

Tislelitsumabi ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
14/2024

Tislelitsumabi ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 14/2024

Julkaisuajankohta marraskuu/2024
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2024

CC BY 4.0

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 978-952-7299-72-2
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Grönholm

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Redsven

Farmaseutti
Korkeakouluharjoittelija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Janika Nättinen

FT
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Klininen asiantuntija

Kaisa Sunela

dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri, jaostopäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin
suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen
sekä kommentoivat arviointiryhmän
tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu
arviointiraportin kirjoittamiseen.
Arviointiryhmä huomioi klinisten
asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	7
Abstract	9
Lyhenteet	11
1 Arvioinnin tavoite.....	12
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	13
2.1 Ruokatorven levyepiteelikarsinoma.....	13
2.2 Hoitovaihtoehdot ruokatorven levyepiteelikarsinoman hoidossa.....	13
2.3 Tislelitsumabi	14
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	15
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	16
3.1 Tislelitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	16
3.1.1 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.....	17
3.1.2 Interventio ja vertailuhoito	17
3.1.3 Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot	18
3.1.4 Lopputulosmuuttujat.....	19
3.1.5 Tutkimukseen osallistuneet potilaat	19
3.2 Tislelitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin	20
3.2.1 Kokonaiselossaoloaika ITT-populaatiossa	21
3.2.2 Kokonaiselossaoloaika PD-L1 ≥ 10 % -populaatiossa.....	22
3.2.3 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ITT-populaatiossa.....	23
3.2.4 Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto ITT-populaatiossa	24
3.2.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu ITT-populaatiossa.....	24
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	25
3.4 Epäsuora vertailu	26
3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät.....	26
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset.....	27
3.4.3 Yhteenveto ja Fimean kommentit epäsuorasta vertailusta	29
3.5 Turvallisuus.....	30
3.5.1 Yleisimmät haittatapahtumat.....	30
3.5.2 Vakavat haittatapahtumat	31
3.5.3 Hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat	31
3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	31
3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....	31
3.5.6 Yhteenveto	31
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	32
3.7 Pohdinta.....	32
4 Kustannusten minimointianalyysi	34
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	34
4.1.1 Mallin rakenne	34

4.1.2	Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	35
4.1.3	Jatkohoidot	35
4.1.4	Mallissa huomioidut haittatapahtumat	36
4.1.5	Resurssien käyttö ja kustannukset.....	36
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	36
4.2.1	Perusanalyysin tulokset	36
4.2.2	Herkkyysanalyysi	37
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 37	
4.3.1	Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysi.....	38
4.4	Pohdinta.....	40
5	Kustannukset	42
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	42
5.2	Potilasmääräarvio	42
5.3	Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	44
5.4	Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista.....	45
5.5	Pohdinta.....	46
6	Johtopäätökset	48
	Lähteet	50
	Liitteet	52

Tiivistelmä

Grönholm E, Redsven E, Nättinen J. Tislelitsumabi ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2024. 63 s. ISBN 978-952-7299-72-2.

Avainsanat: tislelitsumabi, levyepiteelikarsinooma, ruokatorven kasvaimet

Tämä arviointi käsittelee tislelitsumabin (kauppanimeltään Tevimbra) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman (OSCC) hoidossa hyväkuntoisilla aikuispotilailla aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, joille harkitaan immuno-onkologista hoitoa. Tislelitsumabi on vasta-ainevariantti PD-1:tä vastaan ja sitä on tutkittu faasin III avoimessa, satunnaistetussa RATIONALE-302-tutkimuksessa. Tutkimuksessa tislelitsumabia verrattiin tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon. Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS) hoitoaikaan mukaisessa (ITT) populaatiossa ja toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat OS PD-L1-positiivisessa analyysipopulaatiossa, objektiivinen vasteosuus (ORR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteen kesto (DoR), terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) sekä turvallisuus.

RATIONALE-302-tutkimukseen otettiin mukaan 512 potilasta, joista puolet (n = 256) satunnaistettiin saamaan tislelitsumabi-hoitoa ja puolet tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa (irinotekaani, paklitakseli tai dosetakseli). Lopullisessa analyysiajankohdassa (1.12.2020), tislelitsumabi-haaran potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli vertailuhaaraa pidempi: 8,6 vs. 6,3 kuukautta. Tällöin 77,0 % tislelitsumabi-haaran ja 83,2 % solunsalpaajahaaran potilaista oli kuollut. Taudin etenemisvapaassa elossaoloajan mediaanissa tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa ei voitu havaita kliinisesti merkittävää eroa tutkittujen hoitovaihtoehtojen välillä.

RATIONALE-302-tutkimuksessa lähes kaikilla tislelitsumabi-hoitoa saaneilla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni 73,3 %:lla potilaista ja niistä yleisimpiä olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), anemia ja kilpirauhasen vajaatoiminta. Vakavia haittatapahtumia ilmeni 41,6 %:lla tislelitsumabi-hoitoa saaneista potilaista ja 14,5 %:lla potilaista ne liittyivät tislelitsumabi-hoitoon. Yleisimmät hoitoon liittyvät vakavat haittatapahtumat liittyivät keuhkokudoksen tulehduksiin ja nämä olivat myös useimmiten syynä hoidon lopettamiseen, joita havaittiin viidesosalla potilaista. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin 13,7 %:lla potilaista ja 2,7 %:lla potilaista kuoleman arvioitiin liittyvän tislelitsumabi-hoitoon. Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan haitat ovat tyypillisiä laadultaan ja määrältään muihin immuno-onkologisiin hoitoihin verrattuna.

Tislelitsumabin soveltuvana vertailuhoitona on arviointiaiheen määrittelyn mukaan Suomessa nivolumabi-hoito, johon tislelitsumabi-hoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa vertailtu. Tästä syystä myyntiluvan haltija toimitti Fimealle simuloituihin hoitovertailuihin perustuvan ankkuroidun epäsuoran vertailun. Epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja OS:n, PFS:n tai kolmannen tai vakavamman asteen haittatapahtumien osalta ja vertailun perusteella hoitojen vaikutuksia

voidaan pitää melko samankaltaisina ja -suuruksina. Epäsuoriin vertailuihin liittyy kuitenkin aina suoria vertailuja enemmän epävarmuutta ja tuloksia tulisi pitää vain suuntaa-antavina.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä verrattiin tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen aiheuttamia kustannuksia keskenään. Analyysissä otettiin huomioon lääke- ja annostelukustannusten lisäksi haittatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset, terveydenhuollon resurssien käyttö ja kustannukset sekä jatkohoitojen ja terminaalihoidon kustannukset 10 vuoden aikahorisontilla. Analyysissä käytetyillä oletuksilla tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kokonaiskustannukset ovat listahinnoin kummallakin hoidolla noin 94 000 € potilasta kohden. Näistä lääke- ja annostelukustannukset olivat noin 38 000 € kummallakin hoidolla. Fimean skenaarioanalyysin perusteella jatkohoitojen osuuksien muutoksilla oli jonkin verran vaikutusta hoitojen kokonaiskustannuksiin, mutta ei kustannuseroihin. Muilla parametrimuutoksilla on vain hieman merkitystä hoitojen kokonaiskustannuksiin ja kustannuseroihin. Näin ollen tislelitsumabin käyttöönoton ei oleteta aiheuttavan lisäkustannuksia nivolumabihoidon käyttöön verrattuna.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain [REDACTED] arvioitavalle hoidolle soveltuvaa potilasta. Myyntiluvan haltijan tekemän kustannusarvion ja potilaiden enimmäismäärän perusteella tislelitsumabi-hoidon diskontatut kumulatiiviset kokonaiskustannukset listahinnoin olisivat kolmen vuoden ajalta noin [REDACTED] €. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa voisi olla vuosittain tislelitsumabille soveltuvia potilaita noin 20. Tämän arvion ja Fimean laskemien lääke- ja annostelukustannusten perusteella tislelitsumabin kokonaiskustannus voisi olla noin 600 000 € vuosittain. Listahinnoin arvioituna tislelitsumabi ei kuitenkaan aiheuta lisäkustannuksia nivolumabi-hoitoon verrattuna.

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.

Resumé

Grönholm E, Redsven E, Nättinen J. Tislelizumab för behandling av esofaguscancer av skivepiteltyp efter tidigare platinabaserad kemoterapi. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 14/2024. 63 s. ISBN 978-952-7299-72-2.

Nyckelord: tislelizumab, skivepitelkarinom, matstrupstumörer

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av tislelizumab (handelsnamn Tevimbra) vid behandling av icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad esofaguscancer av skivepiteltyp (OSCC) hos välkonditionerade vuxna patienter efter tidigare platinabaserad kemoterapi, som övervägs för immunonkologisk behandling. Tislelizumab är en variant antikropp mot PD-1 och den har studerats i den fas III öppna, randomiserade RATIONALE-302-studien. I studien jämfördes tislelizumab med kemoterapi vald av utredaren. Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS) i intention-to-treat (ITT) populationen, och sekundära effektmåttet inkluderade OS i PD-L1-positiva analysgruppen, objektiv responsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS), responsduration (DoR), hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) och säkerhet.

RATIONALE-302-studien inkluderade 512 patienter, varav hälften (n = 256) randomiserades till att få tislelizumab och den andra hälften till att få utredarens valda kemoterapi (irinotekan, paklitaxel eller docetaxel). Vid den slutliga analysdatumet (1 december 2020) var medianöverlevnaden längre i tislelizumabgruppen jämfört med kontrollgruppen: 8,6 vs. 6,3 månader. Vid den tidpunkten hade 77,0 % av patienterna i tislelizumabgruppen och 83,2 % i kontrollgruppen avlidit. Inga kliniskt signifikanta skillnader observerades mellan behandlingsalternativen när det gäller median progressionsfri överlevnad eller hälsorelaterad livskvalitet.

I RATIONALE-302-studien upplevde nästan alla patienter som fick tislelizumab minst en biverkning. Behandlingsrelaterade biverkningar förekom hos 73,3 % av patienterna, med de vanligaste var förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), anemi och hypotyreos. Allvarliga biverkningar förekom hos 41,6 % av patienterna som fick tislelizumab och hos 14,5 % av patienterna dessa händelser relaterade till behandlingen. De vanligaste allvarliga behandlingsrelaterade biverkningarna var relaterade till inflammation i lungvävnaden, vilket också var den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott, observerat hos en femtedel av patienterna. Dödliga biverkningar observerades hos 13,7 % av patienterna och hos 2,7 % av patienterna ansågs dödsfallen relaterade till tislelizumabbehandling. Enligt Fimeas kliniska expert är biverkningarna typiska i natur och frekvens jämfört med andra immunonkologiska behandlingar.

I Finland anses nivolumab vara den lämpliga jämförelsebehandlingen för tislelizumab enligt utvärderingsämnets definition, även om tislelizumab inte har jämförts med nivolumab i kliniska studier. Därför tillhandahöll marknadsföringstillståndsinnehavaren Fimea en förankrad indirekt jämförelse baserad på simulerade behandlingsjämförelser. Enligt den indirekta jämförelsen fanns det inga statistiskt signifikanta skillnader mellan tislelizumab och nivolumab när det gäller OS, PFS eller grad 3 eller högre biverkningar, och behandlingarnas effekter kan anses vara relativt lika. Det finns dock alltid mer osäkerhet förknippad med indirekta jämförelser än direkta jämförelser, och resultaten bör därför betraktas som vägledande.

I kostnadsminimeringsanalysen som tillhandahållits av marknadsföringstillståndsinnehavaren jämfördes kostnaderna för tislelizumab och nivolumab behandlingar. Analysen beaktade inte bara läkemedels- och administrationskostnader utan även kostnaderna för hantering av biverkningar, användning av hälso- och sjukvårdsresurser samt kostnaderna för efterföljande och terminalvård över en 10-års tidsram. Baserat på de antaganden som användes i analysen är de totala kostnaderna för tislelizumab och nivolumab behandlingar cirka 94 000 € per patient till listpriser, med läkemedels- och administrationskostnader på cirka 38 000 € för båda behandlingarna. Enligt Fimeas scenarioanalys hade förändringar i andelen efterföljande behandlingar viss inverkan på de totala kostnaderna för behandlingarna men inte på kostnadsskillnaderna. Andra parameterförändringar hade endast en liten inverkan på de totala kostnaderna och kostnadsskillnaderna för behandlingarna. Därför förväntas införandet av tislelizumab inte medföra några ytterligare kostnader jämfört med nivolumab behandling.

Enligt marknadsföringstillståndsinnehavarens uppskattning kan det finnas ■■■ patienter årligen i Finland som är lämpliga för den bedömda behandlingen. Baserat på kostnadsuppskattningen som tillhandahållits av marknadsföringstillståndsinnehavaren och det maximala antalet patienter skulle de diskonterade kumulativa totalkostnaderna för tislelizumab behandling till listpriser vara cirka ■■■■■ € över tre år. Enligt Fimeas kliniska expert kan det finnas cirka 20 patienter årligen i Finland som är lämpliga för tislelizumab. Baserat på denna uppskattning och Fimeas beräknade läkemedels- och administrationskostnader kan de totala årliga kostnaderna för tislelizumab vara cirka 600 000 €. Beräknat enligt listpriserna medför tislelizumab dock inga ytterligare kostnader jämfört med nivolumabbehandling

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.

Abstract

Grönholm E, Redsven E, Nättinen J. Tislelizumab for the treatment of oesophageal squamous cell carcinoma after prior platinum-based chemotherapy. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 14/2024. 63 p. ISBN 978-952-7299-72-2.

Keywords: tislelizumab, squamous cell carcinoma, oesophageal neoplasms

This assessment addresses the therapeutic and economic impacts of tislelizumab (trade name Tevimbra) in the treatment of unresectable, locally advanced, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC) in well-conditioned adult patients after prior platinum-based chemotherapy, who are considered for immuno-oncological treatment. Tislelizumab is an variant antibody against PD-1 and it has been studied in a phase III open-label, randomized RATIONALE-302 study. In the study, tislelizumab was compared to chemotherapy chosen by the investigator. The primary endpoint was overall survival (OS) in the intention-to-treat (ITT) population, and secondary endpoints included OS in the PD-L1-positive analysis population, objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), duration of response (DoR), health-related quality of life (HRQoL), and safety.

The RATIONALE-302 study included 512 patients, half of whom (n = 256) were randomized to receive tislelizumab and the other half to receive investigator-chosen chemotherapy (irinotecan, paclitaxel, or docetaxel). At the final analysis date (December 1, 2020), the median overall survival was longer in the tislelizumab arm compared to the control arm: 8.6 vs. 6.3 months. At that time, 77.0% of patients in the tislelizumab arm and 83.2% in the control arm had died. No clinically significant differences were observed between the treatment options in terms of median progression-free survival or health-related quality of life.

In the RATIONALE-302 study, almost all patients receiving tislelizumab experienced at least one adverse event. Treatment-related adverse events occurred in 73.3% of patients, with the most common being elevated aspartate aminotransferase (ASAT), anemia, and hypothyroidism. Serious adverse events occurred in 41.6% of patients receiving tislelizumab, and with 14.5% of patients the events were related to the treatment. The most common serious treatment-related adverse events were related to lung tissue inflammation, which was also the most frequent reason for treatment discontinuation, observed in one-fifth of patients. Fatal adverse events were observed in 13.7% of patients, and with 2.7% of patients, the deaths were considered related to tislelizumab treatment. According to Fimea's clinical expert, the adverse events are typical in their type and frequency in comparison to other immuno-oncological treatments.

In Finland, nivolumab is considered the appropriate comparator treatment for tislelizumab according to the assessment topic definition, although tislelizumab has not been compared to nivolumab in clinical studies. Therefore, the marketing authorization holder provided Fimea with an anchored indirect comparison based on simulated treatment comparisons. According to the indirect comparison, there were no statistically significant differences between tislelizumab and nivolumab in terms of OS, PFS, or grade 3 or higher adverse events, and the treatments' effects can be considered relatively similar. However, there is always more uncertainty associated with indirect comparisons than direct comparisons, and the results should be considered indicative only.

In the cost-minimization analysis provided by the marketing authorization holder, the costs of tislelizumab and nivolumab treatments were compared. The analysis considered not only drug and administration costs, but also the costs of managing adverse events, healthcare resource utilization, and the costs of subsequent and terminal care over a 10-year time horizon. Based on the assumptions used in the analysis, the total costs of tislelizumab and nivolumab treatments are approximately €94,000 per patient at list prices, with drug and administration costs being around €38,000 for both treatments. According to Fimea's scenario analysis, changes in the proportions of subsequent treatments had some impact on the total costs of the treatments but not on the cost differences. Other parameter changes had only a slight impact on the total costs and cost differences of the treatments. Therefore, the introduction of tislelizumab is not expected to incur additional costs compared to nivolumab treatment.

According to the marketing authorization holder's estimate, there could be [REDACTED] patients annually in Finland suitable for the assessed treatment. Based on the cost estimate provided by the marketing authorization holder and the maximum number of patients, the discounted cumulative total costs of tislelizumab treatment at list prices would be approximately €[REDACTED] over three years. According to Fimea's clinical expert, there could be around 20 patients annually in Finland suitable for tislelizumab. Based on this estimate and Fimea's calculated drug and administration costs, the total annual cost of tislelizumab could be around €600,000. Based on list prices, tislelizumab does not, however, incur additional costs compared to nivolumab treatment

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

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
OSCC	Ruokatorven levyepiteelikarsinoma (oesophageal squamous cell carcinoma)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PH	Suhteellinen vaara (proportional hazard)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
TAP	Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen määrittelyssä käytetty testi (tumour area positivite score)
TEAE	Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää tislelitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa aikuispotilailla aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Leikkaukseen soveltumattomia, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat hyväkuntoiset (ECOG 0–1) aikuispotilaat, jotka ovat saaneet aiemmin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa ja joille harkitaan immuno-onkologista hoitoa
Arvioitava lääkehoito	Tislelitsumabi
Vertailuhoito	Nivolumabi
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen vaste (ORR) Vasteen kesto (DOR) Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusten minimointi Budjettivaikutus

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Ruokatorven levyepiteelikarsinoma

Ruokatorvisyöpä jaotellaan histologisesti kahteen alatyypin: levyepiteelikarsinomaan (SCC, squamous cell carcinoma) ja adenokarsinomaan (AC, adenocarcinoma) (1). Maailmanlaajuisesti levyepiteelikarsinoma on yleisempi ja se kattaa noin 85 % ruokatorvisyöpätapauksista (2). Miehillä ilmaantuvuus on 2–3 kertaa yleisempää kuin naisilla. Levyepiteelikarsinoma on usein liitetty tupakointiin ja alkoholinkäyttöön (1,2). Kasvainten suuri PD-L1-ilmentyminen on yhdistetty huonompaan ennusteeseen (3).

Suomessa todettiin vuonna 2022 uusia ruokatorvisyöpätapauksia (ICD10: Ruokatorvi C15) 357 kappaletta (miehillä 256, naisilla 101). Samana vuonna ruokatorvisyöpään liittyviä kuolemia raportoitiin 306 kappaletta. Vuosina 2020–2022 yhden vuoden elossaolo-osuus oli 38 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 14 %. Ilmaantuvuus (per 100 000) on suurinta 75–79-vuotiailla. Tilastoissa ei ole tehty jakoa levyepiteelikarsinoman ja adenokarsinoman välillä. (4)

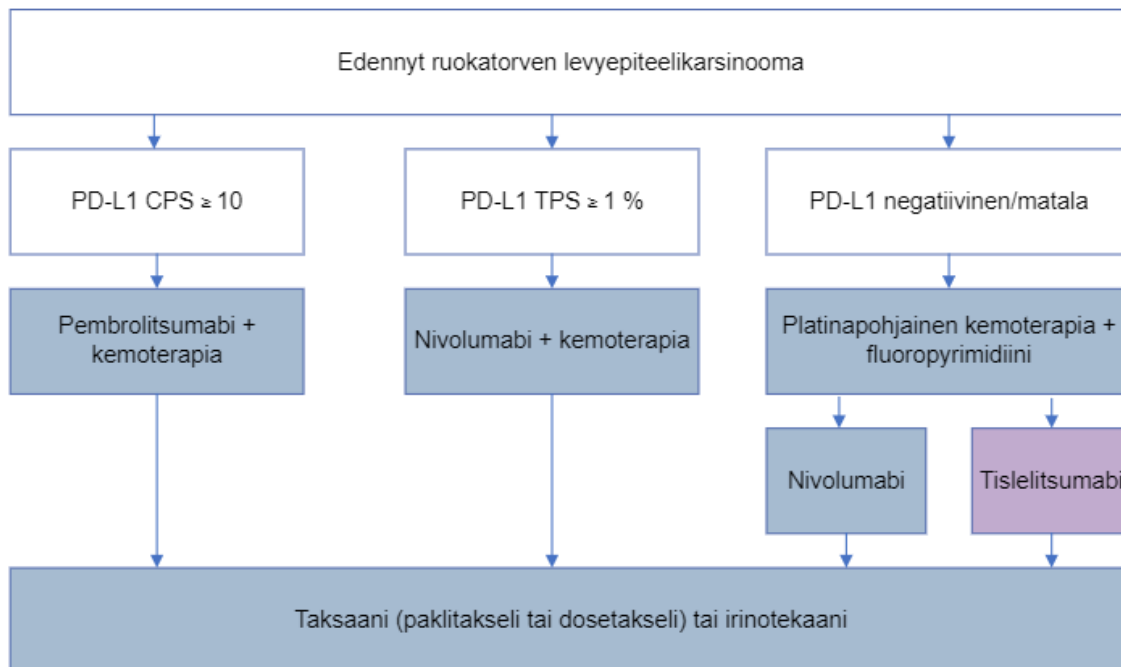
Kasvaimen PD-L1-ilmentymistä voidaan määritellä erilaisilla testeillä, jotka perustuvat pääosin solujen laskemiseen ja/tai visuaaliseen estimointiin. TPS (tumor proportion score) ja CPS (combined positive score) arvioivat PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuutta ja menetelmät perustuvat solujen laskemiseen (5). TAP (tumour area positive score) taas perustuu visuaaliseen tarkasteluun, jossa lasketaan kasvain- ja immuunisoluja yhdessä. TAP-menetelmää kutsutaan myös vCPS-menetelmäksi (visually estimated combined positive score) (6). Tässä arvioinnissa kasvainsolujen PD-L1-ilmentymisen tasosta on käytetty TAP-menetelmän ilmaisemaa arvoa, sillä sitä käytettiin tislelitsumabin vaikutuksia kuvaavassa RATIONALE-302-tutkimuksessa (7).

2.2 Hoitovaihtoehdot ruokatorven levyepiteelikarsinoman hoidossa

Suomessa ei ole julkaistu ruokatorvisyövän hoidosta Käypä hoito -suositusta. Ruokatorvisyövän hoitoa ja hoitokäytäntöjä on käsitelty vuonna 2020 julkaistussa aikakausikirja Duodecimin katsausartikkelissa (8). Euroopan onkologiyhdistys ESMO on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2022 (9). ESMO:n hoitosuosituksessa linjataan, että potilailla, joiden tauti on PD-L1-negatiivinen tai PD-L1-taso on matala, ensisijainen lääkehoito on platinapohjainen kemoterapia yhdessä fluoropyrimidiinin kanssa (**kuvio 1**). Toisen linjan lääkehoitona suositellaan nivolumabia monoterapiana. Kansallinen HTA-koordinoituyksikkö FinCCHTA on tehnyt kesäkuussa 2021 sairaalatason (TAYS) myönteisen käyttöönottopäätöksen nivolumabi-monoterapiasta levinneessä ruokatorven levyepiteelikarsinomassa platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmän jälkeen potilailla, joiden ECOG-luokka on 0–1 (10).

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina on nivolumabi-monoterapia (**taulukko 1**), kun myyntiluvan mukainen käyttöaihe on rajattu koskemaan vain hyväkuntoisia potilaita (ECOG 0–1) ja potilaita, joille harkitaan immuno-onkologista hoitoa. Tislelitsumabin vaikutuksia

kuvaavassa tutkimuksessa (RATIONALE-302) vertailuhoitoina olivat taksaanit ja irinotekaani, joita ESMO:n hoitosuosituksen mukaisesti käytetään vasta toisessa tai kolmannessa hoitolinjassa, riippuen siitä, onko immuno-onkologista hoitoa annettu ensimmäisessä vai toisessa linjassa.



Kuvio 1. Euroopan onkologiyhdistys ESMO:n hoitosuosituksen mukainen hoitokaavio, johon on lisätty arvioinnin kohteena oleva tislelitsumabi. Fimean piirtämä kuva ESMO:n hoitosuosituksen perusteella (9). **CPS**: combined positive score, tässä arvioinnissa käytetään termiä TAP (tumor area positive); **PD-L1**: programmed death ligand 1; **TPS**: tumour proportion score.

2.3 Tislelitsumabi

Tislelitsumabi (kauppanimeltään Tevimbra) on humanisoitu immunoglobuliini IG4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-ainevariantti PD-1:tä vastaan. Se estää PD-L1:n ja PD-L2:n sitoutumisen PD-1-reseptoriin ja mahdollistaa siten T-solujen normaalin toiminnan ja parantaa immuunijärjestelmän kykyä tuhota syöpäsoluja. Tislelitsumabi monoterapiana on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Tähän käyttöaiheeseen on myönnetty myyntilupa Euroopassa syyskuussa 2023. Tislelitsumabilla on käyttöaiheita myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa monoterapiana ja yhdistelmähoitona pemetreksedin ja platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa sekä karboplatiinin ja paklitakselin/nab-paklitakselin kanssa. Lisäksi lokakuussa 2024 Euroopan ihmislääkekomitea (CHMP) antoi puoltavan kannanoton kahteen uuteen käyttöaiheeseen: ruokatorven levyepiteelikarsinooman ensilinjahan hoitoon yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajan kanssa ja mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjahan hoitoon yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajan kanssa (11,12).

Tislelitsumabin valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annostus on 200 mg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee liiallista toksisuutta.

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista.

Ainoastaan Norjan arviointi on valmistunut tislelitsumabin käytöstä leikattavaksi soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa ensilinjan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisilla. Norjassa on käytössä yksinkertaistettu järjestelmä PD-L1-lääkkeiden käyttöönotolle, kun niitä käytetään monoterapiana tai yhdistelmähoitona edullisten rinnakkaislääkkeiden, biosimilaarien tai solunsalpaajien kanssa. Tislelitsumabi on hyväksytty käyttöön ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa myyntiluvan haltijan tarjoamalla hinnalla, joka alittaa ennalta määritetyn hintakaton.

Englannissa ja Walesissa arviointi oli aloitettu ja Tanskassa myyntiluvan haltija oli perunut hakemuksen.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Tislelitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Tislelitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (6) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö tislelitsumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III RATIONALE-302-tutkimukseen, jossa tislelitsumabia verrattiin tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon (paklitakseli, dosetakseli tai irinotekaani). Yhteenveto RATIONALE-302-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	RATIONALE-302
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03430843 EudraCT Number: 2017-003699-30
Potilaat	Potilaat, joilla oli leikattavaksi soveltumaton, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinoma (OSCC), joka oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1
Interventio	Tislelitsumabi (n = 256)
Vertailuhoidot	Solunsalpaajahoito (paklitakseli, dosetakseli tai irinotekaani) (n = 256)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Kokonaiselossaoloaika (OS) hoitoaikeen mukaisessa (ITT) populaatiossa
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	- OS PD-L1-positiivisessa analyysipopulaatiossa (PD-L1-osuus $\geq$ 10 % TAP-testillä arvioituna) - Objektiivinen vasteisuus (ORR) - Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) - Vasteen kesto (DoR) - Elämänlaatu (HRQoL)
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020: Tislelitsumabi-hoidon seuranta-ajan mediaani 8,49 kk (0,2–31,7) Solunsalpaajahoidon seuranta-ajan mediaani 5,80 kk (0–30,8)
Lähteet	(7)

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (24.9.2024) hakutermein (tislelizumab OR tevimbra) AND ("Oesophageal squamous cell carcinoma" OR OSCC OR ESCC OR "esophageal squamous cell carcinoma"). Hakutuloksia löytyi 46 kpl, joista tunnistettiin 5 kpl artikkeleita (7,13,22–24), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia. Näistä yksi (7) oli kliininen tutkimus, yksi käsitteli kliinisen tutkimuksen terveyteen liittyvää elämänlaatua (13) ja kolme muuta käsittelivät kliinisen tutkimuksen alaryhmäanalyysijä (22–24).

RATIONALE-302-tutkimus on satunnaistettu, avoin, kontrolloitu faasin III tutkimus, jossa tislelitsumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin solunsalpaajahoitoon potilailla, joilla oli leikattavaksi soveltumaton, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinoma, joka oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen (7). Tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tutkimus suoritettiin 11 maassa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko tislelitsumabi- tai solunsalpaajahoitoa. Potilaiden satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen (Aasia [pois lukien Japani] vs. Japani vs. Yhdysvallat ja EU), ECOG-toimintakykyluokan sekä tutkijan valitseman solunsalpaajahoidon mukaan. Solunsalpaajahoito valittiin ennen satunnaistamista. (6)

3.1.1 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

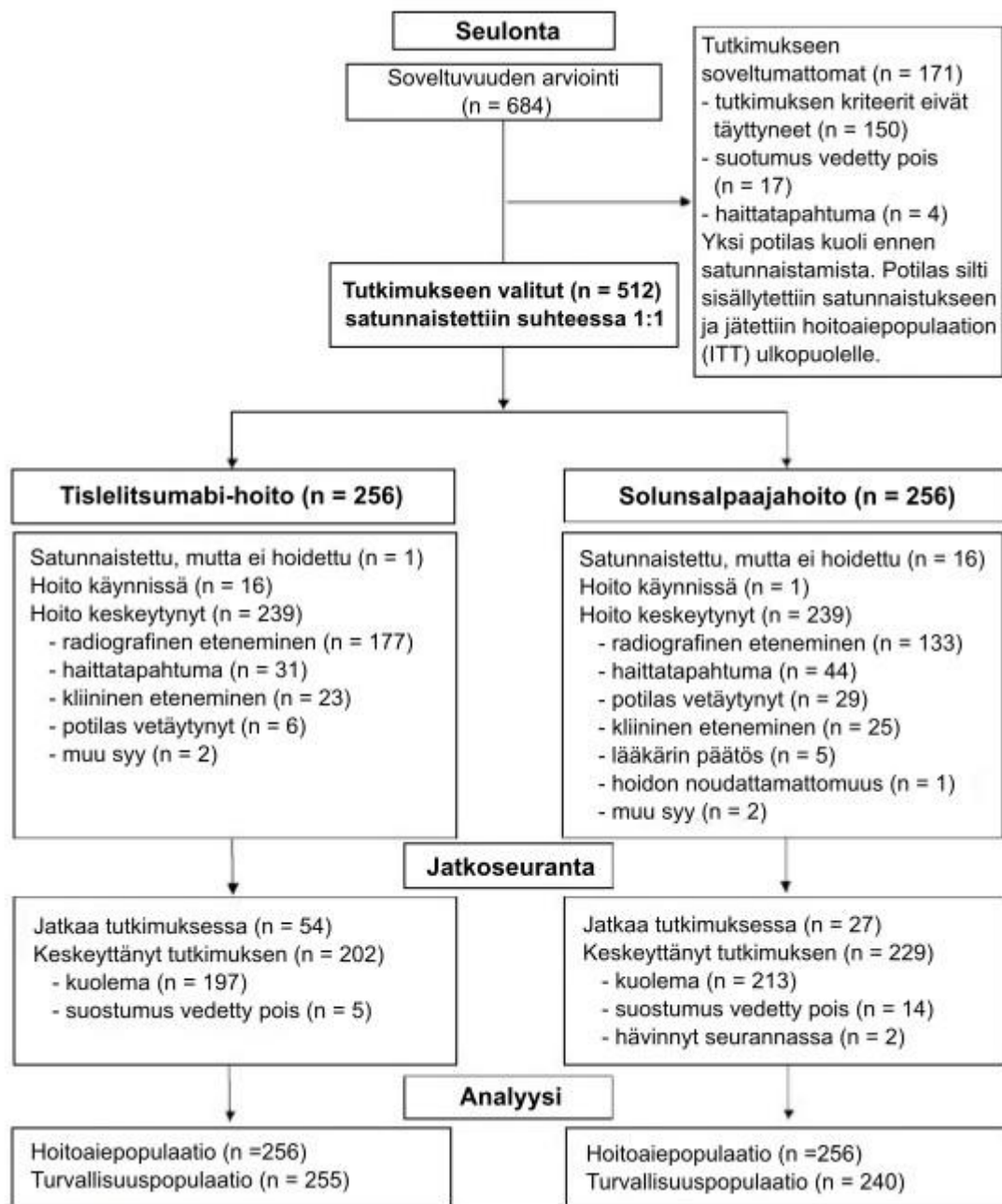
RATIONALE-302-tutkimukseen otettiin mukaan 512 yli 18-vuotiasta potilasta, joilla oli histologisesti varmistettu paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinoma, ja joilla oli vähintään yksi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti mitattavissa oleva leesio. Mukaan otettiin vain potilaita, joita oli hoidettu aiemmin ensilinjan systeemisellä solunsalpaajalla, minkä jälkeen tauti oli edennyt tai uusiutunut. Ensilinjaksi laskettiin myös definitiivinen kemosädehoito sekä adjuvanttihoito (hoitoon tuli olla vähintään 6 kuukauden väli). Potilaiden munuaisten, maksan, verenhiyytymistekijöiden sekä hematologisen toiminnan tuli olla riittävällä tasolla. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitelty tarkemmin **liitteessä 2**. (6)

3.1.2 Interventio ja vertailuhoito

Tislelitsumabi-haarassa valmistetta annosteltiin potilaille (n = 256) kolmen viikon välein laskimoinfuusiona 200 mg annoksella. Yksi satunnaistetuista potilaista kuoli ennen ensimmäistä tislelitsumabi-annosta. RATIONALE-302-tutkimuksen potilasvirta on havainnollistettu **kuviossa 2**. (6,7)

Vertailuhaarassa (n = 256) potilaat saivat tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoitoa (irinotekaani, paklitakseli tai dosetakseli). Vertailuhaaran potilaista 240 sai vähintään yhden annoksen solunsalpaajahoitoa. Vertailuhoidon valinta perustui alueellisiin hoitokäytäntöihin sekä tutkijan valinnanvapauteen potilaan toimintakyky sekä potilaan aiemmin saama hoito huomioiden. Paklitakselia (n = 85) annosteltiin annoksella 135–175 mg/m² päivänä yksi kolmen viikon välein tai annoksella 80–100 mg/m² viikoittain riippuen paikallisista hoitosuosituksista. Dosetakselia (n = 53) annosteltiin annoksella 75 mg/m² päivänä yksi kolmen viikon välein ja irinotekaania (n = 118) annoksella 125 mg/m² päivinä yksi ja kahdeksan kolmen viikon välein. (6,7)

Tislelitsumabi- ja solunsalpaajahoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni (tutkijan arvio RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti) tai potilaalla ilmeni liiallista toksisuutta tai potilas veti pois suostumuksensa. Hoidon vaste arvioitiin ensimmäisen kuuden kuukauden ajan kuuden viikon välein ja tämän jälkeen yhdeksän viikon välein. (6)



Kuvio 2. RATIONALE-302 -tutkimuksen potilasvirta. Fimean piirtämä kuva EPAR:in kuvan perusteella. (6, kuvio 3-3-5)

3.1.3 Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Tislelitsumabi-hoidon mediaanikesto oli 2,76 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–28,3 kk). Vertailuhaarassa mediaanikesto oli 1,49 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–19,2 kk). Tiedonkeruun katkaisupisteessä (1.12.2020) 6,3 % tislelitsumabia saaneista potilaista ja 0,4 % solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista jatkoivat tutkimuksessa saamaansa hoitoa. (6)

3.1.4 Lopputulosmuuttajat

RATIONALE-302-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttaja oli kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival) hoitoaikkeen mukaisessa (ITT, intention to treat) populaatiossa (6).

Toissijaisia lopputulosmuuttajia olivat potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival) potilailla, joilla on PD-L1 TAP ≥ 10 %, kokonaisvasteosuus (ORR, objective response rate) tutkijan arvioimana RECIST v. 1.1 kriteerien mukaisesti hoitoaikkeen mukaisessa ja PD-L1 TAP ≥ 10 % analyysipopulaatiossa, vasteen kesto (DoR, duration of response) täydellisen ja osittaisen vasteen saaneilla potilailla sekä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, progression-free survival). Lisäksi tutkimuksessa mitattiin elämänlaatua EORTC QLQ-C30-, EORTC QLQ-OES18- ja EQ-5D-5L-mittareilla. Tutkimuksessa arvioitiin myös tislelitsumabin turvallisuutta ja siedettävyyttä solusalpaajahoitoon verrattuna. (6)

3.1.5 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

Yhteenveto RATIONALE-302-tutkimuksen potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3**. Yksityiskohtaisempi kuvaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.

Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 62 vuotta ja 84,4 % tutkimukseen osallistuneista potilaista oli miehiä. ECOG-toimintakykyluokka oli 75 %:lla potilaista 1 ja 25 %:lla potilaista 0. Potilaista 27,7 %:lla PD-L1-osuus oli ≥ 10 %, 43,4 %:lla < 10 % ja 28,9 %:lla PD-L1-status ei ollut tiedossa tutkimuksen alkaessa. Potilaista 95,1 %:lla tauti oli metastasoitunut tutkimuksen alkaessa ja mediaaniaika taudin metastasoitumisesta oli tutkimuksen alkaessa 5,36 kuukautta. (6)

Taulukko 3. Yhteenveto RATIONALE-302-tutkimuksen potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa (6, taulukko 3-3-2,7).

	Tislelitsumabi (n = 256)	Solusalpaaja (n = 256)	Kaikki (n = 512)
Ikä, vuosia			
Keskiarvo (keskihajonta)	61,4 (8,43)	61,6 (8,01)	61,5 (8,21)
Sukupuoli, n (%)			
Nainen	39 (15,2)	41 (16,0)	80 (15,6)
Mies	217 (84,8)	215 (84,0)	432 (84,4)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)			
0	66 (25,8)	60 (23,4)	126 (24,6)
1	190 (74,2)	196 (76,6)	386 (75,4)
Alue, n (%)			
Aasia	201 (78,5)	203 (79,3)	404 (78,9)
Eurooppa/Yhdysvallat	55 (21,5)	53 (20,7)	108 (21,1)
PD-L1-taso, n (%)			

	Tislelitsumabi (n = 256)	Solusarpaaja (n = 256)	Kaikki (n = 512)
TAP $\geq$ 10 %	80 (31,3)	62 (24,2)	142 (27,7)
TAP < 10 %	100 (39,1)	122 (47,7)	222 (43,4)
Tuntematon	76 (29,7)	72 (28,1)	148 (28,9)
Aiemmat hoidot, n (%)			
Leikkaus	94 (36,7)	99 (38,7)	193 (37,7)
Kemosädehoito	169 (66,0)	163 (63,7)	332 (64,8)
Platinapohjainen solusarpaajahoito	249 (97,3)	252 (98,4)	501 (97,9)

3.2 Tislelitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin

RATIONALE-302-tutkimuksen tulokset raportoidaan pääosin lopullisesta analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020) (**taulukko 4**), jossa tislelitsumabihaarassa seuranta-ajan mediaani oli 8,5 kuukautta ja solusarpaajahaarassa 5,8 kuukautta (6).

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä RATIONALE-302 -tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020) (6).

	Tislelitsumabi (n = 256)	Solusarpaaja (n = 256)	HR (95 %:n LV)
Seuranta-ajan mediaani, kuukausia ^a	8,5	5,8	
Kokonaiselossaoloaika (OS) ITT-populaatiossa			
Kuolleiden määrä, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)	–
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	8,6 (7,5–10,4)	6,3 (5,3–7,0)	0,70 (0,57–0,85)
Elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)			
• 3 kuukautta	84,0 (78,8–87,9)	78,0 (72,3–82,7)	–
• 6 kuukautta	62,3 (56,0–67,9)	51,8 (45,3–57,9)	–
• 9 kuukautta	48,7 (42,4–54,7)	35,0 (29,0–41,1)	–
• 12 kuukautta	37,4 (31,4–43,4)	23,7 (18,5–29,3)	–
Seuranta-ajan mediaani, kuukausia (95 %:n LV) ^b	20,8 (19,5–22,4)	21,1 (19,3–22,8)	–
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ITT-populaatiossa			
PFS-tapahtumia, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)	–
• Edennyt tauti, n (%)	191 (74,6)	145 (56,6)	–
• Kuolema, n (%)	32 (12,5)	35 (13,7)	–

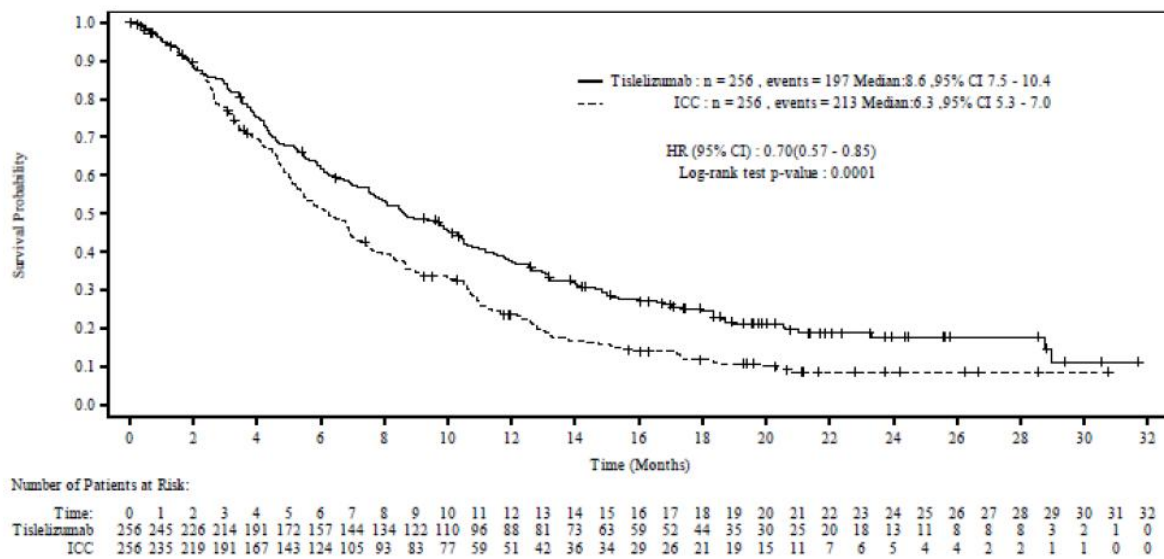
	Tislelitsumabi (n = 256)	Solunsalpaaja (n = 256)	HR (95 %-n LV)
PFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	1,6 (1,4–2,7)	2,1 (1,5–2,7)	0,83 (0,67–1,01)
PFS-osuus, % (95 %-n CI)			
• 3 kuukautta	36,3 (30,3–42,2)	33,1 (26,6–39,7)	–
• 6 kuukautta	21,7 (16,7–27,2)	14,9 (9,9–20,9)	–
• 9 kuukautta	15,8 (11,4–20,8)	9,6 (5,5–15,0)	–
• 12 kuukautta	12,7 (8,8–17,5)	1,9 (0,4–5,8)	–
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto ITT-populaatiossa			
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %-n LV)	52 (20,3) (15,6–25,8)	25 (9,8) (6,4–14,1)	–
• täydellinen vaste (CR), n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)	–
• osittainen vaste (PR), n (%)	47 (18,4)	24 (9,4)	–
• vasteen keston mediaani (DoR), kuukautta (95 %-n LV)	7,1 (4,1–11,3)	4,0 (2,1–8,2)	–
• vaste jatkuu edelleen, n/N (%)	10/52 (19,2)	0/25 (0,0)	–
Stabiili tauti, n (%)	68 (26,6)	82 (32,0)	–
Progressiivinen tauti, n (%)	116 (45,3)	86 (33,6)	–
Vaste ei arvioitavissa, n (%)	20 (7,8)	63 (24,6)	–

HR: Riskitehyssuhde (Hazard ratio), **ITT:** Hoitoaikkeen mukainen (Intention to treat)

^a Seuranta-ajan mediaani perustuu satunnaistamisesta tiedonkeruun katkaisun tai mistä tahansa syystä johtuvan keskeytyksen väliseen aikaan. ^b Arvioitu käänteisellä Kaplan-Meier-menetelmällä.

3.2.1 Kokonaiselossaoloaika ITT-populaatiossa

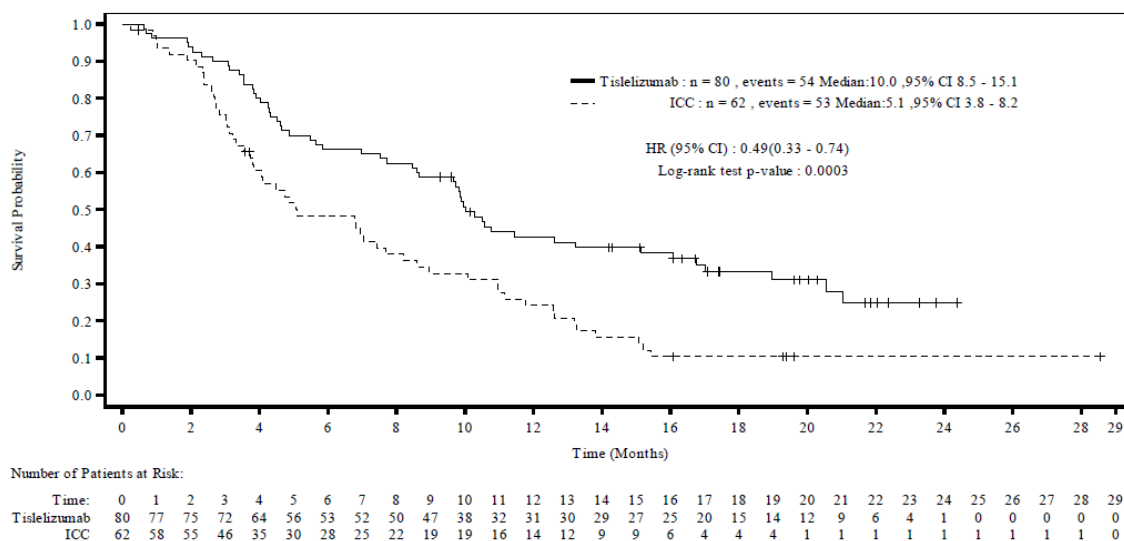
Primäärianalyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020) tislelitsumabi-hoitoa saaneista potilaista 197 (77,0 %) ja solunsalpaajahoidon saaneista potilaista 213 (83,2 %) oli kuollut (HR 0,70; 95 %-n LV: 0,57–0,85). Tislelitsumabi-haarassa kokonaiselossaoloajan mediaani oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin solunsalpaajahaarassa. Tislelitsumabi-hoitoa saaneiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 8,6 kuukautta (95 %-n LV: 7,5–10,4) ja solunsalpaajahoidon saaneilla 6,3 kuukautta (95 %-n LV: 5,3–7,0). Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **kuviossa 3**. (7)



Kuvio 3. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja hoitoaikeen mukaiselle (ITT) kohortille (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020). (6, kuvio 3-3-6)

3.2.2 Kokonaiselossaoloaika PD-L1 ≥ 10 % -populaatiossa

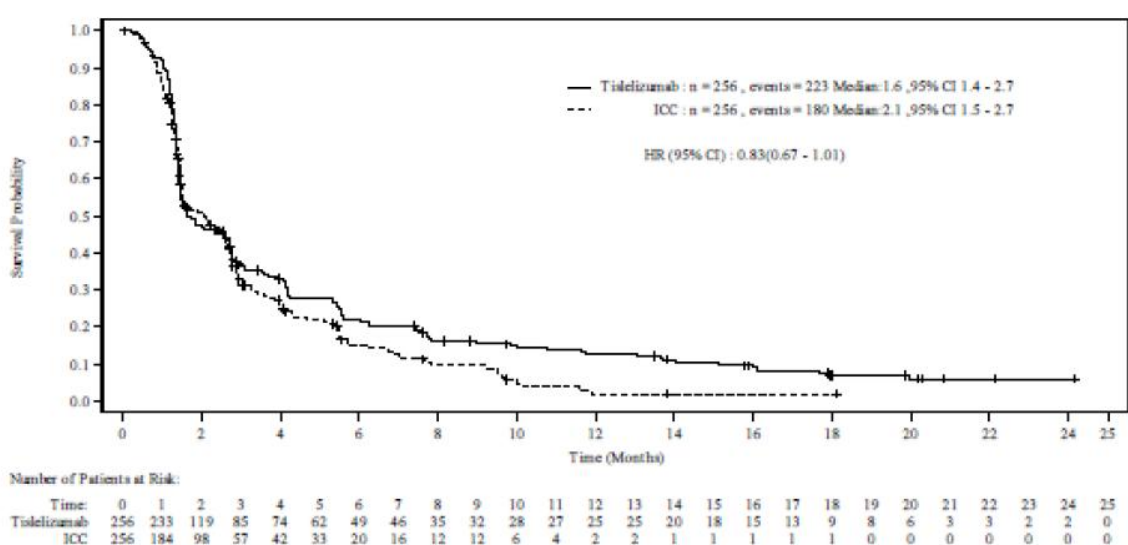
Tislelizumabi-hoitoa saaneista potilaista 31,3 %:lla (n = 80) ja solunsalpaajahoitoa saaneista 24,2 %:lla (n = 62) TAP-arvo oli ≥ 10 %. Potilailla, joiden PD-L1 TAP-arvo oli ≥ 10 % tislelizumabi-hoito pidensi kokonaiselossaoloaikaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna solunsalpaajahoitoon. PD-L1 TAP ≥ 10 % -populaation tislelizumabi-haarassa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 10,3 kuukautta (95 %:n LV: 8,5–16,1), kun vastaavasti solunsalpaajahaarassa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 6,8 kuukautta (95 %:n LV: 4,1–8,3). Tällöin riskitiheyssuhde (HR, hazard ratio) oli 0,54 (95 %:n LV: 0,36–0,79). PD-L1-positiivisen kohortin kokonaiselossaoloaikaa on visualisoitu Kaplan-Meier-kuvaajalla **kuviossa 4.** (6)



Kuvio 4. Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja PD-L1 positiiviselle kohortille (TAP ≥ 10 % (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020). (6, kuvio 2)

3.2.3 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ITT-populaatiossa

Tiedonkeruun katkaisuhetkellä (1.12.2020) tislelitsumabi-hoitoa saaneista yhteensä 223 (87,1 %) potilaista oli kuollut tai tauti edennyt, kun taas solunsalpaajahoidoa saaneista vastaavia tapahtumia oli 180:lla (70,3 %). Tislelitsumabi-hoitoa saaneiden potilaiden PFS:n mediaaniaika oli 1,6 kuukautta (95 %:n LV: 1,4–2,7) ja solunsalpaajahoidoa saaneilla vastaava aika oli 2,1 kuukautta (95 %:n LV 1,5–2,7). Tällöin HR oli 0,83 (95 %:n LV: 0,67–1,01). Estimoidut kuuden kuukauden PFS-osuudet olivat 21,7 % tislelitsumabi-hoitoa saaneilla ja 14,9 % solunsalpaajahoidoa saaneilla ja vastaavat 12 kuukauden PFS-osuudet olivat 12,7 % ja 1,9 %. Kaplan-Meier-käyrät elossaoloajasta ennen taudin etenemistä on esitetty **kuviossa 5**. (6,7)



Kuvio 5. Kaplan-Meier-kuvaajat hoitoaikeen mukaiselle (ITT) kohortille elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020). (6, kuvio 3-3-7)

3.2.4 Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto ITT-populaatiossa

Tislelitsumabi-hoidon kokonaisvasteosuus (ORR, objective response rate) ITT-populaatiossa oli 20,3 % (n = 52; 95 %:n LV: 15,6–25,8), solunsalpaajahoidon ORR:n ollessa 9,8 % (n = 25; 95 %:n LV: 6,4–14,1). Täydellisen vasteen (CR, complete response) saavuttaneita potilaita oli tislelitsumabi-haarassa 2,0 % (n = 5) ja osittaisen vasteen (PR, partial response) saavuttaneita 18,4 % (n = 47). Solunsalpaajahoidoa saaneista potilaista 0,4 % (n = 1) saavutti täydellisen vasteen (CR) ja 9,4 % (n = 24) osittaisen vasteen (PR). Vasteen keston (DoR, duration of response) mediaani tislelitsumabi-hoidolla oli 7,1 kuukautta (95 %:n LV: 4,1–11,3) ja solunsalpaajahoidolla 4,0 kuukautta (95 %:n LV 2,1–8,2). (6)

3.2.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu ITT-populaatiossa

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin RATIONALE-302-tutkimuksessa syöpäpotilaille kehitetyllä EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30 items) -elämänlaatumittarilla ja ruokatorvisyöpäspesifillä EORTC QLQ-OES18 (Quality of Life Questionnaire Oesophageal Cancer Module 18 items) -elämänlaatumittarilla. EORTC:n pisteytysohjeiden mukaan tulokset mukautetaan 0–100 väliselle asteikolle ja korkeat pisteet oireasteikoilla osoittavat enemmän oireita, kun taas korkeat pisteet toimintakykyasteikoissa osoittavat parempaa toimintakykyä. Lisäksi elämänlaatua mitattiin yleisellä EQ-5D-5L (EuroQoL Five-Dimensions Five-Levels) -elämänlaatumittarilla, jonka indeksiarvot vaihtelevat arvojen –0.59 ja 1 välillä, jälkimmäisen ollessa paras mahdollinen terveydentila. Terveysteen liittyvän elämänlaadun muutosta verrattiin lähtötason ja viikkojen 12 ja 18 välillä.

Viikon 18 ja lähtötason välillä fyysinen toimintakyky heikkeni vähemmän tislelitsumabi-haarassa solunsalpaajahaaraan verrattuna. Yleisen terveydentilan (GHS, Global Health Status) havaittiin paranevan tislelitsumabi-hoitoa saaneilla, kun taas solunsalpaajahoidoa saaneilla sen havaittiin heikkenevän. QLQ-OES18-elämänlaatumittarilla mitattuna yleisissä oireissa havaittiin lievää paranemista tislelitsumabi-hoitoa saaneilla, kun vastaavasti solunsalpaajahaarassa havaittiin oireiden pahenemista. Erot hoitovaihtoehtojen välillä eivät olleet kuitenkaan kliinisesti merkittäviä ja tutkimuksen avoin tutkimusasetelma voi lisätä tulosten epävarmuutta. Muutoksia terveydentilassa lähtötason ja viikkojen 12 ja 18 välillä on kuvattu tarkemmin **taulukossa 5**. (6,13)

Taulukko 5. Elämänlaadun muutokset lähtötason ja viikkojen 12 ja 18 välillä. (13)

	Tislelitsumabi (n = 256)		Solunsalpaajahoito (n = 256)	
	Muutos lähtötilanteesta, keskiarvo (SD)			
	Viikko 12	Viikko 18	Viikko 12	Viikko 18
EQ-5D-5L				
Indeksiarvo ^a	-0,2 (10,91)	-0,6 (14,81)	-1,8 (14,17)	-5,9 (16,34)
QLQ-C30				
Indeksiarvo ^b	1,0 (10,06)	0,2 (8,28)	4,1 (11,17)	4,8 (9,38)
GHS/QoL ^a	0,5 (16,14)	1,9 (16,45)	-3,8 (17,13)	-6,3 (14,82)
Fyysinen toimintakyky ^a	-3,4 (11,75)	-1,9 (10,33)	-5,9 (14,70)	-5,7 (12,05)
Väsymys ^b	3,0 (17,89)	1,4 (14,78)	12,3 (21,11)	9,4 (16,31)
QLQ-OES18				
Indeksiarvo ^b	0,7 (9,70)	-0,6 (8,63)	1,4 (10,53)	3,0 (12,05)
Nielemisvaikeudet ^b	1,4 (27,14)	1,6 (28,50)	5,3 (35,19)	2,7 (37,15)
Syöminen ^b	-0,2 (17,16)	-2,5 (15,92)	2,5 (19,68)	6,7 (22,94)
Refluksi ^b	-1,6 (14,78)	0,2 (14,22)	0,5 (15,35)	1,4 (22,28)
Kipu ^b	-1,8 (13,87)	-1,1 (14,29)	1,4 (12,47)	1,9 (15,36)

GHS: yleinen terveydentila (general health status); **EQ-5D-5L:** EuroQoL Five-Dimensions Five-Levels; **QLQ-C30:** Quality of Life Questionnaire Core 30 items; **QLQ-OES18:** Quality of Life Questionnaire Oesophageal Cancer Module 18 items, **QoL:** elämänlaatu (quality of life); **SD:** keskihajonta (standard deviation)

^a Nousseet pisteet viittaavat parantuneeseen elämänlaatuun tai toimintakykyyn.

^b Nousseet pisteet viittaavat kasvaneeseen määrään oireita.

3.3 Alaryhmäanalyysit

ITT-kohortin kokonaiselossaoloaika tarkasteltiin ennalta määritellyissä alaryhmissä. Tarkasteltavia alaryhmiä olivat:

- Ikä
- Sukupuoli
- Tupakointistatus
- Valittu solunsalpaajahoito
- ECOG-toimintakykyluokka
- Alue
- Etninen tausta
- Lähtötilanteen PD-L1-taso

Alaryhmäanalyysien tulokset on raportoitu forest plot -kuviona **liitteessä 4**.

Alaryhmäanalyysissä ilmeni, että tislelitsumabi-hoidon suotuisa vaikutus kokonaiselossaolokaan voitiin havaita kaikilla ennalta määritellyillä alaryhmillä. Post hoc -analyysissä havaittiin, että TAP-arvon ollessa < 10 %, vaikutus kokonaiselossaolokaan oli tislelitsumabi- ja solunsalpaajahoidon välillä marginaalinen. (6)

3.4 Epäsuora vertailu

3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät

Tislelitsumabi-hoidon tehoa ruokatorven levyepiteelikarsinooman (OSCC) hoidossa ei ole verrattu suoraan nivolumabi-hoitoon aiemmissa tutkimuksissa. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle simuloituihin hoitovertailuihin (STC, simulated treatment comparisons) perustuvan epäsuoran vertailun (ITC, indirect treatment comparison), jonka tavoitteena oli estimoida tislelitsumabi-hoidon tehoa ja turvallisuutta muihin toisen linjan OSCC:n hoitoihin verrattuna. Myyntiluvan haltija toteutti systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kaikista OSCC:n toisen hoitolinjan hoitovaihtoehdoista, ja yhdisti verkostometa-analyysin avulla riittävän samankaltaisiksi toteamansa tutkimukset. Kirjallisuushaku toteutettiin marraskuussa 2022 ja haussa löytyi yhteensä 11 tutkimusta, joista kuusi epäsuoralle vertailulle relevanttia tutkimusta sisällytettiin verkostometa-analyysiin. Tässä arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen ankkuroitu epäsuora vertailu, jossa käytettiin RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimuksia. Näiden tutkimusten ominaisuuksia on kuvattu **taulukossa 6**.

Tislelitsumabin tavoin nivolumabi on immunoglobuliini G4:n monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1-reseptoreihin estäen sen sitoutumista PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin. Nivolumabilla on useita käyttöaiheita eri syöpien hoidossa, sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona. Ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa nivolumabia annostellaan laskimoinfuusiona 3 mg/kg kahden viikon välein tai 360 mg kolmen viikon välein yhdistelmähoitona ipilimumabin (1 mg/kg kuuden viikon välein) kanssa. (14)

Mukauttamattoman analyysin lisäksi myyntiluvan haltija teki perus- ja herkkyysanalyysyjä. Perusanalyysissä potilasdataa mukautettiin OS:n ja PFS:n tarkastelussa ECOG-toimintakykyluokan sekä maksa- ja keuhkometastaasien mukaan. Hoitoon liittyvien haittatapahtumien tarkastelussa populaatiota mukautettiin ECOG-toimintakykyluokan sekä iän mukaan. Perusanalyysi mukautettiin niiden muuttujien mukaan, joita kliiniset asiantuntijat pitivät vaikuttavina, ja jotka olivat tilastollisesti merkitseviä kvantitatiivisessa arvioinnissa. Herkkyysanalyysissä populaatio mukautettiin OS:n ja PFS:n tarkastelussa edellä mainittujen muuttujien lisäksi tupakointistatuksen mukaan ja haittatapahtumia tarkasteltaessa lisäksi etnisen taustan sekä iän mukaan. Kliiniset asiantuntijat eivät olleet yksimielisiä tupakointistatuksen vaikutuksesta lopputulosmuuttujiin, mutta se sisällytettiin silti herkkyysanalyysiin.

Taulukko 6. Yhteenveto RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimuksista. (6,15)

	RATIONALE-302	ATTRACTION 3
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03430843 EudraCT Number: 2017-003699-30	ClinicalTrials.gov: NCT02569242
Potilaat	Potilaat, joilla oli leikattavaksi soveltumaton, uusiutunut, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinoma (OSCC), joka oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1	Potilaat, joilla oli leikattavaksi soveltumaton, edennyt ruokatorven levyepiteelikarsinoma (OSCC) ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden eliniänodote oli vähintään kolme kuukautta.
Interventio	Tislelitumabi (n = 256)	Nivolumabi (n = 210)
Vertailuhoidot	Solunsalpaajahoido (paklitakseli, dosetakseli tai irinotekaani) (n = 256)	Solunsalpaajahoido (dosetakseli tai paklitakseli) (n = 209)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Kokonaiselossaoloaika (OS)	Kokonaiselossaoloaika (OS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	- OS PD-L1-positiivisessa analyysipopulaatiossa (PD-L1 TAP $\geq$ 10 %) - Objektiivinen vasteosuus (ORR) - Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) - Vasteen kesto (DoR) - Elämänlaatu (HRQoL) - Turvallisuus	- Objektiivinen vasteosuus (ORR) - Paras kokonaisvaste (BoR) - Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) - Vasteen kesto (DoR) - Turvallisuus
Seuranta-ajan mediaani ^a	Tislelitumabi-hoidon seuranta-ajan mediaani 15,1 kk Solunsalpaajahoidon seuranta-ajan mediaani 15,2 kk	Nivolumabi-hoidon seuranta-ajan mediaani 10,5 kk Solunsalpaajahoidon seuranta-ajan mediaani 8,0 kk

^a Seuranta-ajan mediaani perustuu epäsuoran vertailun osalta satunnaistamisesta tiedonkeruun katkaisun tai kuoleman väliseen aikaan.

3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Epäsuorassa vertailussa tarkasteltavia lopputulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival), josta toteutettiin myös alaryhmäanalyysi, etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, progression-free survival) sekä kolmannen tai vakavamman asteen hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE $\geq$ 3, treatment-related adverse events). Yhteenveto RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimusten epäsuoraan vertailuun mukaan otetuista päätuloksista on esitetty **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Yhteenveto RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimusten tuloksista.

	n	OS-mediaani (95 %-n LV)	PFS-mediaani (95 %-n LV)	Vähintään 3. asteen haittatapahtumat, %
Tislelitsumabi ^a	256	8,6 (7,5-10,4)	1,6 (1,4-2,7)	18,8
Nivolumabi ^b	210	10,9 (9,2-13,3)	1,7 (1,5-2,7)	18

^a Tiedot saatu RATIONALE-302-tutkimuksesta.

^b Tiedot saatu ATTRACTION 3 -tutkimuksesta.

Epäsuoran vertailun tulokset on esitetty **taulukossa 8**. Vaikka verkostometa-analyysissä tislelitsumabi-hoidon vaikutuksen kokonaiselossaoloaikaan havaittiin olevan hieman nivolumabi-hoitoa suotuisampi, eivät erot ryhmien välillä olleet tilastollisesti merkitseviä ja hoitojen vaikutus oli samankaltainen. Potilasjoukon mukauttaminen ei muuttanut piste-estimaatin suuntaa. Mukauttamaton riskitiheyssuhde oli 0,90 (95 %-n LV: 0,67–1,21) ja perusanalyysille mukautettu riskitiheyssuhde oli 0,90 (95 %-n LV: 0,66–1,23), mikä viittaa samankaltaiseen kuolemanriskiin nivolumabi- ja tislelitsumabi-hoidoilla. Myöskään herkkyyshanalyysi, jossa huomioitiin tupakointistatus ei muuttanut merkittävästi piste-estimaatin suuntaa (HR = 0,89; 95 %-n LV: 0,65–1,23). Kokonaiselossaoloajan suhteellisen vaaran (proportional hazards, PH) oletuksen ei arvioitu rikkoutuvan.

Alaryhmäanalyysin tuloksissa kokonaiselossaoloajassa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen välillä. Tislelitsumabi-hoidon tulokset olivat hieman suotuisammat PD-L1-positiivisilla potilailla (HR: 0,77) sekä potilailla, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli nolla (HR: 0,76), kun taas nivolumabi-hoidon tulokset olivat suotuisammat PD-L1-negatiivisilla (HR: 1,01) ja ECOG-toimintakykyluokan yksi potilailla (HR: 1,15). Otskoon pienenemisen seurauksena luottamusvälit kasvoivat ja piste-estimaattien suunnat vaihtelivat perusanalyysiin verrattuna. Tulokset olivat samansuuntaiset sekä mukauttamattomilla että mukautetuilla alaryhmäanalyysillä.

Verkostometa-analyysissä tislelitsumabi-hoidolla havaittiin olevan hieman suotuisampi vaikutus taudin etenemisvapaaseen elossaoloaikaan nivolumabi-hoitoon verrattuna (mukauttamaton HR: 0,77; 95 %-n LV: 0,57–1,03), mutta vertailtavien hoitojen erojen tilastollisesta merkitsevyydestä ei voida tehdä johtopäätöksiä. Suhteellisen vaaran oletus lisäksi rikkoutui RATIONALE-302-tutkimuksen aineistoon perustuvan mukauttamattoman etenemisvapaan elossaoloajan osalta visuaalisen ja tilastollisen tarkastelun perusteella, joka lisää osaltaan tulosten epävarmuutta.

Verkostometa-analyysissä havaittiin tislelitsumabi-hoidon olevan hieman nivolumabi-hoitoa epäsuotuisampi tarkasteltaessa kolmannen tai vakavamman asteen haittatapahtumien mukauttamattonta ristisuhdetta (OR: 1,46; 95 %-n LV: 0,80–2,68). Tulosten epävarmuuteen viittaa kuitenkin se, etteivät erot ole tilastollisesti merkitseviä. Perus- ja herkkyyshanalyysille mukautetut tulokset olivat samansuuntaisia.

Taulukko 8. Tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen epäsuoran vertailun tulokset (myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).

	Mukauttamaton	Perusanalyysi	Skenaarioanalyysi
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
HR (95 %:n LV)	0,90 (0,67–1,21)	0,90 (0,66–1,23)	0,89 (0,65–1,23)
Kokonaiselossaoloaika (OS), alaryhmäanalyysit			
PD-L1: negatiivinen, HR (95 %:n LV)	1,01 (0,67–1,51)	1,08 (0,70–1,67)	–
PD-L1: positiivinen, HR (95 %:n LV)	0,77 (0,48–1,24)	0,67 (0,37–1,19)	–
ECOG-toimintakykyluokka = 0, HR (95 %:n LV)	0,76 (0,45–1,29)	0,78 (0,45–1,36)	–
ECOG-toimintakykyluokka = 1, HR (95 %:n LV)	1,15 (0,79–1,67)	1,13 (0,77–1,65)	–
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)			
HR (95 %:n LV)	0,77 (0,57–1,03)	0,79 (0,58–1,06)	0,79 (0,58–1,08)
Kolmannen tai vakavamman asteen hoitoon liittyvät haittatapahtumat			
OR (95 %:n LV)	1,46 (0,80–2,68)	1,38 (0,72–2,65)	1,39 (0,68–2,86)

3.4.3 Yhteenveto ja Fimean kommentit epäsuorasta vertailusta

Myyntiluvan haltija toimitti useita epäsuoria vertailuja, joissa tislelitsumabi-hoitoa verrattiin muihin ruokatorven levyepiteelikarsinooman toisen linjan hoitovaihtoehtoihin. Epäsuorien vertailujen menetelmät ja tulokset olivat kattavasti raportoitu. Tässä arvioinnissa keskityttiin tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen ankkuroituun epäsuoraan vertailuun, jossa vertailtiin RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimuksia. Vertailussa tarkasteltavia lopputulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitoon liittyvät, vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat. Lopputulosmuuttujia tarkasteltiin naiveilla sekä mukautetuilla populaatioilla. Mukautetuissa analyyseissä käytettiin tutkimusten yksittäisiä potilastietoja (IPD, individual patient data) mukautamaan tutkimusten populaatioiden eroja hoitovaikutuksen arvioimiseksi. RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimuksissa käytetyt vertailuhoidot olivat samat, mikä mahdollisti ankkuroidun epäsuoran vertailun tekemisen ja vähentää siten epäsuoraan vertailuun liittyvää epävarmuutta.

Epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoidoilla on samankaltainen ja -suuruinen vaikutus hoidon lopputuloksiin. Kokonaiselossaoloajan suhteen suhteellisen vaaran oletus pitää eivätkä erot hoitojen välillä ole tilastollisesti merkitseviä. Etenemisvapaata elossaoloaika tarkasteltaessa tislelitsumabi-hoidon havaittiin olevan hieman nivolumabi-hoitoa suotuisampi, mutta verrannollisten uhkien oletus rikkoutui. Vähintään luokan kolme hoitoon liittyvien haittatapahtumien suhteen nivolumabi-hoito oli vertailussa tislelitsumabi-hoitoa suotuisampi, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Epäsuoriin vertailuihin liittyy kuitenkin aina suoria vertailuja enemmän epävarmuutta ja tuloksia tulisi pitää vain suuntaa-antavina, vaikkakin ankkuroidussa vertailussa epävarmuustekijät ovat ankkuroimatonta vertailua vähäisemmät.

3.5 Turvallisuus

RATIONALE-302-tutkimuksessa tislelitsumabi-hoidon keskimääräinen kesto oli 5,01 kuukautta ja 7,1 hoitosykliä. Vastaavasti tislelitsumabi-hoidon mediaanikesto oli 2,76 kuukautta (vaihteluväli 0,2–28,3) ja 4 hoitosykliä (vaihteluväli 1–38). Yhden hoitosyklin kesto on 21 vuorokautta. Yhteenveto tislelitsumabi-hoidon haittatapahtumista RATIONALE-302-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 9**.

Taulukko 9. Yhteenveto RATIONALE-302-tutkimuksen aikana tislelitsumabihaarassa ilmenneistä haittatapahtumista (6, taulukko 16).

	Tislelitsumabi (n = 255) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)	
Vähintään yksi haittatapahtuma	244 (95,7)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	118 (46,3)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	106 (41,6)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	49 (19,2)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	35 (13,7)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)	
Vähintään yksi haittatapahtuma	187 (73,3)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	48 (18,8)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	37 (14,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	17 (6,7)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	7 (2,7)

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

TEAE: Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

3.5.1 Yleisimmät haittatapahtumat

Lähes kaikilla RATIONALE-302-tutkimuksen tislelitsumabi-hoitoa saaneille potilailla ilmeni vähintään yksi haittatapahtuma. Yleisimmät tislelitsumabi-hoidon haittatapahtumista olivat anemia (31 %), painon lasku (23 %), yskä (17 %), kuume (16 %) ja ruokahalun väheneminen (15 %) (**liite 5**). Vastaavasti haitta-asteen 3–5 yleisimmät haittatapahtumat olivat nielemishäiriö (6,3 %), anemia (5,9 %), hyponatremia (5,5 %), keuhkokuume (4,7 %), hengenahdistus (2,4 %) ja lymfosyyttimäärän lasku (2,4 %). (6)

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni lähes kolmella neljännestä. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (11,4%), anemia (11 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (10,2 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (9,8%) ja ihottuma (7,5 %). (6)

3.5.2 Vakavat haittatapahtumat

Vakavia haittatapahtumia ilmeni 41,6 %:lla tislelitsumabi-hoitoa saaneista potilaista ja 14,5 %:lla potilaista ilmenneet vakavat haittatapahtumat liittyivät tislelitsumabi-hoitoon. Yleisimmät RATIONALE-302-tutkimuksen aikana ilmenneet vakavat haittatapahtumat tislelitsumabihaarassa olivat keuhkokuume (17,1 %), nielemishäiriö (4,7 %), ruokatorven tukkeuma (2,0 %) ja pneumoniitti (2,0 %). Vastaavasti yleisimpiä vakavia hoitoon liittyviä haittatapahtumia olivat keuhkokuume (2,7 %), pneumoniitti (2,0 %) ja immuunivälitteinen pneumoniitti (1,2 %). (6)

3.5.3 Hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

RATIONALE-302-tutkimuksen tislelitsumabihaarassa hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin 49 potilaalla (19 %). Yleisimmät syyt olivat keuhkokuume (viisi potilasta), immuunivälitteinen pneumoniitti (kolme potilasta) ja pneumoniitti (kolme potilasta). Vastaavasti hoitoon liittyviä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin 17 potilaalla (6,7 %) (6)

3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

RATIONALE-302-tutkimuksen tislelitsumabihaarassa 35 potilaalla (13,7 %) havaittiin kuolemaan johtanut haittatapahtuma. Näistä seitsemän (2,7 %) arvioitiin liittyvän tislelitsumabi-hoitoon. Yleisimmät kuolemaan johtaneet haittatapahtumat olivat keuhkokuume (neljä potilasta), yleinen fyysinen terveydentilan lasku (kolme potilasta), monielinvaurio-oireyhtymä (kolme potilasta) ja yläruoansulatuskanavan verenvuoto (kolme potilasta). Tislelitsumabi-hoitoon liittyvät kuolemaan johtaneet haittatapahtumat olivat veriyskä, keuhkoverenpainetauti, monielinvaurio, keuhkokuume, ruokatorven tukkeuma, ylemmän maha-suolikanavana verenvuoto ja verihituleiden määrän pieneneminen. (6)

3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Immuunivälitteiset haittatapahtumat on luokiteltu erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittoiksi. Vähintään yksi immuunivälitteinen haittatapahtuma havaittiin 57 potilaalla (22 %), joista vakavia oli 17 potilaalla (6,7 %) ja kuolemaan johtaneita yhdellä potilaalla (0,4 %). Yleisimpiä näistä olivat immuunivälitteinen hypotyroidismi (23 potilasta), immuunivälitteinen pneumoniitti (18 potilasta) ja immuunivälitteiset ihoreaktion (viisi potilasta). Suurin osa näistä ilmaantui ensimmäiset kolmen kuukauden aikana. (6)

Lisäksi infuusioreaktiot luokiteltiin erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittoiksi. Näitä ilmaantui yhteensä kahdeksalla potilaalla (3,1 %) tislelitsumabihaarassa RATIONALE-302-tutkimuksessa. (6)

3.5.6 Yhteenveto

Turvallisuuden seurannaksi on EPAR:issa määritelty **taulukossa 10** esitetyt tärkeimmät turvallisuushuolet, joita tulee noudattaa riskienhallintasuunnitelmassa. Turvallisuuteen

liittyvät löydökset Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ovat tyypillisiä immuno-onkologisen hoidon haittoja määrältään ja laadultaan. Hoidon keskeytykseen ne johtivat 6,7 %:lla, eli useimmiten haitat pystyttiin hoitamaan.

Taulukko 10. EMA:n arviointiraportissa todettujen turvallisuuteen liittyvien huomioiden yhteenveto (6, taulukko 45).

Kategoria	Riski
Tärkeät tunnistetut riskit	Immuunivälitteiset haittatapahtumat
Tärkeät potentiaaliset riskit	Lisääntymis- ja kehitystoksisuus
Tärkeät puuttuvat tiedot	Ei ole

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia tislelitsumabi-hoidon tehosta ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 6**. Tietokannasta tunnistettiin 18 tutkimusta, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia. Meneillään olevista tutkimuksista tullaan saamaan tietoa tislelitsumabin käytöstä muun muassa yhdistelmähoitossa solunsalpaajan kanssa sekä potilailla, joilla on leikkaukseen soveltuva ruokatorven levyepiteelikarsinooma.

3.7 Pohdinta

Tislelitsumabilla on myyntilupa edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon potilailla, joita on hoidettu ensilinjassa platinapohjaisella solunsalpaajalla. Näyttö tislelitsumabi-hoidon tehosta ja turvallisuudesta ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa perustuu pääosin faasin III avoimeen, satunnaistettuun kliiniseen tutkimukseen (RATIONALE-302), jossa vertailuhoitona oli solunsalpaajahoido. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli leikattavaksi soveltumaton ruokatorven levyepiteelikarsinooma, joka oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkimuspotilaat (n = 512) satunnaistettiin 1:1 saamaan joko tislelitsumabi- (n = 256) tai solunsalpaajahoidoa (n = 256). RATIONALE-302 tutkimuksen potilaat eroavat hieman valmisteen käyttöaiheen mukaisesta populaatiosta, sillä 38 % tutkimukseen osallistuneista potilaista oli leikattu ja tutkimukseen otettiin mukaan myös potilaita, joiden tauti oli uusiutunut.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS). Tislelitsumabi-hoidon OS-mediaani oli 8,6 kuukautta primäärianalyysissä (tiedonkeruun katkaisuaikakohta 1.12.2020), jolloin tislelitsumabia saaneista potilaista 77 % oli kuollut. Vastaavasti solunsalpaajaa saaneiden elossaoloajan mediaani oli 6,3 kuukautta ja 83 % potilaista oli kuollut. Elosaolon ero oli siis 2,3 kuukautta tai noin kolmannes lisää solunsalpaajahoidoon verrattuna. Huonoennusteisessa taudissa tätä voi pitää kliinisesti merkitseväenä. Huomioitavaa elossaolon suhteen on myös se, että solunsalpaajahoitoryhmästä 21,6 % sai vielä immuno-onkologista hoitoa seuraavassa linjassa. Lopullista analyysiä kokonaiselossaoloajasta ei ole vielä julkaistu.

Elosaoloajan mediaanissa ennen taudin etenemistä tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa ei voitu havaita kliinisesti merkittävää eroa tutkittujen hoitovaihtoehtojen

välillä. Kuitenkin on huomioitava, että PFS-käyrät lähtivät eroamaan selvästi vasta 3 kuukautta hoidon aloituksen (eli mediaani PFS:n jo saavutettua) jälkeen. Vuoden kohdalla 44 % oli vielä elossa ennen taudin etenemistä, kun solunsalpaajahoitoryhmästä etenemättöminä oli 27 %. Alaryhmäanalyysien perusteella ei pystytty erottamaan potilaita, joilla tätä hyötyä pystyttäisiin ennustamaan. Vastaavat luvut nivolumabia käsittelevässä tutkimuksessa (ATTRACTION 3) olivat 12 % etenemisvapaina nivolumabihaarassa ja 7 % solunsalpaajahaarassa.

RATIONALE-302-tutkimuksessa lähes kaikilla tislelitsumabi-hoitoa saaneista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja kolmella neljännestä hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Tislelitsumabi-hoidon yleisimpiä hoitoon liittyviä haittatapahtumia olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, anemia ja hypotyreoosi. Vakavia haittatapahtumia ilmeni 41,6 %:lla tislelitsumabi-hoitoa saaneista potilaista ja 14,5 %:lla potilaista ne liittyivät tislelitsumabi-hoitoon. Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin viidesosalla. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin 13,7 %:lla potilaista ja 2,0 %:lla potilaista kuolema oli hoitoon liittyvä.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitona käytettiin nivolumabia, josta FinCCHTA on tehnyt sairaalatason (TAYS) myönteisen käyttöönottopäätöksen kesäkuussa 2021 levinneessä ruokatorven levyepiteelikarsinoomassa platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmän jälkeen potilailla, joiden ECOG-luokka on 0–1. RATIONALE-302-tutkimuksessa tislelitsumabia verrattiin solunsalpaajahoitoon ja siten tislelitsumabia ja nivolumabia ei ole verrattu suoraan toisiinsa kliinisessä tutkimuksessa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa (OSCC) sairastavilla potilailla. Tästä syystä myyntiluvan haltija toimitti Fimealle simuloituihin hoitovertailuihin perustuvan ankkuroidun epäsuoran vertailun, jonka tavoitteena oli verrata tislelitsumabi-hoidon tehoa ja turvallisuutta muihin OSCC:n hoitovaihtoehtoihin, joista vain nivolumabiin liittyviä tuloksia tarkastellaan tässä arvioinnissa.

Tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen välillä ei havaittu epäsuorassa vertailussa tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselossaoloajassa. Elossaoloajan ennen taudin etenemistä suhteen tislelitsumabi-hoito oli tilastollisesti hieman nivolumabi-hoitoa suotuisampi, mutta analyysin oletuksiin liittyi ongelmia. Epäsuoran vertailun tulokset viittaavat siihen, että tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen välillä ei ole riittävästi todisteita erilaisten teho- ja turvallisuusprofiilien tukemiseksi, ja niiden vaikutuksia voidaan tulosten valossa pitää melko samankaltaisina. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta ja tulosten tulkinnassa tulisi noudattaa varovaisuutta, vaikkakin ankkuroidussa vertailussa nämä epävarmuustekijät ovat ankkuroimatonta vertailua vähäisemmät.

4 Kustannusten minimointianalyysi

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysimalliin, jossa tislelitsumabi-hoitoa verrataan nivolumabi-hoitoon. Tislelitsumabin ja nivolumabin välisen epäsuoran vertailun menetelmiä ja tuloksia on käsitelty **luvussa 3.4**. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusten minimoinnin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusten minimoinnin arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 11**.

Taulukko 11. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin raja	
Väestö	Leikattavaksi soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon hyväkuntoisille (ECOG 0–1) aikuispotilaille aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, kun potilaalle harkitaan immuno-onkologista hoitoa. Potilaiden ominaispiirteet: • Mediaani-ikä: 61,5 vuotta • Miesten osuus: 84,38 % • Painon keskiarvo: 72,30 kg • Ihon pinta-alan keskiarvo: 1,86 m²
Arvioitava lääkehoito	Tislelitsumabi
Vertailuhoito	Nivolumabi
Lopputulokset	Potilaskohtainen kustannus
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusten minimointianalyysi (€)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Syklin pituus	3 viikkoa
Aikahorisontti	10 vuotta

4.1.1 Mallin rakenne

Kustannusten minimointianalyysissä oletetaan, että arvioitava hoito (tislelitsumabi) ja vertailuhoito (nivolumabi) ovat yhtä vaikuttavia ja haittatapahtumiltaan samankaltaisia eikä

kumpikaan hoito aiheuta toisesta merkittävästi poikkeavia vaikutuksia. Tällöin on perusteltua tarkastella vain syntyneitä kustannuksia. Tislelitsumabin ja nivolumabin välisen epäsuoran vertailun menetelmiä ja tuloksia on käsitelty **kappaleessa 3.4**.

Myyntiluvan haltija toteutti analyysin kustannusten laskelmana, jossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, haittatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset, terveydenhuollon resurssien käytön sekä jatkohoidojen ja terminaalihoidon kustannukset. Kustannukset on esitetty vuoden 2023 hintatasossa.

Käytetyt potilaiden ominaispiirteet on esitetty **taulukossa 11**. Potilaiden arvioitu paino perustuu painoarvioon Fimean arviointiraportissa nivolumabista ruokatorvisyövän hoidossa (16). Potilaiden keskimääräinen paino saatiin Fimean aiemmasta nivolumabia käsittelevästä arviointiraportista (16) ja kehon pinta-ala on laskettu käyttäen 60–69-vuotiaiden naisten ja miesten keskipituutta FinTerveys 2017 -tutkimuksesta (17) RATIONALE-302-tutkimuksen potilasjoukon sukupuolijakaumalla painotettuna.

4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kokonaiselossaoloajan riskitiheyssuhteita verrattiin kuudessa ankkuroidussa simuloidussa hoitovertiluanalyysissä (STC). Epäsuoran vertailun menetelmiä ja tuloksia on esitetty tarkemmin **kappaleessa 3.4**. Tässä raportissa epäsuoraan vertailuun valittiin RATIONALE-302- ja ATTRACTION 3 -tutkimukset.

Tislelitsumabi-hoito mallinnettiin erillisellä hazard spline -jakaumalla. Keskimääräinen hoidon kesto mallissa oli puolisyklin korjauksella 9,25 sykliä (27,75 viikkoa) ja ilman puolisyklin korjausta 9,75 sykliä (29,25 viikkoa). Nivolumabille oletettiin täysin sama hoidon kesto epäsuoraan vertailuun perustuen.

Mallin lopputulokseen vaikuttavat myös PFS- ja OS-käyrät, mutta myyntiluvan haltija ei esitellyt hakemuksessaan tarkemmin näiden jakaumien valintaa.

4.1.3 Jatkohoidot

Kustannusten minimointianalyysissä oli huomioitu jatkohoidot kertakustannuksena. Tislelitsumabille tiedot on saatu RATIONALE-302-tutkimuksesta. Huomioitujen jatkohoidot, niitä saavien potilaiden osuus ja niiden kesto on esitetty **taulukossa 12**. Jatkohoidojen osuuksien oletettiin epäsuoran vertailun perusteella olevan muuten samat nivolumabille, mutta nivolumabia jatkohoitona saaneet jaettiin muille jatkohoidoille, niiden suhteellisten osuuksien mukaan.

Taulukko 12. Jatkohoittoa saaneiden osuudet kustannusten minimointianalyysissä.

	Tislelitsumabi (%)	Nivolumabi (%)
Paklitakseli	16,56	17,30
Dosetakseli	10,40	10,86
Fluorourasiili	10,93	11,42
Gimerasiili+oterasiili+tegafuuri	6,65	6,95
Irinotekaani	15,23	15,92
Sisplatiini	14,06	14,69
Nivolumabi	4,30	0

	Tislelitsumabi (%)	Nivolumabi (%)
Tukihoito (BSC)	21,88	22,86

BSC: Best supportive care.

4.1.4 Mallissa huomioitavat haattatapahtumat

Mallissa huomioitiin vähintään kolmannen asteen haattatapahtumat, joita havaittiin vähintään viidellä prosentilla potilaista RATIONALE-302-tutkimuksessa (7). Kustannukset laskettiin kertomalla haattatapahtumien ilmaantuvuus. Haattatapahtumien esiintyvyys ja kustannukset on esitetty **taulukossa 13**. Nivolumabille oletettiin sama haattatapahtumien esiintyvyys epäsuoraan vertailuun perustuen. Haattatapahtumien hoitokustannusten arvioinnissa käytettiin keskimääräisiä DRG-hintoja (diagnosis related groups) Terveys- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017 -raportista (18).

Taulukko 13. Haattatapahtumien esiintyvyys ja yksikkökustannukset.

Haattatapahtuma	Esiintyvyys (%)	Yksikkökustannus (€)
Nielemisvaikeus	6,27	1 697,05
Anemia	5,88	290,81
Hyponatremia	5,49	248,84

4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset

Lääkekustannuksissa käytettiin verottomia tukkumyyntihintoja sairaalavalmisteille. Tukkumyyntihinnat perustuivat julkisiin listahintoihin. Lääkekustannukset on laskettu halvimpien valmisteiden ja pakkausten sekä pienemmän lääkehävikin mukaan (**liitetaulukko 7a**). Mahdollisten esilääkitysten tai estohoidon kustannuksia ei huomioitu mallissa. Annostelukustannuksena käytettiin 314,4 € (19). Haattatapahtumien hoidon kustannukset on esitetty **taulukossa 13**. Terveys- ja sosiaalihuollon resurssien käytön kustannukset ja esiintyvyys sykleittäin on esitetty **liitetaulukossa 7b**. Jatkohoidon kokonaiskustannukset hoitoaaroittain on esitetty **liitetaulukossa 7c**. Terminaalihoidon kustannuksena käytettiin 15 432 € (20).

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysin tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 14**.

Taulukko 14. Yhteenveto kustannusten minimointianalyysin tuloksista.

Muuttuja	Tislelitsumabi (€)	Nivolumabi (€)	Erotus (€)
Lääkekustannukset	35 375	34 037	1 337
Annostelukustannukset	2 848	4 271	- 1 424
Haattatapahtumien hoito	297	297	0

Muuttuja	Tislelitsumabi (€)	Nivolumabi (€)	Erotus (€)
Terveysthuollon resurssien käyttö	22 130	22 130	0
Jatkohoito	18 756	18 670	86
Terminaalihoito	14 813	14 813	0
Yhteensä	94 218	94 218	0

4.2.2 Herkkyysanalyysi

Myyntiluvan haltija on esittänyt herkkyysanalyysin liittyen tislelitsumabin alennukseen ja sen vaikutukseen tislelitsumabi- ja nivolumabihoitoon kokonaiskustannuksiin. Tulokset on esitetty **taulukossa 15**.

Taulukko 15. Tislelitsumabin alennuksen vaikutus kustannuseroon nivolumabin suhteen.

Tislelitsumabin alennus (%)	Kustannusero nivolumabiin (€)
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan esittämä kustannusten minimointianalyysi nivolumabihoitoon verrattuna on lähestymistapana perusteltu, sillä epäsuorien vertailujen perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabihoito ovat vaikutuksiltaan riittävän samankaltaisia eikä oleellisia eroja hoitojen tehossa vertailujen perusteella havaittu. Kustannusten minimointianalyysin mukaan tislelitsumabin ja nivolumabin kokonaiskustannukset ovat täysin samat. Tislelitsumabin lääkekustannukset ovat hieman nivolumabi-hoitoa suuremmat, kun taas annostelukustannukset ovat hieman nivolumabia pienemmät. Myös jatkohoitojen kustannukset ovat tislelitsumabilla hieman suuremmat kuin nivolumabilla, sillä tislelitsumabia saavat potilaat voivat saada nivolumabia jatkohoitona, mutta nivolumabia saaneet eivät voi enää saada jatkohoitona nivolumabia uudestaan. Tästä syystä myös esimerkiksi pelkkää tukihoitoa jatkohoitona saavien määrä on nivolumabi-hoidolla hieman suurempi. Fimea toteutti oman skenaarioanalyysinsä, jossa muutettiin jatkohoitoja saaneiden osuudet samoiksi kummallakin hoidolla ja vastaamaan paremmin Suomen hoitokäytäntöjä.

Valmisteyhteenvedon mukaan tislelitsumabi-hoitoa tulisi jatkaa taudin etenemiseen saakka, mutta myyntiluvan haltijan mallissa hoito saattoi osittain jatkua taudin etenemisen jälkeenkin. Tästä syystä toisena skenaariona Fimea teki analyysin, jossa tislelitsumabin ja nivolumabin hoidon kesto oletettiin samaksi kuin PFS-jakauma myyntiluvan haltijan perusanalyysissä.

4.3.1 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysi

Fimean arviointiryhmä teki oman skenaarioanalyysinsä, jossa se muutti jatkohoittoa saavien osuudet samoiksi ja otti huomioon pelkästään Suomen hoitosuositusten mukaiset jatkohoidot eli paklitakselin, dosetakselin ja irinotekaanin sekä tukihoitoon. Fimean arviointiryhmän mukaan nivolumabi on epätodennäköinen jatkohoito myös potilaille, jotka saivat tislelitsumabia, sillä molemmat ovat PD-1-vasta-aineita. Tukihoitoa saaneiden määrä pidettiin samana kuin RATIONALE-302-tutkimuksessa ja vertailuhoitojen osuudet jaettiin tasan kaikkien vaihtoehtojen kesken **taulukko 16**. Muita parametreja ei muutettu myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysimallista.

Taulukko 16. Jatkohoittoa saavien osuudet Fimean skenaarioanalyysissä.

	Tislelitsumabi (%)	Nivolumabi (%)
Paklitakseli	26	26
Dosetakseli	26	26
Irinotekaani	26	26
Tukihoito (BSC)	22	22

BSC: Best supportive care.

Fimean skenaarioanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 17**. Jatkohoittoa saavien osuuksia käsittelevässä skenaariossa 1 tislelitsumabin kokonaiskustannukset ovat 86 € pienemmät kuin nivolumabilla. Muut kustannukset, kuin jatkohoittoa saavien kustannukset eivät muuttuneet verrattuna myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysiin nähden. Jatkohoittoa saavien kustannus oli tässä skenaarioanalyysissä 44 180 €, kun myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä ne ovat noin 18 700 € sekä tislelitsumabilla että nivolumabilla.

Toisessa skenaarioanalyysissä Fimea tarkasteli tilannetta, jossa hoidon kesto oletettiin samaksi kuin PFS-jakauma. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä PFS-jakaumaksi oli valittu hazard spline. Tämän analyysin tuloksena potilaskohtaiset kustannukset, erityisesti lääke- ja annostelukustannukset, olivat hieman matalammat kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä johtuen siitä, että hoidon kesto oli hieman lyhyempi.

Taulukko 17. Tulokset myyntiluvan haltijan perusanalyysistä ja Fimean skenaarioanalyysistä.

	Tislelitsumabi (€)	Nivolumabi (€)	Erotus (€)
Myyntiluvan haltijan perusanalyysi			
Lääkekustannukset	35 375	34 037	1 337
Annostelukustannukset	2 848	4 271	- 1 424
Haittatapahtumien hoito	297	297	0
Terveysthuollon resurssien käyttö	22 130	22 130	0
Jatkohoito	18 756	18 670	86
Terminaalihoido	14 813	14 813	0
Yhteensä	94 218	94 218	0
Skenaario 1: jatkohoittoa saavien osuudet samat kummallakin hoidolla			

	Tislelitsumabi (€)	Nivolumabi (€)	Erotus (€)
Lääkekustannukset	35 375	34 037	1 337
Annostelukustannukset	2 848	4 271	- 1 424
Haittatapahtumien hoito	297	297	0
Terveydenhuollon resurssien käyttö	22 130	22 130	0
Jatkohoito	44 180	44 180	0
Terminaalihoito	14 813	14 813	0
Yhteensä	119 642	119 729	- 86
Skenaario 2: tislelitsumabin ja nivolumabin hoidon kesto oletettu samaksi kuin PFS			
Lääkekustannukset	33 442	32 178	1 264
Annostelukustannukset	2 692	4 038	-1 346
Haittatapahtumien hoito	297	297	0
Terveydenhuollon resurssien käyttö	22 130	22 130	0
Jatkohoito	18 749	18 663	86
Terminaalihoito	14 813	14 813	0
Yhteensä	92 123	92 118	- 5

Myyntiluvan haltija on esittänyt herkkyysanalyysissä tuloksia erilaisilla tislelitsumabin alennuksilla. Fimea halusi toteuttaa herkkyysanalyysin, jossa tarkasteltiin sekä tislelitsumabin että nivolumabin erilaisia alennuksia. **Taulukkoon 18** on koottu yhteenveto nivolumabin ja tislelitsumabin alennuksista ja niiden vaikutuksesta kustannuseroon.

Taulukko 18. Fimean skenaarioanalyysi tislelitsumabin ja nivolumabin alennuksista. Luvut on pyöristetty lähimpään sataan. Miinusmerkkinen lukujen kohdalla tislelitsumabin kustannukset ovat pienemmät kuin nivolumabilla.

	Nivolumabin alennus									
Tislelitsumabin alennus	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
0 %	0	3 300	6 600	10 000	13 300	16 600	19 900	23 300	26 600	29 900
10 %	-3 500	-200	3 100	6 400	9 800	13 100	16 400	19 700	23 100	26 400
20 %	-7 100	-3 800	-400	2 900	6 200	9 500	12 900	16 200	19 500	22 800
30 %	-10 600	-7 300	-4 000	-600	2 700	6 000	9 300	12 700	16 000	19 300
40 %	-14 200	-10 800	-7 500	-4 200	-900	2 500	5 800	9 100	12 400	15 800
50 %	-17 700	-14 400	-11 000	-7 700	-4 400	-1 100	2 300	5 600	8 900	12 200
60 %	-21 200	-17 900	-14 600	-11 300	-7 900	-4 600	-1 300	2 000	5 400	8 700
70 %	-24 800	-21 400	-18 100	-14 800	-11 500	-8 100	-4 800	-1 500	1 800	5 200
80 %	-28 300	-25 000	-21 700	-18 300	-15 000	-11 700	-8 400	-5 000	-1 700	1 600
90 %	-31 800	-28 500	-25 200	-21 900	-18 500	-15 200	-11 900	-8 600	-5 200	-1 900

4.4 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä otettiin huomioon lääke- ja annostelukustannusten lisäksi haittatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset sekä terveydenhuollon resurssien käyttö ja kustannukset. Fimean arviointiryhmän mukaan kustannusten minimointianalyysiä varten olisi riittänyt ainoastaan lääke- ja annostelukustannusten huomioiminen, kun oletetaan, että muut kustannukset ovat kummallakin hoidolla käytännössä samat perustuen epäsuoran vertailun tuloksiin. Myyntiluvan haltijan analyysistä saa kuitenkin laajemman kuvan tislelitsumabin ja nivolumabin kokonaiskustannuksista, kuin jos tarkasteltaisiin ainoastaan lääke- ja annostelukustannuksia.

Myyntiluvan haltija oli analyysissään käyttänyt painotietoja FinTerveys 2017 -tutkimuksesta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden todellinen paino on todennäköisesti pienempi. Koska samaa oletusta on käytetty kummallekin lääkehoitoa saavalle potilasryhmälle, kokonaiskustannukset ovat todennäköisesti samassa suhteessa matalammat, joten potilaan painolla ei ole lopputuloksen kannalta merkitystä.

Fimean skenaarioanalyysin perusteella jatkohoitojen osuudella on hieman merkitystä kustannusten minimointianalyysin lopputulokseen. Mikäli tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoidoille oletetaan täysin samat jatkohoitojen osuudet, jatkohoitojen kustannukset ovat myös samat. Tällöin kokonaiskustannuksen erotus muodostuu lääke- ja annostelukustannusten erotuksesta. Mikäli jatkohoidoiksi valitaan pelkästään taksaanit ja irinotekaani sekä tukihoito, jatkohoitojen kokonaiskustannukset kasvavat 19 000 eurosta 44 000 euroon, jolloin myös kokonaiskustannukset nousevat 94 000 eurosta 120 000 euroon. Jatkohoidoilla ja niiden osuuksilla on siten jonkin verran merkitystä tislelitsumabin ja nivolumabin kokonaiskustannuksiin.

Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä tislelitsumabin hoidon kesto oli mallinnettu erillisellä hazard spline -jakaumalla. Fimean arviointiryhmä testasi erilaisia hoitojen keston sovitteita, mutta niillä ei ollut suurta vaikutusta analyysin tuloksiin, kun tislelitsumabille ja nivolumabille oletetaan sama hoidon kesto. Valmisteyhteenvedon mukaan tislelitsumabi-hoitoa tulisi jatkaa taudin etenemiseen saakka, mutta myyntiluvan haltijan mallissa hoitoa saatettiin jatkaa osittain myös taudin etenemisen jälkeen. Fimean skenaarioanalyysissä testattiin skenaariota, jossa hoidon kesto oletettiin samaksi kuin PFS, mutta sillä ei ollut merkittävää vaikutusta lopputuloksen kannalta.

Myyntiluvan haltija ei ollut käsitellyt erikseen OS- ja PFS-jakaumien valintaa hakemuksessaan. Kustannusvaikuttavuusmallissa OS- ja PFS-käyrien valinta vaikuttaa jonkin verran tislelitsumabin ja nivolumabin kokonaiskustannuksiin, mutta ei juurikaan näiden kahden kustannuseroihin. Tästä syystä Fimean arviointiryhmä ei toteuttanut omia skenaarioitaan OS- ja PFS-käyrien valintaan liittyen.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysi on tehty verottomilla tukkumyyntihinnoilla, sillä mahdolliset sairaala-alennukset eivät ole julkisia. Myyntiluvan haltija toteutti tästä syystä herkkyyshanalyysin, jossa on tutkittu, miten tislelitsumabin alennus vaikuttaa kustannusten minimointianalyysin tuloksiin. Fimean arviointiryhmän mukaan myös nivolumabihoitoon liittyy myös mahdollisia sairaala-alennuksia, jotka eivät ole julkisia, minkä takia Fimean

arviointiryhmä tarkasteli tislelitsumabin ja nivolumabin alennuksia myös yhdessä samassa taulukossa.

Fimean toteuttamien skenaarioanalyysien mukaan muutokset parametreissa vaikuttavat vain hieman tislelitsumabin ja nivolumabin kustannuseroihin. Haittatapahtumien ilmaantuvuus oli oletettu mallissa samaksi kummallekin hoidolle, vaikka haittatapahtumia ei välttämättä ilmene molemmilla hoidoilla täysin saman verran. Haittatapahtumien ilmaantuvuuteen liittyy siis jonkin verran epävarmuutta, mutta sillä ei ole todennäköisesti lopputuloksen kannalta suurta vaikutusta. Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysiin liittyy vain vähän epävarmuutta, ja tislelitsumabin ja nivolumabin kustannusten voidaan olettaa olevan samansuuruiset keskenään.

5 Kustannukset

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusten minimointianalyysiin, jossa huomioitiin lääkkeiden hankintakustannukset verottomin tukkuhinnoin sekä annostelun, haittatapahtumien hoidon, terveydenhuollon resurssikäytön, jatkohoidojen ja terminaalihoidon kustannukset. Tämän lisäksi Fimea teki oman yksinkertaisen laskelman potilaskohtaisista kustannuksista, jossa huomioitiin ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan kustannusten arvioinnissa on käytetty samoja menetelmiä kuin myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusten minimointianalyysissä, joka on kuvattu tarkemmin **luvussa 4**.

Lääkekustannukset on laskettu edullisimpien pakkauskokojen, halvimpien valmisteiden sekä pienimmän lääkehävikin mukaan. Kustannukset on laskettu kolmen viikon syklille ja annostelu on esitetty **taulukossa 19**. Annostelukustannuksena on käytetty 314,49 € ja se on esitetty vuoden 2023 hintatasossa.

Myyntiluvan haltijan mallissa tislelitsumabi-hoidon kesto mallinnettiin erillisen hazard spline - jakaumalla. Keskimääräinen hoidon kesto mallissa oli puolisyklin korjauksella 9,25 sykliä (27,75 viikkoa) ja ilman puolisyklin korjausta 9,75 sykliä (29,25 viikkoa). Nivolumabille oletettiin täysin sama hoidon kesto epäsuoraan vertailuun perustuen.

Kustannusten minimointianalyysissä oletettiin epäsuoraan vertailuun perustuen nivolumabi- ja tislelitsumabi-hoidon olevan hoidollisesti samanarvoiset, minkä vuoksi Fimean arviointiryhmä teki oman laskelmansa, jossa huomioitiin ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset. Fimean arviointiryhmä käytti kustannusten arvioinnissa RATIONALE-302-tutkimukseen perustuvaa keskimääräistä hoidon kestoja, joka oli 7,1 sykliä.

Taulukko 19. Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset hoitosykliä kohden.

Lääkeaine	Annostelu	Lääkekustannukset per hoitosykli [21 päivää]	Annostelukustannukset per hoitosykli [21 päivää]	Kustannukset yhteensä per hoitosykli [21 päivää]
Tislelitsumabi	200 mg kolmen viikon välein	3 906,68 €	314,49 €	4 221,17 €
Nivolumabi	240 mg kahden viikon välein	3 759,00 €	471,73 €	4 230,73 €

5.2 Potilasmääräarvio

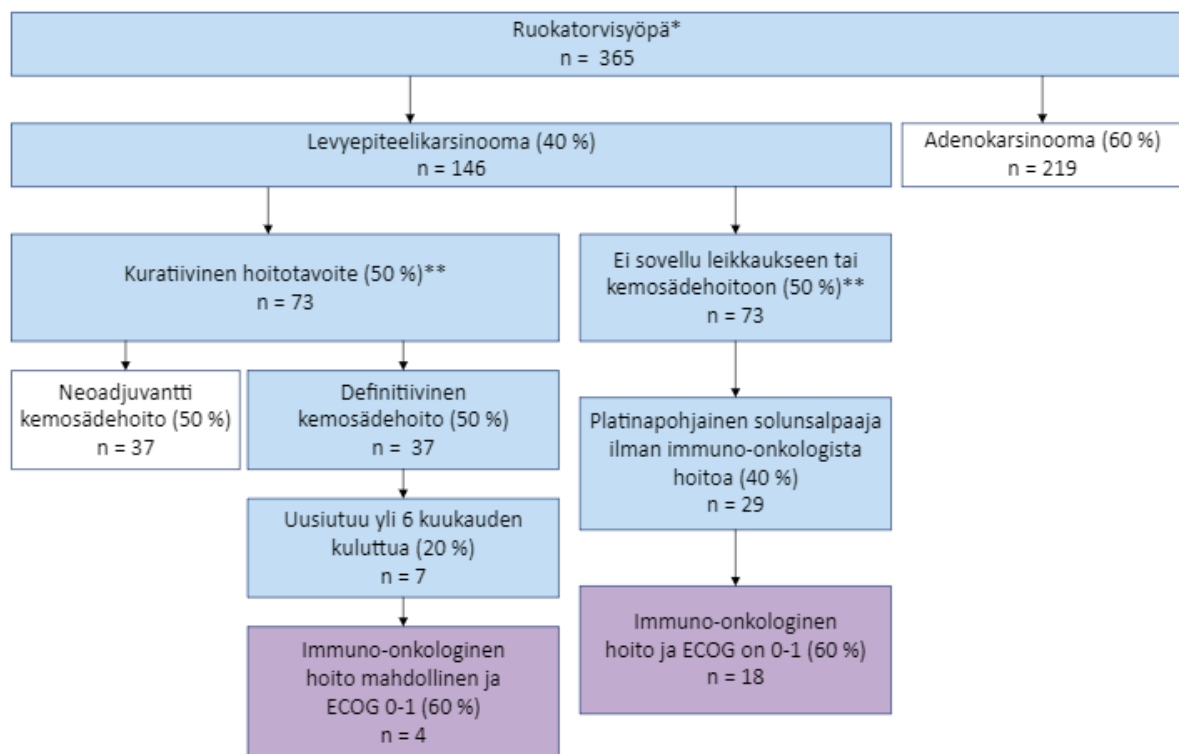
Myyntiluvan haltijan arvio tislelitsumabi-hoidon potilasmäärästä perustui rekisteridataan, kirjallisuuteen ja Fimean aiempaan arviointiin nivolumabista ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-

mahalaaukkurajan syövän liitännäishoidossa. Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio lähteineen on esitetty **taulukossa 20**.

Taulukko 20. Myyntiluvan haltijan mukainen potilasmääräarvio on [REDACTED] potilasta.

	Potilasmääräarvio	Lähde
Uusia syöpätapauksia keskimäärin vuosina 2018–2022	365	(4)
Ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavia, [REDACTED]	[REDACTED]	(16)
Syövän levinneisyysaste on II–IV, [REDACTED]	[REDACTED]	(21)
Saavat neoadjuvanttikemosädehoitoa, [REDACTED]	[REDACTED]	(16)
Ei saa riittävää vastetta neoadjuvanttikemosädehoidosta, [REDACTED]	[REDACTED]	(16)
Saavat ensimmäisessä hoitolinjassa platinapohjaista hoitoa, [REDACTED]	[REDACTED]	(3)
Toisen linjan hoitona tislelitsumabi, [REDACTED]	[REDACTED]	Myyntiluvan haltijan arvio

Fimean potilasmääräarvio perustuu Fimean kliinisen asiantuntijan näkemykseen ja se on esitetty **kuviossa 6**. Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan tislelitsumabille soveltuvia potilaita voisi olla noin 20 vuosittain. Määrä on [REDACTED] kuin myyntiluvan haltijan ennustama potilasmäärä, johtuen erilaisesta lähestymistavasta. Fimean arvion mukaan tislelitsumabille soveltuvat potilaat ovat voineet saada aiemmin joko definitiivistä kemosädehoitoa solunsalpaajahoidon lisäksi tai pelkkää solunsalpaajahoidoa, kuten RATIONALE-302-tutkimuksessa oli sisäänottokriteerit.



Kuvio 6. Fimean klinisen asiantuntijan arvio potilasmäärästä arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. * Uusia syöpätapauksia keskimäärin vuosina 2018–2022 (4). ** Arvioinnista nivolumabi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoitona (16).

5.3 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Kustannusten minimointianalyysin yhteydessä on esitetty myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista 10 vuoden ajalle eli kun koko hoidon kesto on huomioitu. Tässä tapauksessa potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat yhteensä 38 223 € tislelitsumabille ja 38 308 € nivolumabille. **Taulukossa 21** on esitetty myyntiluvan haltijan arvio tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoidon potilaskohtaisista kumulatiivisista kustannuksista diskontattuna 3 % diskonttokorolla ensimmäisenä kolmena vuonna hoidon käyttöönotosta.

Myyntiluvan haltija oli lisäksi laskenut kustannukset kolmelle vuodelle arvioimalleen potilaalle kertomalla potilaskohtaiset kumulatiiviset kustannukset potilaalla. Tällöin tislelitsumabi-hoidon diskontattu kumulatiivinen kokonaiskustannus koko potilasjoukossa olisi ensimmäisenä vuonna € , toisena vuonna € ja kolmantena vuonna € , ja .

Taulukko 21. Myyntiluvan haltijan arvio tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoidon potilaskohtaisista kumulatiivisista kustannuksista diskontattuna (3 %) ensimmäisenä kolmena vuonna hoidon käyttöönotosta.

Kumulatiiviset kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi
Nivolumabi	63 812 €	77 789 €	84 226 €
Tislelitsumabi	63 827 €	77 799 €	84 232 €
Budjettivaikutus	15,2 €	9,8 €	6 €

5.4 Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Taulukossa 22 on esitetty Fimean arvio potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista koko hoidon kestolle. Tislelitsumabi-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat 66 € edullisemmat kuin nivolumabi-hoidolla. Fimean arvioimalla potilasmäärällä (20 potilasta) tislelitsumabin kokonaiskustannukset olisivat noin 600 000 € vuosittain.

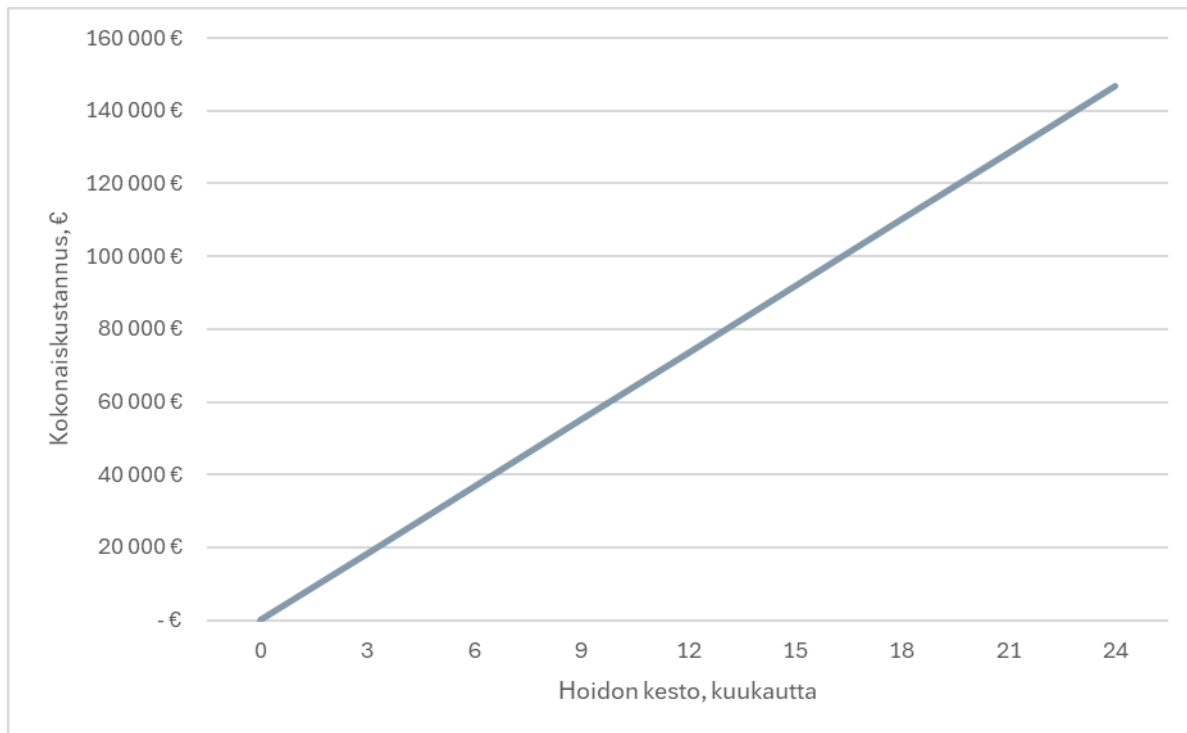
Kokonaiskustannuksissa ei ole otettu kantaa markkinaosuuksiin, sillä tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kustannukset ovat lähes samansuuruiset, eikä osuuksilla ole siten vaikutusta kokonaiskustannuksiin.

Taulukko 22. Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista koko hoidon kestolle.

Hoito	Hoidon kesto (sykliä)	Lääkekustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)	Yhteensä (€)
Tislelitsumabi	7,1 ^a	27 737,43	2 229,40	29 966,83
Nivolumabi	7,1 ^b	26 688,90	3 344,10	30 033,00
Erotus	0	1 048,53	-1 114,70	- 66,17

^a RATIONALE-302-tutkimuksen keskimääräinen toteutunut tislelitsumabi-hoidon syklien määrä. Yksi hoitosykli on 21 vuorokautta. ^b Oletettu sama hoidon kesto, kuin tislelitsumabi-hoidolla RATIONALE-302-tutkimuksessa.

RATIONALE-302-tutkimuksessa tislelitsumabi-hoitoa saaneiden PFS-osuus kuuden kuukauden kohdalla oli vielä 21,7 % ja 12 kuukauden kohdalla 12,7 %, minkä vuoksi Fimean arviointiryhmä laski potilaskohtaiset kokonaiskustannukset (sisältäen lääke- ja annostelukustannukset) tislelitsumabi-hoidon eri kestoille. Kustannukset on esitetty **kuviossa 7**.



Kuvio 7. Fimean arvioimat tislelizumabi-hoidon potilaskohtaiset kumulatiiviset lääke- ja annostelukustannukset kahden vuoden ajalta.

5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltija oli käyttänyt budjettivaikutusta arvioidessaan kustannusten minimointianalyysiin perustuvia hoidon kestoa sekä kustannuksia, jotka sisälsivät lääkkeiden hankintaan ja annosteluun liittyvät kustannukset sekä haittatapahtumien hoidosta, terveydenhuollon resurssikäytöstä, jatkohoidoista sekä terminaalihoidosta aiheutuvat kustannukset. Potilaskohtaiset kustannukset ensimmäiselle kolmelle vuodelle ovat 84 000 €. Myyntiluvan haltijan tekemässä kustannusten arvioinnissa arvioidulla potilaiden enimmäismäärällä () tislelizumabi-hoidon diskontatut (3 % diskonttokorko) kokonaiskustannukset olisivat ensimmäisen kolmen vuoden aikana € . Nivolumabi-hoidon kokonaiskustannukset olivat jokseenkin samansuuruiset. Fimean arviointiryhmä toteutti oman kustannusten arviointinsa, jossa huomioitiin ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset. Keskimääräiselle hoidon kestolle laskettu potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus oli Fimean arvion mukaan noin 30 000 €, mikä on hieman pienempi kuin myyntiluvan haltijan arvio lääke- ja annostelukustannuksista kustannusten minimointianalyysin yhteydessä. RATIONALE-302-tutkimuksessa osa potilaista sai tislelizumabia pitkään, jopa yli kaksi vuotta, mutta pitkään hoitoa saavien osuutta ei ole erikseen huomioitu. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat sitä korkeammat, mitä pidempään hoito jatkuu.

Myyntiluvan haltijan arvio hoidon kestosta mallinnettiin erillisellä hazard spline -jakaumalla. Keskimääräinen hoidon kesto mallissa oli puolisyklin korjauksella 9,25 sykliä (27,75 viikkoa) ja ilman puolisyklin korjausta 9,75 sykliä (29,25 viikkoa) ja nivolumabille oletettiin täysin sama hoidon kesto epäsuoraan vertailuun perustuen. Myyntiluvan haltijan arvioima hoidon kesto oli hieman pidempi kuin Fimean arviointiryhmän käyttämä RATIONALE-302-tutkimuksen

keskimääräinen syklien määrä (7,1 sykliä / 21,3 viikkoa), minkä vuoksi Fimean arvioima potilaskohtainen kustannus koko hoidon kestolle oli alhaisempi.

Myyntiluvan haltijan tislelitsumabi-hoidon potilasmääräarvioon liittyy epävarmuutta, sillä arvio perustuu osittain Fimean aiemmin tekemään arviointiin nivolumabin käytöstä ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa eli leikkaukseen soveltuvilla potilailla. Tislelitsumabi on valmisteyhteenvedon mukaisesti tarkoitettu käytettäväksi leikkaukseen soveltumattomille potilaille, jolloin myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio ei vastaa tislelitsumabin käyttöaihetta.

Fimean klinisen asiantuntijan mukaan tislelitsumabille soveltuvia potilaita voisi olla jopa 20 vuosittain. Määrä on [REDACTED] kuin myyntiluvan haltijan ennustama potilasmäärä, sillä Fimean arvion mukaan ja RATIONALE-302-tutkimuksen sisäänottokriteerien mukaisesti tislelitsumabille soveltuvat potilaat ovat voineet saada aiemmin joko definitiivistä kemoterapiaa solunsalpaajahoidon lisäksi tai pelkkää solunsalpaajahoidoa. Fimean arvioimalla potilasmäärällä ja keskimääräisillä potilaskohtaisilla lääkekustannuksilla vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat yhteensä noin 600 000 €. Kokonaiskustannuksissa ei ole otettu kantaa markkinaosuuksiin, sillä tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kustannukset ovat lähes samansuuruiset, eikä osuuksilla ole siten vaikutusta kokonaiskustannuksiin.

6 Johtopäätökset

- Tislelitsumabi on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman (OSCC:n) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Tislelitsumabi on humanisoitu immunoglobuliini IG4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-ainevariantti PD-1:tä vastaan.
- Näyttö tislelitsumabin tehosta ja turvallisuudesta OSCC:n hoidossa perustuu faasin III avoimeen RATIONALE-302-tutkimukseen, jossa tislelitsumabi-hoitoa verrattiin solunsalpaajahoitoon.
- Tutkimuksen ensisijaisen lopputulosmuuttujan eli kokonaiselossaoloajan mediaani oli 8,6 kuukautta tislelitsumabi-hoitoa saaneilla ja 6,3 kuukautta solunsalpaajahoitoa saaneilla. Sen sijaan elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli pidempi solunsalpaajahaarassa (mediaani 2,1 kk) kuin tislelitsumabi-haarassa (mediaani 1,6 kk). Ero tislelitsumabin hyväksi sekä OS:n että PFS:n suhteen lähti kehittymään kolmen kuukauden kohdalla.
- Terveysten liittyvässä elämänlaadussa ei havaittu kliinistä eroa tislelitsumabi- ja solunsalpaajahoidon välillä.
- RATIONALE-302-tutkimuksen perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät tislelitsumabi-hoidosta muita potilaita enemmän.
- RATIONALE-302-tutkimuksessa lähes kaikilla tislelitsumabi-hoitoa saaneista havaittiin vähintään yksi haattatapahtuma ja kolmella neljästä hoitoon liittyvä haattatapahtuma. Vakavia haattatapahtumia ilmeni 41,6 %:lla tislelitsumabi-hoitoa saaneista potilaista ja 14,5 %:lla potilaista ne liittyivät tislelitsumabi-hoitoon. Kuolemaan johtaneita haattatapahtumia havaittiin 13,7 %:lla potilaista tislelitsumabi-hoitoa saaneista ja 2,0 %:lla kuolemat olivat hoitoon liittyviä.
- Tässä arvioinnissa tarkastellaan tislelitsumabin hoidollista ja taloudellista arvoa hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) potilailla, joille harkitaan immuno-onkologista hoitoa. Tästä syystä vertailuhoitona oli nivolumabi, jota ei ole tutkimuksissa suoraan verrattu tislelitsumabiin. Myyntiluvan haltijan toimittaman epäsuoran vertailun perusteella tislelitsumabi- ja nivolumabihoidolla voidaan arvioida olevan samankaltainen ja -suuruinen vaikutus hoidon lopputuloksiin.
- Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannusten lisäksi terveydenhuollon resurssien käyttö ja kustannukset, haattatapahtumien hoidosta aiheutuvat kustannukset sekä jatkohoitojen ja terminaalihoitojen kustannukset. Analyysin mukaan sekä tislelitsumabi- että nivolumabi-hoidon kokonaiskustannukset ovat noin 94 000 €, joista lääke- ja annostelukustannusten osuus on noin 38 000 €.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysiin liittyy vain vähän epävarmuutta ja tislelitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kustannusten voidaan olevan samansuuruiset keskenään.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan tislelitsumabia voisi saada [REDACTED] potilasta vuosittain, jolloin kumulatiivinen kokonaiskustannus kolmelle vuodelle on [REDACTED] €. Nivolumabi-hoidon kokonaiskustannukset ovat samat kuin tislelitsumabilla, jolloin hoidon käyttöönotto ei aiheuta tähän verrattuna lisäkustannuksia.

- Fimean klinisen asiantuntijan mukaan tislelitsumabille soveltuvia potilaita voisi olla jopa 20 vuosittain. Tämän arvion ja Fimean laskemien lääke- ja annostelukustannusten perusteella tislelitsumabin kustannukset olisivat noin 600 000 € vuosittain. Listahinnoin arvioituna tislelitsumabi ei kuitenkaan aiheuta lisäkustannuksia nivolumabi-hoitoon verrattuna.

Lähteet

1. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer. The Lancet. November 25, 2017;390(10110):2383–96. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
2. Morgan E, Soerjomataram I, Rungay H, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. 2022; DOI:10.1053/j.gastro.2022.05.054
3. Guo W, Wang P, Li N, et al. Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Oncotarget. December 27, 2017;9(17):13920–33. DOI:10.18632/ONCOTARGET.23810
4. Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2024 [Cited 09/10/2024]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
5. Liu C, Fang F, Kong Y, et al. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. Diagn Pathol. December 1, 2023;18(1). DOI:10.1186/S13000-023-01318-8
6. Tevimbra. Tislelizumab. EPAR (European public assessment report). 2023 Jul [Cited 09/05/2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tevimbra-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. Journal of Clinical Oncology. September 9, 2022;40(26):3065. DOI:10.1200/JCO.21.01926
8. Kauppila JH, Kallio R, Räsänen J V. Ruokatorvisyövän hoito kehittyi. Aikakausikirja Duodecim. 2020;136(5):469–505.
9. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. October 1, 2022;33(10):992–1004. DOI:10.1016/J.ANNONC.2022.07.003/ATTACHMENT/EC23D13E-FA60-45BC-A5FB-125278BCCB51/MMC1.PDF
10. FinCCHTA. Julkaisut - Fincchta. [Cited 09/11/2024]. <https://oys.fi/fincchta/katsauksia-ja-suosituksia/>
11. European Medicines Agency EMA. Summary of opinion (post authorisation): Tevimbra (tislelizumab). CHMP. 2024 [Cited 10/22/2024]; https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tevimbra-ii-06_en.pdf
12. European Medicines Agency EMA. Summary of opinion (post authorisation): Tevimbra (tislelizumab). CHMP. 2024 [Cited 10/22/2024]; https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tevimbra-ii-03_en.pdf

13. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open*. August 1, 2022;7(4). DOI:10.1016/J.ESMOOP.2022.100517
14. Opdivo (Nivolumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/003985. European medicines agency EMA. 2024.
15. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. November 1, 2019;20(11):1506–17. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30626-6
16. Kotajärvi J, Mauno V, Wikman E. Nivolumabi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa. 2022 [Cited 09/13/2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-30-2>
17. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, et al. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa FinTerveys 2017-tutkimus RAPORTTI 4 | 2018. [Cited 08/14/2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>
18. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
19. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, et al. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. April 3, 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
20. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, et al. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med*. February 1, 2018;32(2):493–9. DOI:10.1177/0269216317729789
21. Lopez Antonio Barres, Fagundes Renato Borges. Esophageal squamous cell carcinoma - precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(1):9. DOI:10.4253/WJGE.V4.I1.9
22. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *ESMO Open*. January 1, 2024 [Cited 09/25/2024];9(1). DOI:10.1016/J.ESMOOP.2023.102202
23. Hara H, Satoh T, Kojima T, et al. Second-line tislelizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: subgroup analysis from RATIONALE-302. *Esophagus*. April 1, 2024;21(2):102–10. DOI:10.1007/S10388-023-01040-W
24. Kim SB, Van Cutsem E, Ajani J, et al. Tislelizumab in advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma: health-related quality of life in Asian patients. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(1):69–75. DOI:10.1080/03007995.2023.2270894

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät tislelitsumabi-hoitoon ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 24.9.2024.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi kesken.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Ei tietoa.
Norja (Nye Metoder)	Julkaistu 15.4.2024
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ei tietoa.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinrådet)	Peruutettu, myyntiluvan haltija perunut hakemuksen 23.4.2024.

Liite 2. RATIONALE-302 -tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit. (6)

Inclusion criteria (excerpt):

1. Female or male, age ≥ 18 years
2. Histologically confirmed diagnosis of ESCC
3. Tumour progression during or after first-line systemic platinum-based (clarified per Protocol Amendment 3.0) treatment for advanced unresectable or metastatic ESCC
4. Note: Patients whose disease progressed during treatment or ≤ 6 months (180 days) after cessation of neoadjuvant/adjuvant treatment (chemotherapy or chemoradiotherapy) were eligible provided all other criteria were met.
5. At least 1 measurable/evaluable lesion by RECIST v1.1
6. ECOG PS score of 0 or 1
7. Laboratory data meeting the criteria below ≤ 14 days before randomization
 - a. Absolute neutrophil count ≥ 1500 cells/mm³
 - b. Platelet count $\geq 100,000$ cells/mm³
 - c. Hemoglobin ≥ 9 g/dL or ≥ 5.6 mmol/L
 - d. Estimated glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min/1.73 m²
 - e. Serum total bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN)
 - f. Prothrombin time/international normalized ratio ≤ 1.5 x ULN
 - g. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 x ULN (or ≤ 5.0 x ULN in patients with liver metastases)
8. HBV or HCV infection
9. Females of childbearing potential not pregnant and willing to use highly effective methods of birth control
11. Nonsterile males with female sexual partner(s) of childbearing potential must have agreed to use a highly effective form of birth control

Exclusion criteria (excerpt):

12. Receipt of ≥ 2 prior lines of systemic treatments for advanced unresectable or metastatic ESCC.
13. History of gastrointestinal perforation and/or fistula or aorto-esophageal fistula ≤ 6 months before randomization
14. Tumour invasion into organs located adjacent to the esophageal disease site (eg, aorta or respiratory tract) at an increased risk of fistula
15. Uncontrollable pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring frequent drainage
16. Received prior therapies targeting PD-1 or PD-L1

17. Active brain or leptomeningeal metastasis
18. Had active autoimmune disease or history of autoimmune diseases at high risk for relapse
19. Condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (> 10 mg daily prednisone or equivalents) or other immunosuppressive medications
20. Received any radiopharmaceuticals (except for examination or diagnostic use of radiopharmaceuticals) $\leq$ 42 days before randomization.
21. Had received any chemotherapy, any immunotherapy (eg, interleukin, interferon, or thymoxin), or any investigational therapies within 28 days or 5 half-lives of the first study treatment administration
22. Any serious or unstable pre-existing medical conditions, psychiatric disorders, or other conditions that could interfere with the patient's safety, obtaining informed consent, or compliance with study procedures
23. Known history of or any evidence of interstitial lung disease, non-infectious pneumonitis, pulmonary fibrosis diagnosed based on imaging or clinical findings, or uncontrolled systemic diseases, including diabetes, hypertension, acute lung diseases, etc
24. Had severe chronic or active infection (including tuberculosis infection, etc) requiring systemic antibacterial, antifungal, or antiviral therapy, $\leq$ 14 days before Cycle 1 Day 1
25. Known history of HIV
26. Had any cardiovascular risk factors such as ongoing cardiac chest pain, symptomatic pulmonary embolism, history of acute myocardial infarction, history of heart failure (NYHA III or IV), ventricular arrhythmia > Grade 2 in severity, cerebrovascular accident or transient ischemic attack, uncontrolled hypertension, syncope or seizure
27. Pregnant or breastfeeding woman

Overall, the key eligibility criteria for participation in Study 302 are deemed acceptable. The study population was deemed adequate by CHMP (Scientific Advice Procedure No.: EMEA/H/SA/3646/2/2017/II). However, it is noted that the population is somewhat selected accounting for the fact that approx. 50% of ESCC patients have ECOG PS 2-4 at the time of initiation of 2nd line treatment (Jaffe et al. Thorac Cancer, 2022).

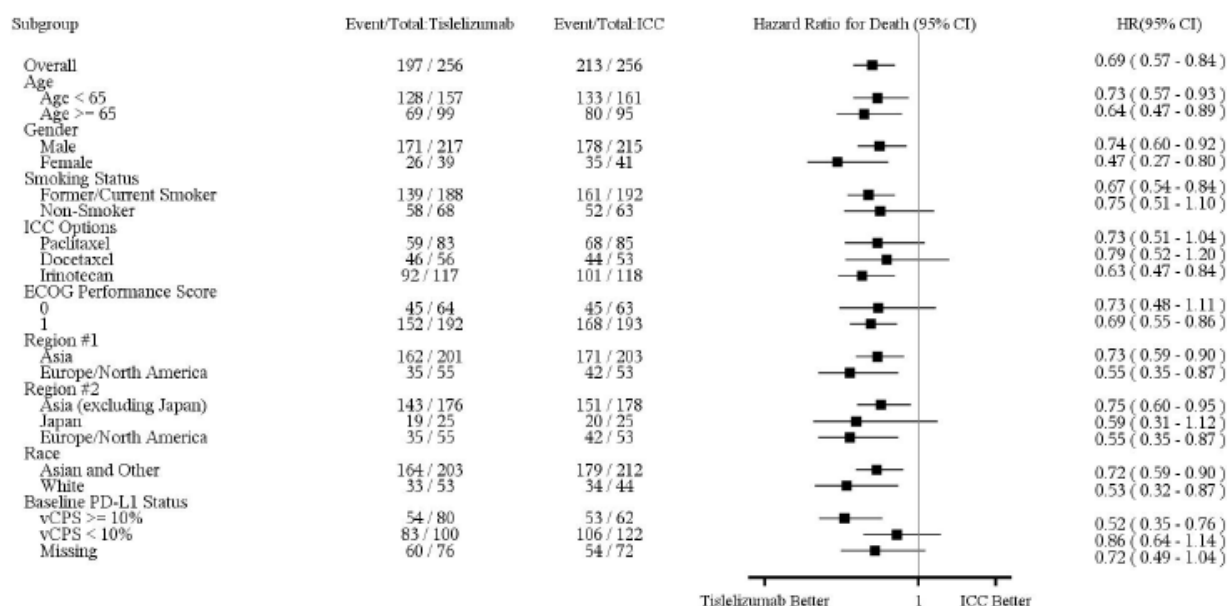
The provision of tumour tissue was not mandatory for enrolment in this study; PD-L1 status was missing for approx. 30% of patients (please see section 3.3.4.5).

Liite 3. RATIONALE-302 -tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (6).

	Tevimbra (n = 256)	Solusalpaaja (n = 256)	Kaikki (n = 512)
Ikä vuosina			
Keskiarvo	61,4	61,6	61,5
Mediaani (vaihteluväli)	62 (40-86)	63 (35-81)	62 (35–86)
Ikäryhmä, n (%)			
< 65 vuotta	157 (61,3)	161 (62,9)	318 (62,1)
≥ 65 vuotta	99 (38,7)	95 (37,1)	194 (37,9)
Sukupuoli, n (%)			
Nainen	39 (15,2)	41 (16,0)	80 (15,6)
Mies	217 (84,8)	215 (84,0)	432 (84,4)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)			
0	66 (25,8)	60 (23,4)	126 (24,6)
1	190 (74,2)	196 (76,6)	386 (75,4)
Painoindeksi BMI (kg/m²)			
Keskiarvo (keskihajonta)	21,27 (3,393)	21,62 (3,569)	21.45 (3,483)
Alue, n (%)			
Aasia	201 (78,5)	203 (79,3)	404 (78,9)
Eurooppa/Yhdysvallat	55 (21,5)	53 (20,7)	108 (21,1)
Etninen tausta, n (%)			
Aasialainen	201 (78,5)	207 (80,9)	408 (79,7)
Valkoihoinen tai kaukasialainen	53 (20,7)	44 (17,2)	97 (18,9)
Tummaihoisen	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (0,4)
Muu	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Ei raportoitu/ei tiedossa	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,8)
PD-L1-taso, n (%)			
TAP≥ 10 %	80 (31,3)	62 (24,2)	142 (27,7)
TAP< 10 %	100 (39,1)	122 (47,7)	222 (43,4)
Tuntematon	76 (29,7)	72 (28,1)	148 (28,9)

	Tevimbra (n = 256)	Solusalpaaja (n = 256)	Kaikki (n = 512)
Tupakointistatus, n (%)			
Ei koskaan	68 (26,6)	63 (24,6)	131 (25,6)
Aiemmin	162 (63,3)	159 (62,1)	321 (62,7)
Nykyinen	26 (10,2)	33 (12,9)	59 (11,5)
Ei raportoitu	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Aiemmat hoidot, n (%)			
Leikkaus	94 (36,7)	99 (38,7)	193 (37,7)
Kemosädehoito	169 (66,0)	163 (63,7)	332 (64,8)
Platinapohjainen solunsalpaajahoido	249 (97,3)	252 (98,4)	501 (97,9)
Taudin levinneisyys tutkimuksen alussa, n (%)			
Paikallisesti edennyt	5 (2,0)	20 (7,8)	25 (4,9)
Metastasoitunut	251 (98,0)	236 (92,2)	487 (95,1)

Liite 4. Alaryhmäanalyysin tulokset RATIONALE-302 -tutkimuksesta (tiedonkeruun katkaisu 1.12.2020).

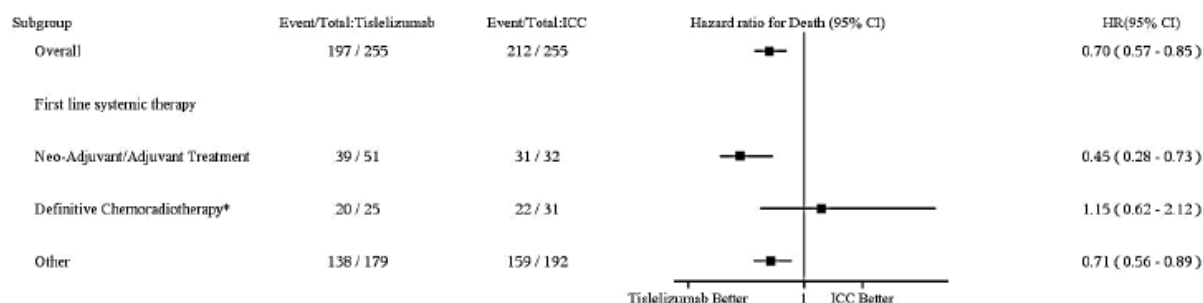


Data cutoff: 01DEC2020. Data extraction: 15JAN2021.

Abbreviations: ICC = investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; vCPS: visually-estimated combined positive score. Hazard ratio was based on unstratified Cox regression model including treatment as covariate.

The race subcategory Other includes Black or African American, Not Reported, Unknown and Other.

PD-L1 positive is defined as vCPS ≥ 10%, PD-L1 negative is defined as vCPS < 10%, Missing refers to the patients without sample collection or not evaluable at baseline.



Data cutoff: 01DEC2020. Data extraction: 15JAN2021.

Unstratified Hazard ratio was based on Cox regression model including treatment as covariate.

* One patient of each arm was excluded based on protocol deviation of inclusion criteria #4 and exclusion criteria #1 identified in the study.

Liite 5. Yleisimmät haittatapahtumat RATIONALE-302-tutkimuksen tislelitsumabi-haarassa (6).

Yleisimmät haittatapahtumat	Tislelitsumabi (n = 255) n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–5
Anemia	78 (30,6)	15 (5,9)
Painon lasku	59 (23,1)	3 (1,2)
Yskä	43 (16,9)	-
Kuume	41 (16,1)	-
Ruokahalun väheneminen	40 (15,7)	2 (0,8)
Ummetus	39 (15,3)	-
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	37 (14,5)	3 (1,2)
Pahoinvointi	36 (14,1)	1 (0,4)
Keuhkokuume	36 (14,1)	12 (4,7)
Hypoalbuminea	34 (13,3)	-
Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)	33 (12,9)	-
Uupumus	33 (12,9)	2 (0,8)
Ripuli	33 (12,9)	3 (1,2)
Hyponatremia	33 (12,9)	14 (5,5)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	29 (11,4)	-
Nielemishäiriö	28 (11,0)	16 (6,3)
Oksentelu	27 (10,6)	2 (0,8)
Voimattomuus (asthenia)	26 (10,2)	2 (0,8)
Selkäkipu	26 (10,2)	-

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

Liite 6. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät tislelitsumabi-hoitoa ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, jotka oli keskeytetty, lopetettu, vedetty pois tai joiden status oli tuntematon.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 23.9.2024. Hakutermit: Oesophageal Cancer OR OSCC OR Esophageal Squamous Cell Carcinoma OR ESCC | Tislelizumab OR Tevimbra OR BGB-A317 | Phase: 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 42 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 18 tutkimusta (**liitetaulukko 6**), ja 24 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimus oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated), vedetty pois (withdrawn) (n = 2) tai tutkimuksen status oli tuntematon (n = 2)
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 4)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 2): NCT03430843 ja NCT03783442
- Ei koskenut kyseistä valmistetta (n = 7)
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 7)

Liitetaulukko 6. Kirjallisuushaku meneillään olevista tutkimuksista.

Tutkimuksen tunniste, NCT-koodi (faasi)	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulostulokset	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulostulostulosten osalta
NCT03957590 (faasi III)	Paikallista ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + kemosädehoito Lume + kemosädehoito	370	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	30.11.2024
NCT05807542 (SEEK-01) (faasi II)	Paikallisesti edennyt ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + kemoterapia (paklitakseli ja karboplatiini)	20	Täydellinen patologinen vasteisuus (pCR)	30.9.2023
NCT05394415 (faasi I/II)	Paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltumatonta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset potilaat	Tislelitsumabi + kemosädehoito	30	Hoidon turvallisuus	30.4.2024
NCT04973306 (faasi II/III)	Paikallisesti edennyt leikkauksella soveltuvaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset potilaat	Neoadjuvantti kemosädehoito (paklitakseli ja karboplatiini) + tislelitsumabi Neoadjuvantti kemosädehoito (paklitakseli ja karboplatiini)	176	Patologinen vasteisuus (pCR) ja kokonaiselossaolo aika (OS)	Heinäkuu 2024

Tutkimuksen tunniste, NCT-koodi (faasi)	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulostuottaja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulostuottajan osalta
NCT05880082 (faasi II)	Potentiaalisesti leikattavaksi soveltuvaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset potilaat	Tislelitsumabi + paklitakseli + karboplatiini	62	Objektiivinen vasteosuus (ORR) ja merkittävä patologinen vasteosuus	1.4.2024
NCT05603065 (faasi IV)	Leikkaukseen soveltuva paikallisesti edennyt ruokatorven levyepiteelikarsinoomaan sairastavat potilaat	Tislelitsumabi + kemoterapia (sisplatiini + paklitakseli) Tislelitsumabi + kemosädehoito	32	Täydellinen patologinen vasteosuus (pCR)	Lokakuu 2023
NCT05520619 (faasi II)	Paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltumatonta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + kemosädehoito (paklitakseli + sisplatiini)	114	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	31.7.2025
NCT04974047 (faasi II)	Leikattavaksi soveltuvaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + kemoterapia (sisplatiini + paklitakseli) Tislelitsumabi + kemosädehoito	70	Patologinen vasteosuus (pCR)	17.4.2023
NCT04732494 (faasi II)	Leikattavaksi soveltumatonta, paikallisesti edennyt, uusiutunut tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + opiserlimabi Tislelitsumabi + plasebo	125	Objektiivinen vasteosuus (ORR)	1.2.2023
NCT06056336 (faasi II)	Paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltuvaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat potilaat	Tislelitsumabi adjuvanttihoito + kemoterapia (paklitakseli + karboplatiini)	73	2 vuoden tautivapaa elossaoloaika potilailla, jotka eivät saa täydellistä patologista vastetta	30.9.2024
NCT06303583 (faasi I/II)	Ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset potilaat	Kemosädehoito ja tislelitsumabi	30	Täydellinen patologinen vasteosuus (pCR)	31.8.2024
NCT05323890 (faasi II)	Paikallisesti edennyt leikattavaksi soveltuvaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + neoadjuvantti kemosädehoito	15	Merkittävä patologinen vasteosuus ja täydellinen patologinen vasteosuus (pCR)	20.10.2023

Tutkimuksen tunniste, NCT-koodi (faasi)	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04776590 (faasi II)	Ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat potilaat	Tislelitsumabi + kemosädehoito (paklitakseli + kaboplatiini)	30	Täydellinen patologinen vaste (pCR)	11.3.2023
NCT05919030 (faasi III)	Hoitamattomat, leikkaukseen soveltumatonta paikallisesti edennyttä, uusiutunutta tai metastasoitunutta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset, joiden PD-L1 taso oli matala	Tislelitsumabi + kemosädehoito (sisplatiini + paklitakseli + kemosädehoito) Tislelitsumabi + solunsalpaaja (sisplatiini + paklitakseli)	155	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	1.7.2026
NCT06430658 (faasi II), (NEXUS-2)	Leikattavaksi soveltumatonta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + kemosädehoito (3 eri haaraa eri taajuuksin ja menetelmin)	90	R0-resektioiden osuus	31.12.2026
NCT05515315 (faasi II), (TPT-ESCC)	Leikattavaksi soveltumatonta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + kemoterapia (paklitakseli + nedaplatiini + kemosädehoito)	93	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	31.5.2025
NCT05449483 (faasi II)	Leikattavaksi soveltumatonta ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + paklitakseli + sisplatiini	40	R0 kirurgisten resektioiden osuus	30.6.2023
NCT05596890 (faasi II), (RICE-PICCRT)	Potentiaalisesti leikattavaksi soveltuvaa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavat aikuiset	Tislelitsumabi + sisplatiini/karbo-platiini + paklitakseli +/- kemosädehoito	50	Täydellinen patologinen vasteosuus	30.9.2025

Liite 7. Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä käytettyjä kustannuksia.

Liitetaulukko 7a. Lääkehoitojen annostus ja lääkepakkausten kustannukset.

Lääkeaine	Annostus	Vahvuus ja pakkauskoko	Veroton tukkumyyntihinta (€)	Lähde
Tislelitsumabi	200 mg 3 viikon välein	100 mg, 10 ml	1 953,34	Myyntiluvan haltijan arvio
Nivolumabi	240 mg 2 viikon välein	10 mg/ml, 4 ml	422,00	Abascus Medicine, Kelan lääkehaku 7.5.2024
		10 mg/ml, 10 ml	1 042,00	Abascus Medicine, Kelan lääkehaku 7.5.2024
		10 mg/ml, 24 ml	3 547,20	Bristol-Myers Squibb, Kelan lääkehaku 7.5.2024

Liitetaulukko 7b. Kustannusten minimointianalyysin resurssien käytön kustannukset ja esiintyvyys sykleittäin.

	Kustannus (€)	Esiintyvyys per sykli
Lääkärikäynti	134	0,250
Rintakehän CT-kuvaus	465	0,250
Vatsan CT-kuvaus	465	0,250
Verikoe	2,82	1,000
Maksa-arvojen testaus	6,48	1,000
Munuaisarvojen testaus	1,68	1,000
Vuodeosastohoito ^a	17 609	0,021

^aHoitovuorokauden keskimääräinen kustannus kerrottuna keskimääräisellä hoitojakson kestolla (syöpätaudit, kaikki sairaalat) (18).

Liitetaulukko 7c. Jatkohoitojen kustannukset hoitohaaroittain.

	Jatkohoitojen lääkekustannukset (€)	Jatkohoitojen annostelukustannukset (€)	Tukihoidon kokonaiskustannus (€)
Tislelitsumabi	6 581	10 537	1 792
Nivolumabi	6 044	10 906	1 872



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

ISBN 978-952-7299-72-2