

Hyväksytty Otakantaa.fi palveluun Palkon lääkejaoston kokouksessa 17.3.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Enfortumabi-vedotiini yhdessä pembrolitsumabin kanssa uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa

Enfortumabi-vedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoito kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joiden yleistila on hyvä (ECOG-toimintakykyluokka 0-1). Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan kliininen näyttö yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta on riittävä. Näyttö perustuu faasi III:n satunnaistettuun tutkimukseen, jossa vertailuhoitona käytettiin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Palkon näkemyksen mukaan enfortumabi-vedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidon turvallisuus on samaa luokkaa kuin solunsalpaajahoidolla ja immuno-onkologisilla hoidoilla yleensä.

Yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuuden ja budjettivaikutuksen arviointiin liittyy epävarmuutta.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus ja turvallisuus	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	6
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	6
8	Johtopäätökset.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta	11
10	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.....	11
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	12
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	12
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	12
14	Lähteet	13

Lyhenteet

BICR Sokkoutettu, puolueeton arviointiryhmä (blinded independent central review)

CR Täydellinen vaste (complete response)

CrCL Kreatiinipuhdistuma (Creatine clearance)

DOR Vasteen kesto (duration of response)

EAU Euroopan urologiyhdistys (European Association of Urology)

ECOG Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)

EMA Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)

EORTC QLQ-C30 Syöpäpotilaille kehitetty elämänlaatumittari

EQ-5D-5L Geneerinen elämänlaatumitta, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä EQ VAS kysymyksen

ESMO Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)

EV Enfortumabi-vedotiini

HR Riskitiheyssuhde (hazard ratio)

HRQoL Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)

ICER Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental costeffectiveness ratio)

ILD Interstitiaalinen keuhkosairaus (interstitial lung disorder)

ITT Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)

LV Luottamusväli

LY Elinvuosi (life-year)

MMAE Monometyylliauristatiini E

ORR Objekttiivinen vasteosuus (objective response rate)

OS Kokonaiselossaoloaika (overall survival)

PD-1 Ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1 (Programmed-Death-1)

PD-L1 Ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1 (Programmed Death Ligand 1)

PFS Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)

PR Osittainen vaste (partial response)

PRO Potilaiden raportoimat tulokset (Patient-reported outcomes)

QALY Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

RECIST Kriteeristö syövän etenemisen ja hoitovasteen arvioimiseen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

SAE Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

SD Keskihajonta (standard deviation)

TEAE Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event)

TNM-luokitus Tiettyjen pahanlaatuisten kasvaimien levinneisyyttä kuvaava kansainvälinen luokittelujärjestelmä, joka perustuu kasvaimen T (= tuumori) kokoon sekä arvioon etäpesäkkeiden esiintymisestä alueellisissa imusolmukkeissa (N = nodus) ja muissa elimissä (M = metastaasi)

ToT Hoidon kesto (time on treatment)

TRAE Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

TTPP Aika kivun etenemiseen (time to pain progression)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksat perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on enfortumabi-vedotiinin (Padcev, Astellas Pharma) ja pembrolitsumabin yhdistelmähoito (EV+P) leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa. Suositus perustuu Fimean joulukuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Grönholm ym. 2024). Lisäksi Bristol Myers Squibb on toimittanut vastineen Fimean arviointiraporttiin koskien nivolumabi-gemsitabiini-yhdistelmähoitoa samassa käyttöaiheessa.

2 Terveysongelma

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan syöpä ja yleisin virtsarakon syövistä (Boström 2023). Virtsarakkosyövän levinneisyys voidaan määritellä TNM-luokituksen avulla. Syövistä noin 25 % leviää lihaskerrokseen (T2) tai virtsarakon seinämän ulkopuolelle/viereisiin elimiin (T3–4). Syöpä voi myös lähettää etäpesäkkeitä lantion alueen imusolmukkeisiin (N1-3) tai kauemmas (M1).

Vuonna 2022 Suomessa todettiin 1 469 uutta rakko- ja virtsateiden syöpätapausta, joista miesten osuus oli liki 76 prosenttia (Syöpärekisteri).

3 Arvioitava menetelmä

Enfortumabi-vedotiini (EV) on vasta-aine-lääke-konjugaatti, jonka kohteena on uroteelikarsinoomasolujen pinnalla oleva nektiini-4 adheesioproteiini. EV koostuu IgG1 kappa-vasta-aineesta, joka on yhdistetty mikrotubuluksia hajottavaan solusalpaaja monometyylliauristatiini E:hen (MMAE). Pembrolitsumabi on PD-1-vasta-aine. (Padcev, EPAR).

EV+P yhdistelmähoito on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma, ja jotka soveltuvat platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (EPAR). Yhdistelmähoito on saanut tähän käyttöaiheeseen myyntiluvan Euroopassa 2024.

Monoterapiana EV on tarkoitettu aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma, ja jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa ja PD-1- tai PD-L1-vasta-ainetta (Padcev, EPAR). Fimea on laatinut syyskuussa 2022 arviointiraportin EV hoidosta edenneen uroteelikarsinooman hoidossa (Wikman ja Ruotsalainen, 2022). Palveluvalikoimaneuvoston suosituksen mukaan EV kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa hyväkuntoisilla aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1- tai PD-L1-vasta-ainetta (Palveluvalikoimaneuvosto, 12/2022).

Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on kesken Englannissa, Ruotsissa, Norjassa ja Tanskassa. Arviointiraportin julkaisemisen jälkeen Tanska on hyväksynyt enfortumabi-vedotiinin rajoitetun käyttöönotton. Muiden maiden arvioinneista ei ole tietoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomen uro-onkologinen ryhmä on päivittänyt vuonna 2024 hoitosuosituksensa levinneen uroteelisyövän lääkehoidosta (Makkonen ym. 2024). Sen mukaan levinneen syövän ensilinjän hoitona suositellaan sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmää. Sisplatiini-hoitoon soveltumattomille potilaille suositellaan karboplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmää tai PD-1 /PD-L1-vasta-ainetta. Ensilinjän solunsalpaajahoidon jälkeen voidaan antaa ylläpitohoitona PD-L1 vasta-aine avelumabia. Hoitosuosituksessa EV hoitoa suositellaan kolmannessa hoitolinjassa potilaille, joiden tauti on edennyt, ja jotka ovat saaneet aiemmin platinapohjaista solunsalpaajaa ja immuno-onkologista (IO) hoitoa.

Euroopan urologiayhdistyksen (EAU) vuonna 2023 päivittänyt hoitosuositus on saman suuntainen Suomen uro-onkologisen ryhmän hoitosuosituksen kanssa (Witjes ym. 2023). Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO) hoitosuositus on päivitetty vuonna 2024 ja siinä EV hoitoa suositellaan yhdessä pembrolitsumabin kanssa ensilinjän hoitona riippumatta siitä, soveltuvatko potilaat platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon tai ovatko he saaneet PD-L1-vasta-ainetta (Powles ym. 2024). Suomen uro-onkologinen ryhmä tulee suosittamaan EV hoitoa yhdessä pembrolitsumabin kanssa levinneen uroteelisyövän

ensilinjan hoitona potilaille, joiden yleiskunto on hyvä (ECOG 0-1) ja munuaisten toiminta riittävä (GFR>30) (Prof. Panu Jaakkola, henkilökohtainen tiedonanto ryhmän puolesta).

Bristol Myers Squibb toimittaman vastineen mukaan nivolumabin käyttöaihe on kesällä 2024 laajentunut leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoitoon yhdistelmänä sisplatiinin ja gemsitabiinin kanssa. Kyseistä yhdistelmähoitoa ei ole huomioitu Suomen uro-onkologisen ryhmän hoitosuosituksessa, mutta ESMO suositaa nivolumabin, sisplatiinin ja gemsitabiinin yhdistelmän käyttöä silloin, kun EV+P yhdistelmä ei ole saatavilla. HUS arvioiman mini-HTA:n mukaan nivolumabia, sisplatiinia ja gemsitabiinia sisältävän yhdistelmän käyttö levinneen uroteelisyövän ensilinjan hoidossa on mahdollista (Fincchta).

Fimean arviointiraporttiin perustuen tässä suosituksessa edenneen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidon vertailuhoitona on solunsalpaajayhdistelmä (+ ylläpitohoito avelumabilla).

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Tutkimusnäyttö enfortumabi-vedotiinin ja pembrolitsumabin (EV+P) yhdistelmähoidon vaikutuksista suosituksen käyttöaiheessa perustuu faasin III satunnaistettuun avoimeen vertailevaan monikeskustutkimukseen (EV-302). Tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaita, joilla oli aiemmin hoitamaton, leikkaukseen soveltumaton paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma (n = 442). Vertailuryhmä sai tavanomaista platinapohjaisen solunsalpaajan ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa (n = 444). 30 % vertailuryhmän potilaista sai ylläpitohoitona avelumabia (Padcev, EPAR; Gupta ym. 2024; Powles ym. 2024).

Tutkimuksen ensisijaiset lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), joita arvioi sokkoutettu, puolueeton arviointiryhmä (BICR) käyttäen RECIST-kriteeristön versiota 1.1. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat mm. objektiivinen vasteisuus (ORR) BICR:n arvioimana, hoitovasteen kesto (DoR), aika kivun etenemiseen (TTPP), muutos kovimmassa koetussa kivussa viikolla 26 lähtötilanteeseen verrattuna ja hoidon vaikutukset elämänlaatuun (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, VAS).

Potilaiden lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli pääosin 0 (49 %) tai 1 (47 %). Molemmissa hoitohaaroissa suurimmalla osalla potilaista oli joko lievä (37 %) tai kohtalainen (41 %) munuaisten vajaatoiminta kreatiinipuhdistuman (CrCL) arvon perusteella. Potilaiden kasvaimet sijaitsivat ensisijaisesti alemmissa virtsateissä (73 %). Kaikista potilaista 72 %:lla etäpesäkkeet sijaitsivat sisäelimissä ja 23 %:lla ne olivat rajautuneet imusolmukkeisiin.

EV-302 tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 17,2 kuukautta (vaihteluväli 0–37 kuukautta) (tiedonkeruu katkaistu 8.8.2023). BICR:n arvioimana ITT-populaation PFS-mediaani oli EV+P yhdistelmähoidolla pidempi kuin solunsalpaajahoidolla (12,5 kk vs. 6,3 kk; HR 0,45; 95 %:n LV 0,38–0,54). EV+P yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 30 % (n = 133) ja solunsalpaajahaaran potilaista 51 % (n = 226) oli kuollut tiedonkeruun katkaisuhetkeen mennessä. EV+P yhdistelmähoitoa saaneiden OS-mediaani oli 31,5 kuukautta, mikä oli 15,4 kuukautta enemmän kuin solunsalpaajahaarassa (HR 0,47; 95 %:n LV 0,38–0,58). Objektiivisen vasteen saavuttaneita oli EV+P ryhmässä 67,7 % ja solunsalpaajaryhmässä 44,4 %. Vasteen keston (DOR) mediaania ei pystytty EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla arvioimaan ja solunsalpaajahoitoa saaneilla se oli 7 kuukautta.

Potilaiden raportoimien tulosten (PRO) analyysi perustui 731 potilaan vastauksiin, joista 376 potilasta kuului EV+P yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmään ja 355 potilasta solunsalpaajahoitoa saaneisiin. Potilaiden hoidon aikana kokeman kivun etenemistä arvioitiin BPI-SF-lomakkeella (Brief Pain Inventory - Short Form). Aika satunnaistamisesta kivun etenemiseen määriteltiin lähtötasosta pahimman kivun kahden tai useamman pisteen nousuna tai uuden opioidin aloittamisena, joka on jatkunut vähintään kahdessa peräkkäisessä arvioinnissa. Mediaaniaika kivun etenemiseen EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla (n = 374) oli 14,2 kuukautta ja solunsalpaajahoitoa saaneilla 10,0 kuukautta (n = 355) (HR 0,92; 95 %:n LV 0,72–1,17). EV+P yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 56 %:lla ei ilmennyt kivun etenemistä kuuden kuukauden kohdalla ja 51 %:lla 12 kuukauden kohdalla. Solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista 55 % ei ollut kokenut kivun pahenemista kuuden kuukauden kohdalla, ja 12 kuukauden kohdalla vastaava osuus oli 47 %.

Potilaiden kokemaa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EV-302-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-elämänlaatumittareilla. EV+P yhdistelmähoitoa saaneiden tai solunsalpaajahoitoa saaneiden potilaiden EORTC QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-mittausten pisteissä ei havaittu merkittäviä muutoksia tutkimuksen aikana.

Alaryhmäanalyyysien tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiossa. EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla OS-tulokset olivat heikommat Pohjois-Amerikan populaatiossa kuin ITT-populaatiossa. Lisäksi ORR tulokset olivat paremmat vähintään 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmässä.

Yleisimmät haittatapahtumat EV-302-tutkimuksen EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (52 %), kutina (42 %), ripuli (38 %), uupumus (35 %) ja alopesia (35 %). Vastaavasti asteen 3–4 haittatapahtumista yleisimmät olivat makulopapulaarinen ihottuma (8 %), hyperglykemia (7 %), anemia (7 %), neutropenia (5 %), akuutti munuaistulehdus (5 %), hyponatremia (5 %) ja virtsatieinfektio (5 %) (EPAR).

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin lähes kaikilla EV-302-tutkimuksen potilailla kummassakin hoitoryhmässä. Yleisimpiä hoitoon liittyviä haittatapahtumia EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (50 %), kutina (40 %), alopesia (33 %), makulopapulaarinen ihottuma (33 %) ja uupumus (29 %) (EPAR).

Vakavia haittatapahtumia havaittiin 50 %:lla EV+P yhdistelmähoitoa saaneista (220/440) ja 39 %:lla solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista (169/444). Yleisimmät vakavat haittatapahtumat EV+P yhdistelmähoidolla olivat akuutti munuaistulehdus (5,2 %), virtsatieinfektio (3,6 %), ripuli (3,2 %) ja keuhkokuume (2,3 %). Solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla havaittiin hieman enemmän (79 % vs. 73 %) hoitoon liittyviä vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia (aste 3–5) kuin EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla (EPAR).

Perifeerinen neuropatia ja silmään liittyvät reaktiot olivat EV-302-tutkimuksessa selvästi yleisempiä EV+P yhdistelmähoidolla kuin solunsalpaajia saaneilla (EPAR). EV-302-tutkimuksessa hoidon lopulliseen lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin 40 %:lla EV+P yhdistelmähoitoa saaneista potilaista (n= 175), joista 154 potilaalla haitat olivat

hoitoon liittyviä. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin 347 potilaalla (79 %), joista 299 potilaalla haitat olivat hoitoon liittyviä (EPAR).

Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla 4 %:lla ja solunsalpaajahoitoa saaneilla 3 %:lla potilaista. Hoitoon liittyviä kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin kummassakin hoitohaarassa neljällä potilaalla (1 %). EV+P yhdistelmähaarassa kuolemaan johtavia hoitoon liittyviä haittatapahtumia olivat sepsis, kuumeinen neutropenia, neutropeeninen sepsis ja sydäninfarkti (EPAR).

Enfortumabi-vedotiinin kohdemolekyyli nektiini-4 ilmentyy iholla. Kliinisissä tutkimuksissa EV+P yhdistelmähoidolla on havaittu ihoreaktioita 70 %:lla potilaista. Vakavia (asteen 3 tai 4) ihoreaktioita on havaittu 17 %:lla. Lisäksi EV+P yhdistelmähoidon tutkimuksissa on havaittu pneumoniittiä/ILD:ää 10 %:lla potilaista, joista vakavia muutamalla prosentilla (aste 3: 3 %, aste 4: 0,5 %). EV saavilla potilailla on myös havaittu hyperglykemiaa ja infuusioreaktiot ovat hieman yleisempiä kuin solunsalpaajahoidolla. (EPAR).

Tutkimuksessa EV yhdistelmähoidon keskimääräinen kesto oli yli kaksi kertaa pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (13,7 vs. 4,9 hoitosykliä), mikä saattaa vaikuttaa jonkin verran haittatapahtumien ilmaantuvuuteen.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa enfortumabi-vedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa (EV+P yhdistelmähoito) verrataan solunsalpaajahoitoon. Solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista 30 % sai lisäksi avelumabi-ylläpitohoitoa. Myyntiluvanhaltijan perusanalyysin mukaan EV+P yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) solunsalpaajahoitoon verrattuna on 127 000 euroa per QALY. Hakijan kustannusvaikuttavuusanalyysi on tarkemmin kuvattu Fimean arviointiraportissa (Grönholm ym. 2024)."

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa avelumabi-ylläpitohoidon kestoa ei ollut rajattu solunsalpaajahaaran PFS- tai OS-sovitteiden suhteen, ja vaikuttaa siltä, että vertailuhaarassa avelumabi-ylläpitohoitoa saavat potilaat voisivat saada avelumabia

senkin jälkeen, kun tauti on edennyt. Avelumabin valmisteyhteenvedon mukaan se on tarkoitettu potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa, ja joiden tauti ei ole edennyt. Fimean arviointiryhmän mukaan avelumabi-ylläpitohoidon kesto pitäisi siis rajata solunsalpaajahaaran PFS-sovitteeseen tai vähintään OS-sovitteeseen. Myyntiluvan haltijan mallin rakenteen takia Fimean arviointiryhmä ei pystynyt toteuttamaan haluttua perusanalyysiä, joten Fimean arviointiryhmä teki omia skenaarioita, joissa tutkittiin avelumabi-hoidon keston muuttamisen vaikutusta lopputulokseen.

Fimean skenaarioanalyysissä, jossa avelumabi-ylläpitohoito lopetetaan viiden vuoden jälkeen, vertailuhoidon kustannukset ovat yli 30 000 euroa halvemmat kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä ja EV+P hoidon ICER solunsalpaajahoitoon verrattuna on 148 000 euroa per QALY. Skenaarioanalyysissä, jossa avelumabi-hoidon kesto rajataan viiteen vuoteen ja hoidon keston mallinnuksessa käytetään Weibull-jakaumaa, vertailuhoidon kustannukset pienenevät noin 40 000 euroa. Tällöin ICER nousee 152 000 euroon per QALY.

Fimea toteutti oman budjettivaikutuslaskelman, jossa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset. Avelumabi-ylläpitohoitoa oletettiin annettavan 30 %:lle vertailuhoitoa saavista potilaista EV-302-tutkimuksen (EPAR) mukaisesti. Hoidon kestonä käytettiin EV+P yhdistelmähoitolle ja solunsalpaajahoidolle keskimääräistä hoitosyklien määrää EV-302-tutkimuksesta. Avelumabi-ylläpitohoidon keston oletettiin olevan 8,9 kuukautta JAVELIN Bladder 100 -tutkimuksen (Wikman ym. 2021) mukaisesti.

Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisesta EV+P yhdistelmähoitoa saavien potilaiden määrästä perustuu pääosin kahden kliinisen asiantuntijan näkemykseen ja Fimean aiempaan arviointiraporttiin (Wikman 2021) avelumabi-ylläpitohoidosta. Heidän arvionsa mukaan leikkaukseen soveltumatonta paikallisesti edennyttä tai metastaattista uroteelikarsinoomaa sairastavia uusia potilaita on vuosittain 160, joista 130 oletetaan olevan soveltuvia saamaan ensilinjassa EV yhdistelmähoitoa.

Fimea arvioi potilaskohtaisten lääke- ja annostelukustannusten olevan EV+P-yhdistelmähoidossa n. 188 000 euroa ja solunsalpaajahoidossa n. 27 000 euroa julkisilla listahinnoilla, kun lääkehoitojen keskimääräinen kesto on otettu huomioon. Laskelmassa on oletettu, että 30 % solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista saa avelumabi-ylläpitohoitoa.

Myyntiluvanhaltijan budjettivaikutuslaskelma ei ole julkinen. Fimea toteutti oman budjettivaikutuslaskelman myyntiluvan haltijan potilasmääräarvioon perustuen, mutta laskelmassa ei huomioitu markkinaosuuksia. Fimean analyysissä on huomioitu lääkekustannusten lisäksi annostelukustannukset. EV+P yhdistelmähoidon potilaskohtainen vuosittainen budjettivaikutus olisi noin 160 000 €. Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvion perusteella budjettivaikutus olisi tällöin noin 20,8 miljoonaa euroa vuodessa, jos kaikki 130 soveltuvat potilaat saisivat EV-yhdistelmähoitoa eivätkä solunsalpaajaa. Mikäli kaikki soveltuvat potilaat eivät siirtyisi saamaan EV-yhdistelmähoitoa vaan osa potilaista saisi edelleen solunsalpaajahoitoa, budjettivaikutus olisi pienempi.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Leikkaukseen soveltumattomaan tai etäpesäkkeiseen uroteelikarsinoomaan ei ole parantavaa hoitoa. Nykykäytännön mukaiseen hoitoon liittyy vaikeita ja vakavia haittavaikutuksia. Keskeistä on, että nyt arvioitava hoito kohdennetaan potilaille, joiden toimintakyky on hyvä ja jotka pystyvät todennäköisesti sietämään uuteen hoitoon liittyvät haitat niiden todentuessa. Potilaan kanssa hoidosta keskusteltaessa on tuotava esille EV+P yhdistelmähoitoon liittyvät haitat verrattuna nykykäytäntöön.

EV+P hoidon kesto on yli kaksi kertaa niin pitkä kuin sytostaattiyhdistelmän, jolloin sen toteutuminen edellyttää enemmän henkilöstöresursseja. Pidempään hoitoon voi liittyä myös muun hoidon ja omaishoidon tarpeen lisääntymistä/ kasvua.. Ilman merkittävää alennusta on riski, että käyttöönotto johtaa huomattaviin vaihtoehtoiskustannuksiin. On myös varmistettava, että hoidon toteutumisen vaatimat resurssit (pidempi hoidon kesto ja enemmän hoitoa edellyttäviä haittoja) eivät vie hoitohenkilökunnan resursseja muiden potilaiden hoidosta.

8 Johtopäätökset

Enfortumabi-vedotiini ja pembrolitsumabi (EV+P) yhdessä käytettynä on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma, ja jotka soveltuvat platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon.

EV+P yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta on tutkittu suosituksen käyttöaiheessa faasin III satunnaistetussa avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa. Vertailuhoitona käytettiin platinapohjaista solusarpaajahoitoa (sisplatiini/karboplatiini + gempitabiini). Tutkimukseen osallistuneiden yleistila oli hyvä (ECOG 0-1). Noin kolmannes vertailuryhmän potilaista sai ylläpitohoitona avelumabia. Tuloksia on saatavilla 17 kuukauden ajalta.

ITT-populaation PFS-mediaani oli EV+P yhdistelmähoidolla noin puoli vuotta pidempi kuin solusarpaajahoidolla (HR 0,45; 95 %:n LV 0,38–0,54. Yhdistelmähoitoa saaneiden OS-mediaani oli kaksi kertaa pidempi kuin solusarpaajahaarassa (HR 0,47; 95 %:n LV 0,38–0,58). Objektiivisen vasteen saavuttaneita oli EV+P ryhmässä 67,7 % ja solusarpaajaryhmässä 44,4 %. Vasteen keston (DOR) mediaania ei pystytty EV yhdistelmähoitoa saaneilla arvioimaan ja solusarpaajahoitoa saaneilla se oli 7 kuukautta. Palkon näkemyksen mukaan yhdistelmähoidon teho on kliinisesti merkittävä ja näyttö riittävä. Näyttö perustuu faasi III:n satunnaistettuun tutkimukseen, jossa vertailuhoitona käytettiin Suomessakin käytössä olevaa solusarpaajahoitoa.

Mediaaniaika kivun etenemiseen EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla (n = 374) oli noin 4 kuukautta pidempi kuin solusarpaajahoitoa saaneilla (n = 355) (HR 0,92; 95 %:n LV 0,72–1,17). Kivun etenemisessä ei ollut eroja vertailtavien ryhmien kesken ensimmäisen kuuden kuukauden aikana. Molemmissa hoitoryhmissä muutos kovimmassa kivussa tapahtui kuuden kuukauden jälkeen, mutta se oli samankaltainen.

Potilaiden kokemaa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EV-302-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-elämänlaatumittareilla. EV yhdistelmähoitoa saaneiden tai solusarpaajahoitoa saaneiden potilaiden EORTC QLQ-C30- ja EQ-5D-5L-mittausten pisteissä ei havaittu merkittäviä muutoksia tutkimuksen aikana.

Alaryhmäanalyysien tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiossa, ja niistä ei nouse erikseen alaryhmiä, joissa teho olisi parempi kuin jossain toisessa alaryhmässä.

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin lähes kaikilla EV+P yhdistelmähoitoa saaneista ja solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista. Solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla havaittiin hieman enemmän (79 % vs. 73 %) hoitoon liittyviä vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittatapahtumia (aste 3–5) kuin EV+P yhdistelmähoitoa saaneilla. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni EV+P yhdistelmähoidossa 19 tapausta (4 %) joista neljän arvioitiin liittyvän kyseisen haaran hoitoon (1 %). Tutkimuksessa EV yhdistelmähoidon keskimääräinen kesto oli yli kaksi kertaa pidempi kuin solunsalpaajahaarassa, mikä vaikuttaa jonkin verran haittatapahtumien ilmaantuvuuteen. EMA:n arviointiraportissa tunnistettiin korkea- ja vaikea-asteisista haittatapahtumista EV+P yhdistelmähoidon riski pneumoniitti/ILD:lle. Lisäksi yhdistelmähoitoa saaneilla ilmeni solunsalpaajahoitoon verrattuna enemmän haitta-asteen 1–5 perifeeristä sensorista neuropatiaa (52 % vs. 10 %), makulopapulaarista ihottumaa (33 % vs. 3,5 %), ripulia (37 % vs. 16 %) ja hyperglykemiaa (16 % vs. 2,5 %). Palkon näkemyksen mukaan EV+P yhdistelmähoidon turvallisuus on samaa luokkaa kuin solunsalpaajahoidolla ja immuno-onkologisilla hoidoilla, mutta erityisesti perifeerinen sensorinen neuropatia, ihoreaktioiden hallinta ja hyperglykemia edellyttävät tarkkaa seuranta ja hoitoa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella vaikuttaisi siltä, että vertailuhaarassa avelumabi-ylläpitohoitoa saavat potilaat voisivat saada avelumabia senkin jälkeen, kun tauti on edennyt. Fimean arviointiryhmä ei pidä tätä lähestymistapaa uskottavana. Fimean arviointiryhmän mukaan todellinen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde voisi olla noin 150 000 euroa per QALY listahinnoin. Koska mallinnus perustuu meneillään olevaan tutkimukseen, josta kerätään edelleen tietoa, mallinnuksen perusteella ei voida varmuudella tietää, miten paljon lopputuloksiin vaikuttaa se, että enfortumabi-vedotiinia ja PD-1-estäjää käytetään jo ensimmäisessä hoitolinjassa. Sen jälkeen hoitovaihtoehtoksi jää käytännössä vain solunsalpaaja, vinfluniini tai kliininen lääketutkimus. EV-302-tutkimuksessa noin 32 % EV-yhdistelmähaaran potilaista sai jatkohoitoa ja suurimmalla osalla jatkohoitona oli solunsalpaaja. Sen sijaan solunsalpaajaa ensimmäisessä linjassa saavilla potilailla on mahdollista saada myöhemmin PD-1/PD-L1-estäjää ja enfortumabi-vedotiinia monoterapiana.

Fimean arviointiryhmän mukaan epävarmuudet budjettivaikutuksessa ja kustannusvaikutusmallissa olivat osittain samoja. Myyntiluvan haltija arvioi, että EV-

yhdistelmähoitoon soveltuvia potilaita olisi 130 vuosittain. EV yhdistelmähoidon kustannukset ovat selvästi kalliimmat kuin solunsalpaajahoidon ja mahdollisen avelumabi-ylläpito-hoidon kustannukset. Fimean arvion mukaan potilaskohtainen lisäkustannus on noin 160 000 euroa, kun huomioidaan lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin sekä keskimääräinen hoidon kesto. Fimean arvioiman budjettivaikutuslaskelman mukaan budjettivaikutus olisi noin 20,8 miljoonaa euroa vuodessa, jos kaikki myyntiluvan haltijan arvioimat 130 soveltuvaa potilasta saisi EV-yhdistelmähoitoa eivätkä solunsalpaajaa. Mikäli kaikki soveltuvat potilaat eivät siirtyisi saamaan EV-yhdistelmähoitoa vaan osa potilaista saisi edelleen solunsalpaajahoidon, budjettivaikutus olisi pienempi.

EV+P yhdistelmähoito ei ole vielä ollut käytössä Suomessa, joten ei ole vielä tiedossa, mikä olisi sopivin jatkohoito tätä yhdistelmää saaneille potilaille. Täten ei voida muodostaa tarkkaa kustannusarviota potilaan kaikki mahdolliset hoitolinjat sisältävästä kokonaisuudesta.

9 Yhteenveto suosituksesta

Enfortumabi-vedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoito kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joiden yleistila on hyvä (ECOG-toimintakykyluokka 0-1). Palko edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan kliininen näyttö yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta on riittävä. Näyttö perustuu faasi III:n satunnaistettuun tutkimukseen, jossa vertailuhoitona käytettiin platinapohjaista solunsalpaajahoidon. Palkon näkemyksen mukaan enfortumabi-vedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidon turvallisuus on samaa luokkaa kuin solunsalpaajahoidolla ja immuno-onkologisilla hoidoilla yleensä. Yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuuden ja budjettivaikutuksen arviointiin liittyy epävarmuutta.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, STM
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arvointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arvointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Asiantuntijat:

- Arvointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Joulukuu 2024 Fimean arvointiraportin julkaisu
- 17.3.2025 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

14 Lähteet

Boström P. (2023) Virtsarakon syövän oireet ja diagnostiikka. Teoksessa: Syöpäsairaudet. Kustannus Oy Duodecim.

Grönholm E, Kokko M ja Hyvärinen A (2024): Enfortumabi-vedotiini yhdessä pembrolitsumabin kanssa uroteelikarsinooman ensilinjan hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17/2024.

Gupta S, Loriot Y, Van Der Heijden MS, ym. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) versus platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Journal of Clinical Oncology. 1 6 2024;42(16_suppl):4502–4502. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4502

Makkonen T, Jalkanen K, Mattila K, ym. Levinneen uroteelisyövän lääkehoito. Hoitosuosituksset ja ohjeet. Kustannus Oy Duodecim. 2024.

Padcev. Enfortumab-vedotin. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 24.9.2024. 2024.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Palveluvalikoimaneuvosto. Suositus enfortumabi-vedotiinista edenneen uroteelikarsinooman hoidossa. 2022.

Powles T, Bellmunt J, Comperat E, ym. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Annals of Oncology. 6 2024;35(6):485–90. DOI:10.1016/j.annonc.2024.03.001

Powles T, Valderrama BP, Gupta S, ym. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. New England Journal of Medicine. 7 3 2024;390(10):875–88. DOI:10.1056/NEJMoa2312117

Suomen syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>

Wikman E, Ruotsalainen J. Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2022.

Wikman E, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona. Fimea kehittää, arvioi ja informoi. 2021; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-20-3>

Witjes J, Bruins H, Carrión A, ym. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2023.