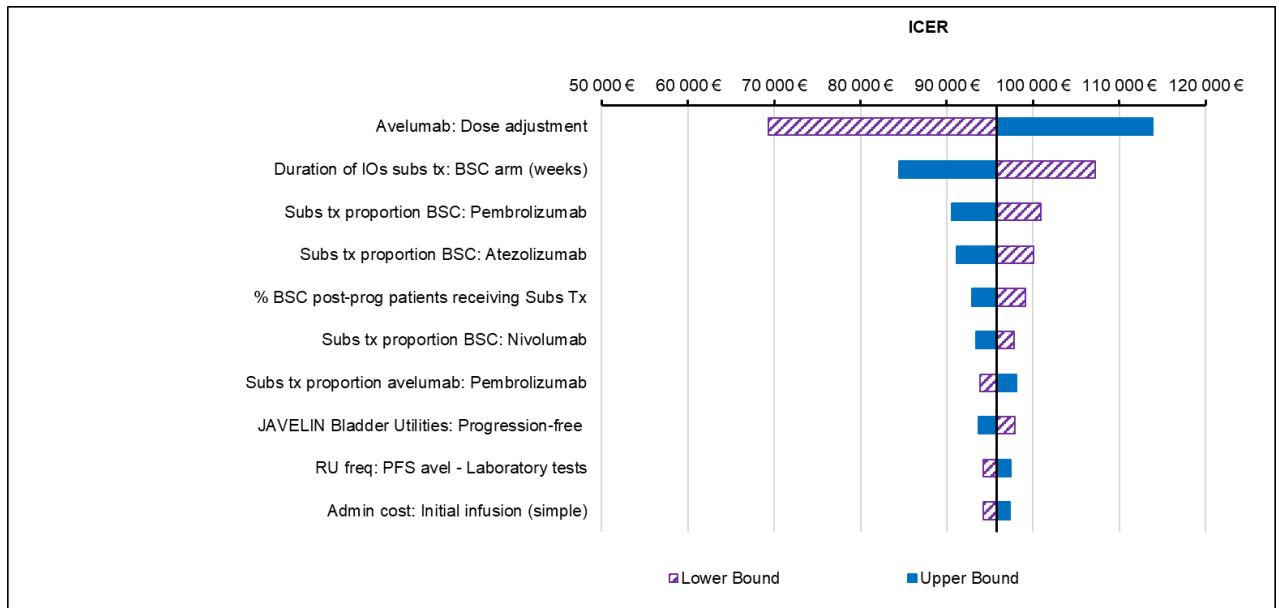
Liite 8. Jatkohoitoina käytettävien lääkkeiden yksikkökustannukset

Lääkehoito	Vahvuus	Pakkaus	Hinta/ pakkaus
Atetsolitsumabi	60 mg/ml	14 ml	3 625 €
Nivolumabi	10 mg/ml	240 ml	3 545 €
Pembrolitsumabi	25 mg/ml	4 ml	3 566 €
Sisplatiini	1 mg /ml	50 ml	20,69 €
Karboplatiini	10 mg/ml	45 ml	33,75 €
Gemsitabiini	100 mg/ml	10 ml	16,66 €
Dosetakseli	20 mg/ml	4 ml	33,79 €
Pemetreksedi	500 mg	100 mg	358 €
Vinfluniini	25 mg/ml	10 ml	1 175 €

Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin herkkyyssanalyysien tuloksia. Probabilistinen herkkyyssanalyysi.



Liite 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin herkkyysanalyysien tuloksia. Yhden muuttujan herkkyysanalyysi.



Liite 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin skenaarioanalyysien tuloksia.

Kategoria	Perus-analyysissä	Skenaario	Kustannukset (€)	QALYt	ICER (€)
Perusanalyysi			60 314	0,63	95 945
Aikahorisontti, diskonttaus	25 vuotta, diskonttaus 3 %	Aikahorisontti: 5 vuotta	57 466	0,34	170 644
		Aikahorisontti: 10 vuotta	58 903	0,49	119 003
		Aikahorisontti: 20 vuotta	60 044	0,61	98 395
		Ei diskonttausta	63 630	0,77	82 856
PFS mallinnus	BICR-arvioitu, kolmisolmuinen normaalisplini-malli	Eksponentiaali-jakauma	59 450	0,57	103 694
		Gammajakauma	59 630	0,64	93 214
		Kolmisolmuinen odds	60 254	0,63	95 064
		Kolmisolmuinen hasardi	60 243	0,62	95 576
		INV-arviointi	59 459	0,65	91 600
OS mallinnus	Gammajakauma	Log-normaalijakauma	60 224	0,61	99 354
		Log-logistinen jakauma	59 821	0,56	106 407
Hoidon kesto	Log-normaalijakauma jossa hoidon kesto rajattu 60 kuukauteen	Log-normaali ilman maksimikesto	85 549	0,63	136 237
		Log-normaali 24 kuukauden keskeytyssäännöllä	53 569	0,63	85 358
		Gammajakauma, jossa 95% keskeyttää 24 kuukauden kohdalla ja 100% 60 kk kohdalla	61 951	0,63	98 549
Kustannukset	Lääkehukka on huomioitu kaikissa hoidoissa, RDI huomioitu avelumabi-hoidossa JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen mukaan. Suomalaiset	Lääkehukkaa ei huomioitu	63 432	0,63	100 905
		Avelumabi RDI 100%	71 677	0,63	114 020
		Avelumabi RDI klinikon arvion mukaan 80%	52 418	0,63	83 384
		Avelumabi RDI klinikon alimman	23 529	0,63	37 430

Kategoria	Perus-analysissä	Skenaario	Kustannukset (€)	QALYt	ICER (€)
	arviot huomioit resurssien käytössä	arvion mukaan 55%			
Utiliteetit	JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen mukaan van Houtin algoritmiä käyttäen. Ikämukautetut utiliteetit.	Ei ikämukautusta	60 314	0,65	92 246
		Utiliteetit TA519:n mukaisesti	60 314	0,60	100 244
Populaatio	JAVELIN Bladder 100	Suomalainen potilaspopulaatio	60 229	0,61	99 011
Oletukset	Populaatio, utiliteetit, RDI, jatkohoito JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen mukaisesti	Suomalaisten klinikoiden oletukset	58 417	0,61	96 032

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-20-3