

**Pembrolitsumabi  
yhdessä  
solunsalpaajahoidon  
kanssaruohtorvisyövän  
tai ruokatorvi-  
mahalaukkurajan  
adenokarsinooman  
ensilinjan hoidossa**

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
14/2021

# Pembrolitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2021

Julkaisuajankohta marraskuu/2021  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2021

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

Jakelutiedot  
www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut  
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-29-6  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkajulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Essi Wikman

Proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### Vivi Mauno

MSc, korkeakouluharjoittelija  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

## Kliiniset asiantuntijat

### Maija Tarkkanen

LT, dos., ylilääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,  
Toimitussihteeri, Lääketieteellinen  
Aikakauskirja Duodecim  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### Olli Tenhunen

LT, dos., ylilääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Osastonylilääkäri, OYS, syöpätautien ja hematologian vastuualue  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

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

# Sisällysluettelo

<b>Tiivistelmä</b> .....	<b>5</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Lyhenteet</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Arvioitava hoito ja terveysongelma</b> .....	<b>11</b>
2.1. Ruokatorvisyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma .....	11
2.2. Hoitovaihtoehdot ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa .....	11
2.3. Pembrolitsumabi .....	12
2.4. Muiden maiden suositukset ja menossa olevat HTA-arvioinnit .....	13
<b>3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>14</b>
3.1. Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	14
3.1.1. Potilaat.....	15
3.1.2. Interventio ja vertailuhoito .....	15
3.1.3. Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot .....	15
3.1.4. Lopputulosmuuttujat.....	16
3.2. Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	16
3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS).....	17
3.2.2. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	19
3.2.3. Vasteosuus ja vasteen kesto .....	20
3.2.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	20
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	21
3.4. Epäsuora vertailu .....	21
3.5. Turvallisuus.....	21
3.5.1. Hoidon keskeyttämiseen ja lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat.....	23
3.5.2. Vakavat haittatapahtumat .....	24
3.5.3. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	24
3.6. Meneillään olevat tutkimukset .....	24
3.7. Pohdinta.....	24
<b>4. Kustannusvaikuttavuus</b> .....	<b>27</b>
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät .....	27
4.1.1. Mallin rakenne .....	28
4.1.2. Terveysvaikutukset .....	29
4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat .....	31
4.1.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	32
4.1.5. Hoidon kesto.....	33
4.1.6. Resurssien käyttö ja kustannukset.....	33
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	35
4.2.1. Perusanalyysin tulokset .....	35
4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit .....	36
4.3. Fimean skenaarioanalyysit.....	37

- 4.4. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista  
38

<b>5. Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>41</b>
5.1. Potilasmääräarvio .....	41
5.1.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä .....	41
5.1.2. Fimean arvio potilasmäärästä .....	41
5.2. Hoidon kesto .....	42
5.3. Potilaskohtaiset kustannukset .....	42
5.3.1. Nykyhoidon kustannukset .....	43
5.3.2. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannukset .....	43
5.4. Fimean arvio budjettivaikutuksesta .....	44
5.5. Pohdinta .....	45
<b>6. Johtopäätökset .....</b>	<b>46</b>
<b>Lähteet .....</b>	<b>48</b>
<b>Liitteet .....</b>	<b>50</b>

# Tiivistelmä

**Wikman E, Mauno V, Kotajärvi J. Pembrolitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 14/2021. 78 s. ISBN 978-952-7299-29-6.**

**Avainsanat:** pembrolitsumabi, 5-fluorourasiili, sisplatiini, ruokatorvisyöpä, ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma

Pembrolitsumabi yhdessä platinaa ja fluoropyrimidiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan HER-2-negatiivisen adenokarsinooman ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on  $\geq 10$ . Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin yhdessä faasin III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa KEYNOTE-590, jossa pembrolitsumabin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa on verrattu lumeen, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon.

KEYNOTE-590-tutkimuksessa havaittiin pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolla olevan suotuisa vaikutus kokonaiselossaoloaikaan ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä potilailla, joiden kasvaimet olivat PD-L1-positiivisia (CPS  $\geq 10$ ). Pembrolitsumabi-haarassa OS-mediaaniaika oli 4,1 kuukautta pidempi (HR: 0,62) ja PFS-mediaaniaika 1,8 kuukautta pidempi (HR: 0,60) verrattuna lumehaaraan tässä potilasryhmässä.

KEYNOTE-590-tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin pembrolitsumabi-monoterapian tai 5-FU- ja sisplatiinihoitojen turvallisuusprofiileihin nähden. Minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin KEYNOTE-590-tutkimuksessa pembrolitsumabi- ja lumehaarassa lähes yhtä paljon. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan tässä potilasjoukossa yhdistelmähoidon aikana havaitut haittatapahtumat ja hoitoon liittyvät haittatapahtumat ovat yleisiä.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella pembrolitsumabin, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 77 000 €/QALY 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon verrattuna. Vastaavasti ICER on noin 83 000 €/QALY, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan muiden kemoterapiat-vertailuhoitojen yhdistelmiin. Fimean arviointiryhmä ei pitänyt kemoterapiat-vertailuhoitoon tehtyä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta täysin luotettavana, sillä se perustui ainoastaan myyntiluvan haltijan kliinisten asiantuntijoiden näkemyksestä muodostettuun oletukseen samankaltaisesta tehosta ilman epäsuoraa vertailua. Myös tulokseen 5-FU:n ja sisplatiinin verrattaessa liittyy epävarmuutta, josta suurin osa liittyy elossaoloajan mallinnukseen sekä utiliteettimenetelmän valintaan. Myyntiluvan haltija ja Fimea toteuttivat erilaisia skenaarioanalyyskejä, joista havaittiin, että myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulos on lähes kaikista skenaarioista matalin. Fimean arviointiryhmän mukaan tätä perusanalyysin tulosta voidaan pitää kustannusvaikuttavuuden alarajana listahinnoin laskettuna.

Myyntiluvan haltijan mukaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoon soveltuvia potilaita voisi Suomessa olla vuosittain 44. Fimean arviointiryhmän mukaan arvio on oikeaa suuruusluokkaa. Budjettivaikutusten arviointi perustuu Fimean laskelmiin. Potilaskohtaiset kustannukset pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle ovat noin 90 000 euroa. Fimean arvion mukaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutus on listahinnoin noin 3,6 miljoonan euroa, kun hoidettavia potilaita on 44.

# Resumé

**Wikman E, Mauno V, Kotajärvi J. Pembrolizumab i kombination med cytostatikabehandling i första linjens behandling av matstrupscancer eller adenocarcinom i övergången mellan matstrupen och magsäcken. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 14/2021. 78 s. ISBN 978-952-7299-29-6.**

**Nyckelord:** pembrolizumab, 5-fluorouracil, cisplatin, matstrupscancer, adenocarcinom i övergången mellan matstrupen och magsäcken

Pembrolizumab i kombination med cytostatikabehandling som innehåller platina och fluoropyrimidin är avsedd för första linjens behandling av lokalt framskriden matstrupscancer som inte kan opereras eller matstrupscancer som har metastaserat, eller för första linjens behandling av HER-2-negativ adenocarcinom i övergången mellan matstrupen och magsäcken hos vuxna med CPS-poäng  $\geq 10$  för uttryck av tumörens PD-L1-ligand. Effekten av kombinationsbehandling med pembrolizumab i den här indikationen har huvudsakligen undersökts i en randomiserad, dubbelblind fas III-studie, KEYNOTE-590, i vilken kombinationsbehandling med pembrolizumab, 5-fluorouracil (5-FU) och cisplatin jämfördes med kombinationsbehandling med placebo, 5-FU och cisplatin.

I studien KEYNOTE-590 visades kombinationsbehandling med pembrolizumab ha en gynnsam effekt på den totala överlevnaden och på den progressionsfria överlevnaden hos PD-L1-positiva patienter (CPS  $\geq 10$ ). I pembrolizumab-grenen var OS-mediantiden 4,1 månader längre (HR: 0,62) och PFS-mediantiden 1,8 månader längre (HR: 0,60) än placebogrenen i den här patientgruppen.

Med avseende på de tidigare kända säkerhetsprofilerna hos pembrolizumab-monoterapi eller behandlingar med 5-FU och cisplatin gav studien KEYNOTE-590 inget nytt anmärkningsvärt att beakta för framtiden. Nästan lika mycket allvarliga oönskade händelser och oönskade händelser av varierande grad iaktogs för pembrolizumab- och placebogrenen i studien KEYNOTE-590. Enligt Fimeas kliniska experter är det vanligt med oönskade händelser under en kombinationsbehandling och i samband med behandling i den här patientgruppen.

På basis av den kostnadseffektivitetsanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjorde är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för kombinationsbehandling med pembrolizumab, 5-FU och cisplatin ca 77 000 €/QALY i jämförelse med kombinationsbehandling med 5-FU och cisplatin. På motsvarande sätt är ICER ca 83 000 €/QALY när kombinationsbehandling med pembrolizumab jämförs med andra kombinationer av kemoterapi-referensbehandlingar. Fimeas utvärderingsgrupp ansåg att resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen av kemoterapi-referensbehandlingarna inte var helt tillförlitligt, för det baserade sig enbart på det antagande om likartad effekt som försäljningstillståndsinnehavaren format utifrån de kliniska experternas syn utan indirekt jämförelse. Resultatet av jämförelsen med 5-FU och cisplatin är också förknippat med osäkerhet, av vilken en stor del gäller modelleringen av överlevnad och valet av utilitetsmetod. Innehavaren av försäljningstillstånd och Fimea utförde olika slags scenarieanalyser, som visade att resultatet av den basanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjorde är det lägsta av nästan alla scenarier. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp kan det här resultatet av basanalysen anses vara en undre gräns för kostnadseffektiviteten räknat i listpriser.

Innehavaren av försäljningstillstånd bedömer att antalet patienter lämpliga för kombinationsbehandling med pembrolizumab i Finland kan vara 44 per år. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är bedömningen av rätt storleksordning. Bedömningen av budgeteffekten baserar sig på Fimeas uträkningar. De patientvisa kostnaderna för kombinationsbehandling med pembrolizumab är ca 90 000 euro. Enligt Fimeas bedömning är budgeteffekten för kombinationsbehandling med pembrolizumab med listpris ca 3,6 miljoner euro när antalet behandlade patienter är 44.

# Abstract

**Wikman E, Mauno V, Kotajärvi J. Pembrolizumab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of oesophageal carcinoma or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 14/2021. 78 p. ISBN 978-952-7299-29-6.**

**Keywords:** pembrolizumab, 5-fluorouracil, cisplatin, oesophageal carcinoma, gastroesophageal junction adenocarcinoma

Pembrolizumab, in combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS  $\geq$  10. The effects of pembrolizumab combination therapy in this indication have mainly been studied in one phase III randomised, double-blind study, KEYNOTE-590, in which the pembrolizumab, 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin combination therapy was compared with the placebo, 5-FU and cisplatin combination therapy.

In the KEYNOTE-590 study, the pembrolizumab combination therapy was found to have a beneficial effect on the overall survival and progression-free survival in PD-L1 positive patients (CPS  $\geq$  10). In the pembrolizumab arm, the median OS was 4.1 months longer (HR: 0.62) and the median PFS 1.8 months longer (HR: 0.60) compared to the placebo arm in this patient group.

The KEYNOTE-590 study did not raise any significant new safety-related concerns compared to the previously known safety profiles of pembrolizumab monotherapy or 5-FU and cisplatin therapies. In the KEYNOTE-590 study, nearly as many adverse events of any grade and serious adverse events were observed in the pembrolizumab and in the placebo arm. According to Fimea's clinical experts, adverse events and treatment-related adverse events observed in this patient population during combination therapy are common.

Based on the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the pembrolizumab, 5-FU and cisplatin combination therapy is approximately €77,000/QALY compared to the 5-FU and cisplatin combination therapy. Correspondingly, the ICER is approximately €83,000/QALY, when the pembrolizumab combination therapy is compared with other combinations of chemotherapy comparator therapies. Fimea's assessment team did not find the result of the cost-effectiveness analysis with regard to the chemotherapy comparator therapy completely reliable, as it was only based on the presumption of similar efficacy formed from the opinion of the marketing authorisation holder's clinical experts without any indirect comparison. The result also involves a certain degree of uncertainty when compared to 5-FU and cisplatin, the most of which is related to the modelling of the overall survival and the choice of the utility method. The marketing authorisation holder and Fimea performed various scenario analyses where it was noted that the result of the marketing authorisation holder's base case analysis was the lowest of almost all the scenarios. According to Fimea's assessment team, this result of the base case analysis can be considered as the lower limit of cost-effectiveness at list prices.

According to the marketing authorisation holder, there could be around 44 patients per year in Finland who are eligible for the pembrolizumab combination therapy. According to Fimea's assessment team, the estimate is of the correct order of magnitude. The budget impact assessment is based on Fimea's calculations. The costs per patient of the pembrolizumab combination therapy are around €90,000. In Fimea's estimate, the budget impact of the pembrolizumab combination therapy is around €3.6 million at list prices when the number of patients treated is 44.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.



# Lyhenteet

5-FU	5-fluorourasiili
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CPS	PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus (Combined positive score)
DCF	Dosetakselin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoito
DOR	Vasteen kesto
ECF	Epirubisiinin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoito
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Euroopan lääkevirasto
ECX	Epirubisiinin, sisplatiinin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito
EOX	Epirubisiinin, oksaliplatiinin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito
ESCC	Ruokatorven levyepiteelikarsinooma
FLOT	5-fluorourasiilin, leukovoriinin, oksaliplatiinin ja dosetakselin yhdistelmähoito
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (Intention to Treat Population)
KM	Kaplan-Meier
LV	Luottamusväli
ORR	Objektiivinen vasteosuus
OS	Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival)
PD-L1	Kasvainsolun pinnalla oleva ligandi (Programmed death ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (Progression-Free Survival)
RDI	Suhteellinen annosintensiteetti (relative dose intensity)
SAE	Vakava haittatapahtuma (Serious Adverse Event)
QALY	Terveyteen liittyvä elämänlaatu (Quality Adjusted Life Year)

# 1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää pembrolitsumabin sekä platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen ruokatorvisyövän tai HER-2 negatiivisen ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joiden kasvainsolut ilmentävät PD-L1-ligandia. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Aikuispotilaat, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä ja leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorvisyöpää tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa ja joiden kasvainsolut ilmentävät PD-L1-ligandia
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Pembrolitsumabi yhdessä platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan kanssa
<b>Vertailuhoito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan yhdistelmä</li><li>• Fluorourasiilin, leukovoriinin, oksaliplatiinin ja dosetakselin yhdistelmä (FLOT)</li><li>• Epirubisiinin, platinapohjaisen solunsalpaajan ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan yhdistelmä (EOX, ECF, ECX)</li></ul>
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Aika taudin etenemiseen (TTP) Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteosuus (response rate) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Vasteen kesto Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

## 2. Arvioitava hoito ja terveystilanne

### 2.1. Ruokatorvisyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma

Ruokatorvisyöpä jaotellaan histologisesti kahteen alatyypin: levyepiteelikarsinomaan (SCC, squamous cell carcinoma) ja adenokarsinomaan (AC, adenocarcinoma) (1,2). Maailmanlaajuisesti levyepiteelikarsinoma on yleisempi vaikkakin adenokarsinoma on yleistynyt viime vuosikymmeninä erityisesti Euroopassa, Pohjois-Amerikassa ja Australiassa. Levyepiteelikarsinoma on liitetty usein tupakointiin, kun puolestaan ylipaino on yleisempää adenokarsinomia sairastavilla potilailla.

Syövän toteamisen yhteydessä selvitetään sen levinneisyys, mikä on tärkeää hoitomenetelmien valinnan kannalta. Levinneisyyttä määritetään TNM8-luokituksen<sup>1</sup> mukaan (3–5). Ruokatorvi-mahalaukkurajan karsinomat luokitellaan lisäksi Siewert-asteikolla primäärikasvaimen paikan mukaan<sup>2</sup> (6). Suomessa ne luokitellaan mahasyöpien tai distaalisen ruokatorvisyövän (C15.5) alle ICD-10-koodiston mukaisesti (7). Ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpiä hoidetaan Suomessa mahalaukkusyövän periaatteiden mukaisesti.

Vuonna 2019 uusia ruokatorvisyöpätapauksia<sup>3</sup> todettiin 368 (miehillä 259, naisilla 109) (8). Samana vuonna ruokatorvisyöpään liittyviä kuolemia raportoitiin 274. Vuosina 2017–2019 yhden vuoden elossaolo-osuus oli 41 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 17 %. Ilmaantuvuus (per 100 000) on suurinta 70-79-vuotiailla. Ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpätapauksien todellista määrää Suomessa ei tiedetä, sillä ne saatetaan kirjata ICD-10-koodistossa mahasyövän (C16.0) tai distaalisen ruokatorvisyövän (C15.5) alle.

### 2.2. Hoitovaihtoehdot ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoman hoidossa

Toistaiseksi Suomessa ei ole julkaistu kansallista hoitosuositusta ruokatorvisyövän hoidossa. Eurooppalaisen onkologiyhdistyksen (ESMO) hoitosuositukset maha- ja ruokatorvisyövästä on päivitetty viimeksi vuonna 2016 (9).

Vuonna 2021 päivitettyyn yhdysvaltalaiseen NCCN:n suositukseen on lisätty ensisijaisena hoitosuosituksena pembrolitsumabin, fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen solunsalpaajan yhdistelmähoito potilaille, joilla CPS-pistemäärä eli PD-L1-positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus on  $\geq 10$  (10). Suosituksessa mainitaan, että oksaliplatiinia suositellaan käytettäväksi sispaltiinin sijaan pienemmän toksisuuden vuoksi. Muita hoitovaihtoehtoja suosituksessa ovat **taulukossa 1** esitetyt yhdistelmähoidot.

---

<sup>1</sup> TX: primäärikasvainta ei voida määrittää; T0: ei merkkejä primäärituumorista; Tis: Carcinoma in situ; T1: kasvain infiltroi lamina propriaan (T1a) tai submukoosaan (T1b); T2: kasvain infiltroi muscularis propriaan; T3: kasvain infiltroi adventitiaan; T4: kasvain infiltroi viereisiin rakenteisiin; NX: alueaallisten imusolmukkeiden tilaa ei voida määrittää; N0: ei alueellisia imusolmukemetastaaseja; N1-N3: alueellisia imusolmukemetastaaseja; MX: etäpesäkkeiden olemassaoloa ei voida määrittää; M0: ei etäpesäkkeitä; M1: etäpesäkkeitä todettavissa

<sup>2</sup> Luokan I kasvaimen keskus sijaitsee 1-5 cm ruokatorvi-mahalaukkurajan yläpuolella. Kasvaimet, joiden keskusta on 1 cm rajan yläpuolella tai 2 cm sen alapuolella ovat luokan II kasvaimia. Luokan III kasvaimet sijaitsevat 2-5 cm rajan alapuolella.

<sup>3</sup> ICD10: Ruokatorvisyöpä (C15)

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat **taulukossa 1** esitetyt yhdistelmähoidot Fimean kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen perustuen:

- Platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan yhdistelmä
- Fluorourasiilin, leukovoriinin, oksaliplatiinin ja dosetakselin yhdistelmä (FLOT)
- Epirubisiinin, platinapohjaisen solunsalpaajan ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajan yhdistelmä (ECF, ECX, EOX)

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan yllä mainituista vaihtoehtoista platina<sup>4</sup>- ja fluoropyrimidiinipohjaisen<sup>5</sup> solunsalpaajan yhdistelmä on tällä hetkellä ensisijainen hoitovaihtoehto Suomessa. Vaikka kolmen solunsalpaajan yhdistelmä voi tuottaa enemmän vasteita, riski haittoihin lisääntyy merkittävästi eikä kolmen solunsalpaajan yhdistelmän ole osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloaikaa kahden solunsalpaajan yhdistelmään verrattuna. Ruokatorvisyövässä edenneen taudin hoito nojaa kahden lääkkeen yhdistelmään. Ruokatorvi-mahalaukkurajan syövässä hyvin harva potilas soveltuu kolmen tai neljän solunsalpaajan yhdistelmään iän, perussairauksien ja/tai suorituskyvyn pohjalta. Neljän lääkkeen yhdistelmä FLOT soveltuu vain erittäin hyväkuntoisille potilaille.

Fluoropyrimidiinipohjaisista solunsalpaajista vaihtoehtoina on 5-FU tai kapesitabiini. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan kapesitabiinin käyttöä puoltaisi se, että sitä annetaan suun kautta (p.o.). Etenkin ruokatorvisyöpään, mutta usein myös ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpään liittyy kuitenkin nielemisvaikeutta. Tästä syystä fluoropyrimidiinipohjaiseksi lääkeaineeksi valitaan useimmiten 5-FU. Platinapohjaisista solunsalpaajista oksaliplatiinia käytetään ensisijaisesti sisplatiinin sijaan.

### 2.3. Pembrolitsumabi

Pembrolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoriin (programmed death-1). Pembrolitsumabi tehostaa T-soluvastetta estämällä PD-1-reseptoria sitoutumasta PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin, joita ilmenee antigeeneinä esittelevissä soluissa ja saattaa ilmentyä kasvaimissa tai muissa soluissa kasvaimen ympäristössä. (11)

Pembrolitsumabi yhdessä platinaa ja fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan eli gastroesofageaalisen junktion HER-2-negatiivisen adenokarsinoman ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on  $\geq 10$ . Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt myyntiluvan pembrolitsumabille tähän käyttöaiheeseen heinäkuussa 2021. Pembrolitsumabilla on lisäksi käyttöaihe seuraavien syöpien hoidossa monoterapiana tai yhdistelmähoitoina (11):

- Melanoona
- Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä
- Klassinen Hodgkinin lymfooma
- Uroteelikarsinoma
- Pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoma
- Munuaissolukarsinoma
- Kolorektaalisyöpä

---

<sup>4</sup> Platinapohjaiset solunsalpaajat: sisplatiini ja oksaliplatiini.

<sup>5</sup> Fluoropyrimidiinipohjaiset solunsalpaajat: fluorourasiili ja kapesitabiini.

- Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu pembrolitsumabi-annos on laskimoinfuusiona 200 mg kolmen viikon välein tai 400 mg kuuden viikon välein (11). Myyntiluvan mukaisesti pembrolitsumabiin voidaan yhdistää mikä tahansa platinapohjainen ja fluoropyrimidiinipohjainen solunsalpaaja. Pembrolitsumabi-hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Platinapohjaista solunsalpaajaa käytetään usein ainoastaan rajattu aika, esimerkiksi sisplatiinia useimmiten enintään kuusi sykliä sen haittavaikutuksista johtuen (12).

#### **2.4. Muiden maiden suositukset ja menossa olevat HTA-arvioinnit**

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Englannissa ja Walesissa, Irlannissa, Kanadassa, Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa on aloitettu tai jo julkaistu arviointi tai suositus pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmähoidosta paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan eli gastroesophageaalisen junnktion HER-2-negatiivisen adenokarsinooman ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on  $\geq 10$ . Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa.

# 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 3.1. Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

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

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääasiassa KEYNOTE-590-tutkimukseen (13). KEYNOTE-590-tutkimus on faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa pembrolitsumabin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja sisplatiinin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin lumeen, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähöitoon. Yhteenveto KEYNOTE-590-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Yhteenveto KEYNOTE-590-tutkimuksesta (13).

	KEYNOTE-590
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03189719, EudraCT: 2017-000958-19
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on paikallisesti edennyt ja leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut ruokatorvisyöpä tai Siewert tyyppin 1 ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma
Interventio	Pembrolitsumabi yhdessä 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin kanssa
Vertailuhoidot	Lume yhdessä 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin kanssa
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kokonaiselossaoloaika (OS)</li><li>• Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</li></ul>
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none"><li>• Objektiivinen vasteosuus (ORR)</li><li>• Vasteen kesto (DOR)</li><li>• Turvallisuus</li><li>• Siedettävyyys</li><li>• Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL)</li></ul>
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Välialalyysi (data cut-off 2.7.2020) (13): <ul style="list-style-type: none"><li>• Pembrolitsumabi + solunsalpaajahoito (n = 373): 12,6 kuukautta (0,1–33,6)</li><li>• Lume + solunsalpaajahoito (n = 376): 9,8 kuukautta (0,1–33,6)</li></ul>

KEYNOTE-590-tutkimuksessa 749 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan pembrolitsumabia, 5-fluorourasiilia ja sisplatiinia tai lumetta, 5-fluorourasiilia ja sisplatiinia enintään 35 syklin ajan (14). Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen (Asia vs. muu maailma), taudin histologian (levyepiteelikarsinooma vs. adenokarsinooma) sekä

ECOG-suorituskykyluokan mukaan (0 vs. 1). Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu **liitteessä 2**. Tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmäärästä on esitetty **liitteessä 3**.

### 3.1.1. Potilaat

KEYNOTE-590-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta. Miehiä oli selvästi enemmän kuin naisia (83 % vs. 17 %). Aasialaisia potilaita oli 53 % ja eurooppalaisia ainoastaan 15 %. Potilaista 27 % sairasti adenokarsinoomaa ja 73 % levyepiteelikarsinoomaa. Ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavista potilaista tutkimukseen otettiin mukaan ainoastaan Siewert luokan 1 adenokarsinoomaa sairastavat. Tauti oli etäpesäkkeinen 91 %:lla potilaista. Leikkaukseen soveltumatonta ja paikallisesti edennyttä tautia sairasti 9 % potilaista. (13)

Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet tutkimuksen lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 4**. Tutkimuksessa oli mukana 383 (51 %) tämän arvioinnin indikaation mukaista potilasta eli potilaita, joiden kasvaimien PD-L1-ligandin ilmentymisen CPS-pistemäärä on  $\geq 10$ . PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq 10$ ) potilaiden ominaispiirteitä tutkimuksen lähtötilanteessa on kirjattu suppeasti valmisteyhteenvetoon (11). PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq 10$ ) mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 28–89) ja potilaista 82 % oli miehiä. ECOG-toimintakykyluokka oli 43 %:lla potilaista 0 ja 57 %:lla potilaista 1. Kasvaimen histologia oli levyepiteelikarsinooma 75 %:lla potilaista ja adenokarsinooma 25 %:lla.

### 3.1.2. Interventio ja vertailuhoito

Kaikki potilaat saivat joko pembrolitsumabia 200 mg tai lumetta jokaisen hoitosyklin<sup>6</sup> ensimmäisenä päivänä. Molemmissa hoitohaaroissa kaikki potilaat saivat sisplatiinia 80 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona hoitosyklin ensimmäisenä päivänä enintään kuuden syklin ajan. Samoin kaikki potilaat saivat 5-fluorourasiilia 800 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona hoitosyklin päivinä 1–5 tai paikallisten 5-fluorourasiilin annosteluohjeen ja hoitokäytäntöjen mukaisesti. (13)

Hoitoa jatkettiin enintään 35 hoitosykliä tai kunnes tauti eteni, ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevia haittatapahtumia, potilas sairastui, potilaan tai lääkärin päätöksestä vetäytyttiin tutkimuksesta, potilas saavutti täydellisen vasteen tai hoito jouduttiin keskeyttämään hallinnollisista syistä. (14)

### 3.1.3. Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Hoidon keston mediaani kaikilla KEYNOTE-590-tutkimuksen pembrolitsumabi-haaran potilailla, jotka saivat vähintään yhden annoksen joko pembrolitsumabia tai kumpaa tahansa solunsalpaajaa (n = 370) oli 5,7 kuukautta (vaihteluväli 0–26 kuukautta) (13). Hoidon keston mediaani lumehaarassa potilailla, jotka saivat vähintään yhden annoksen kumpaa tahansa solunsalpaajaa (n = 370), oli 5,1 kuukautta (vaihteluväli 0,1–27 kuukautta). Vastaavasti keskimääräinen hoidon kesto oli 7,7 kuukautta pembrolitsumabi-haarassa ja 5,8 kuukautta lumehaarassa. Hoidon keston keskimääräistä tai mediaaniaikaa myyntiluvan käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa eli PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq 10$ ) potilailla ei ole julkaistu.

Väliallyysissä (data cut-off 2.7.2020) kaikista potilaista hoitoa jatkoi edelleen 27 potilasta (7 %) pembrolitsumabi-haarassa ja 10 potilasta (3 %) lumehaarassa (14). Seuraavaa syöpälääkettä, yleisimmin kemoterapiaa, sai pembrolitsumabi-haarassa 44 % potilaista ja

---

<sup>6</sup> Yksi hoitosykli on 3 viikkoa (21 päivää).

lumehaarassa 48 % potilaista (13,14). Molemmissa haaroissa paklitakselia annettiin jatkohoitona eniten (14). Immuno-onkologista<sup>7</sup> lääkettä sai jatkohoitona 22 potilasta (6 %) pembrolitsumabi-haarassa ja 35 (9 %) potilasta lumehaarassa. Jatkohoitojen tarkkoja tietoja ei tietävästi ole julkaistu PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla.

#### 3.1.4. Lopputulosmuuttajat

Ensisijaiset lopputulosmuuttajat KEYNOTE-590-tutkimuksessa olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). OS-tuloksia analysoitiin erikseen koko tutkimuspopulaatiossa, PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10), ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa (ESCC) sekä PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) ESCC:ää sairastavilla potilailla. PFS-tuloksia analysoitiin koko tutkimuspopulaatiossa, PD-L1-positiivisilla sekä ESCC:ää sairastavilla potilailla.

Toissijaisia tulosmuuttajia olivat objektiivinen vasteosuus (ORR) määriteltynä RECIST 1.1<sup>8</sup> mukaisesti sekä vasteen kesto (DOR), turvallisuus, siedettävyys ja terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL). Kaikkien tulosmuuttajien määritelmät on avattu tarkemmin **liitteessä 5**.

### 3.2. Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä kappaleessa esitetään kaikkien KEYNOTE-590-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden (n = 749) tuloksia sekä arvioinnin kohteena olevan käyttöaiheen mukaisen eli PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq$  10) potilaiden (n = 383) tuloksia välialalyysistä (data cut-off 2.7.2020). OS-tulokset olivat kypsiä, joten välialalyysin OS-tulokset ovat myyntiluvan haltijan mukaan lopullisia tuloksia, eikä tällä hetkellä ole tiedossa lisäanalyysijä. Yhteenveto välialalyysin keskeisistä tuloksista on esitetty **taulukossa 3**.

---

<sup>7</sup> Sisältää: PD-1 ja PD-L1 inhibiittorit, anti-LAG-3, anti-4-1BB ja anti-CTLA-4.

<sup>8</sup> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.



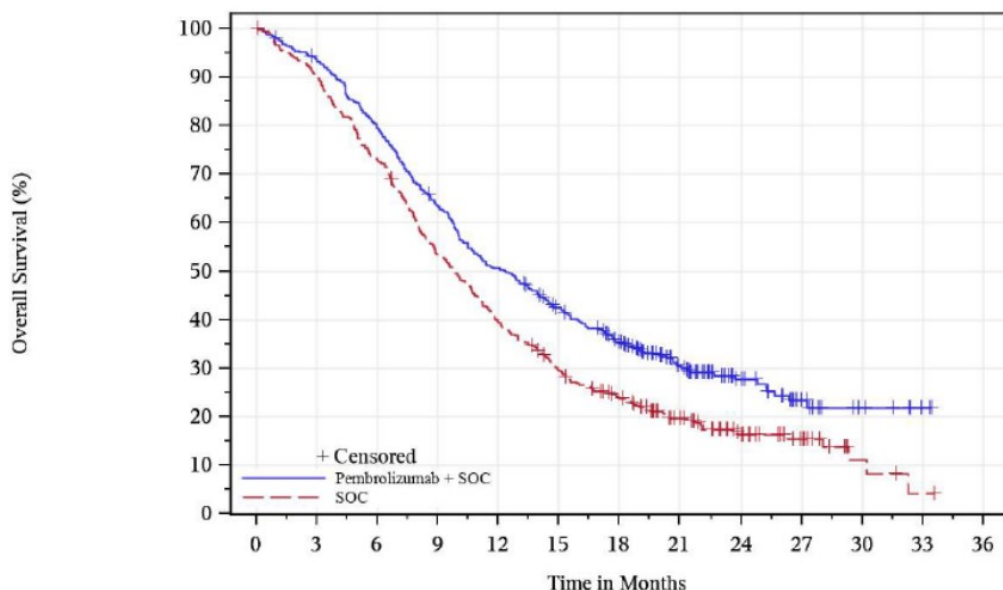
**Taulukko 3.** Yhteenveto keskeisistä KEYNOTE-590-tutkimuksen tuloksista koko populaatiossa sekä PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla (data cut-off 2.7.2020) (13).

Kaikki potilaat	Koko tutkimuspopulaatio (n = 749)		PD-L1-positiiviset (CPS $\geq$ 10) (n = 383)	
	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini (n = 373)	Lume + 5-FU + sisplatiini (n = 376)	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini (n = 186)	Lume + 5-FU + sisplatiini (n = 197)
<b>Elossaoloaika (OS)</b>				
Kuolleiden määrä, n (%)	262 (70)	309 (82)	124 (67)	165 (84)
OS-mediaani, kuukautta	12,4 (10,5–14,0)	9,8 (8,8–10,8)	13,5 (11,1–15,6)	9,4 (8,0–10,7)
Hasardisuhde, HR (95 %:n LV)	0,73 (0,62–0,86)		0,62 (0,49–0,78)	
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) BICR:n arvioimana</b>				
PFS-tapahtumia, n (%)	256 (69)	291 (77)	145 (78)	186 (94)
PFS-mediaani, kuukautta (95 % LV)	6,5 (6,2–8,0)	6,0 (5,7–6,2)	7,8 (6,2–9,5)	6,0 (5,1–6,2)
HR (95 %:n LV)	0,67 (0,56–0,79)		0,60 (0,48–0,75)	
<b>Objektiivinen vasteosuus (ORR) BICR:n arvioimana</b>				
Objektiivinen hoitovaste				
• täydellinen vaste CR, n (%)	49 (13)	25 (7)	30 (16)	11 (6)
• osittainen vaste PR, n (%)	113 (30)	84 (22)	57 (31)	46 (23)
Stabiili tauti, n (%)	126 (34)	183 (49)	57 (31)	98 (50)
Progressiivinen tauti, n (%)	46 (12)	45 (12)	24 (13)	23 (12)

**BICR:** sokkoutettu itsenäinen arviointikomitea.

### 3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)

Koko tutkimuspopulaation välianalyysissä (data cut-off 2.7.2020) pembrolitsumabi-haarassa kokonaiselossaoloajan mediaaniaika oli 2,6 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR: 0,73; 95 % LV: 0,62–0,86) (**kuvio 1**).

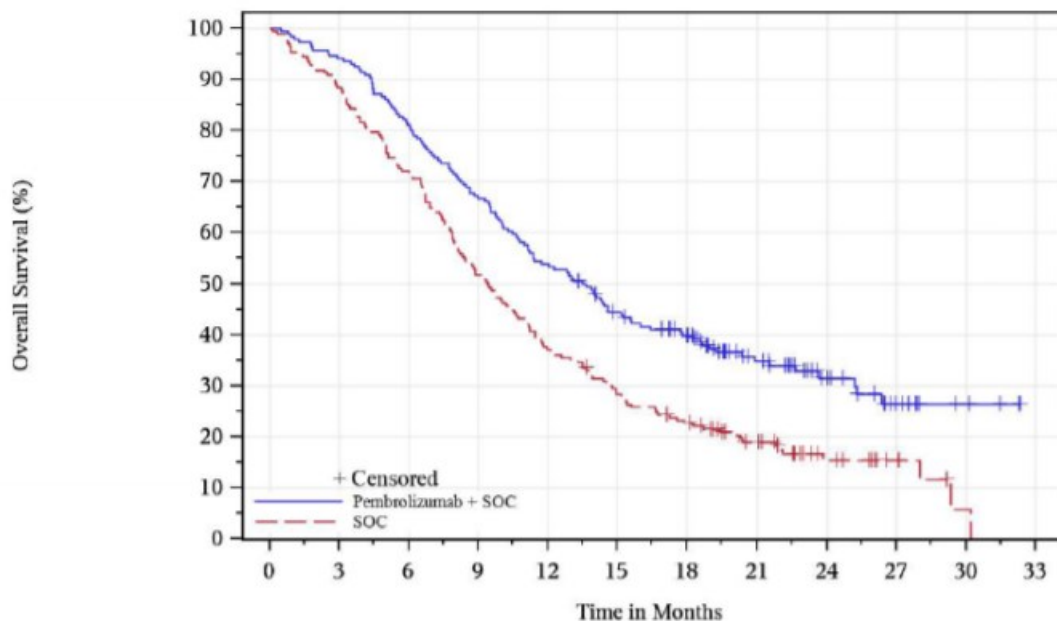


**Number of Subjects at Risk**

Pembrolizumab + SOC	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
SOC	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

**Kuvio 1.** Kaikkien KEYNOTE-590-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (13). **SOC** (standard of care): vertailuhoito (lume + 5-FU + sisplatiini).

Vastaavasti välianalyysissä (data cut-off 2.7.2020) PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq 10$ ) potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli pembrolizumabi-haarassa 4,1 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR: 0,62; 95 %:n LV: 0,49–0,78) (**kuvio 2**).



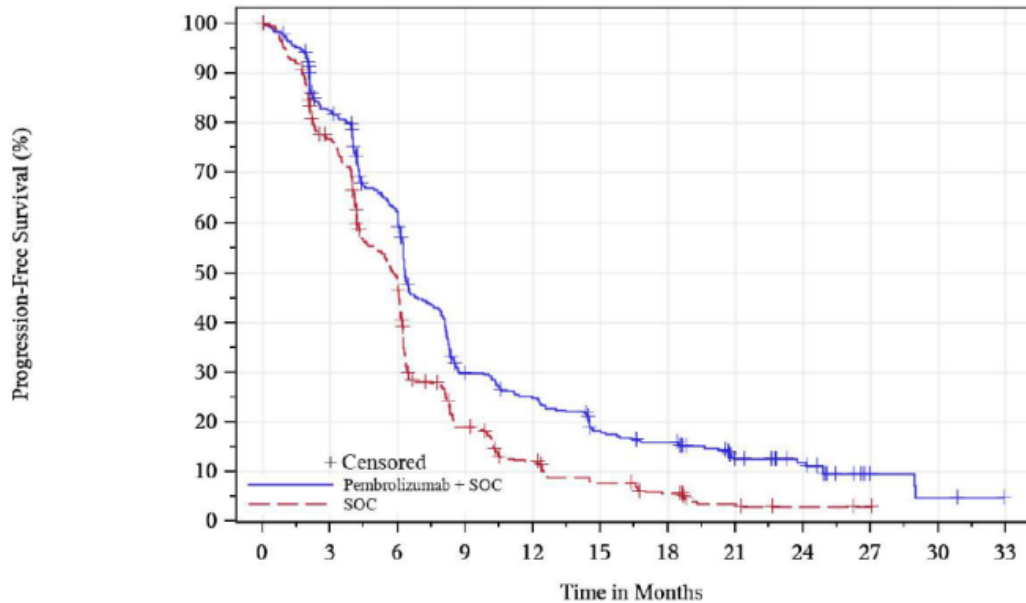
**Number of Subjects at Risk**

Pembrolizumab + SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

**Kuvio 2.** PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq 10$ ) potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (13). **SOC**: vertailuhoito (lume + 5-FU + sisplatiini).

### 3.2.2. Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Koko populaation väliallysisissä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 0,5 kuukautta pidempi pembrolitsumabi-haarassa verrattuna lumehaaraan (HR: 0,67; 95 %:n LV: 0,56–0,79) (**kuvio 3**).

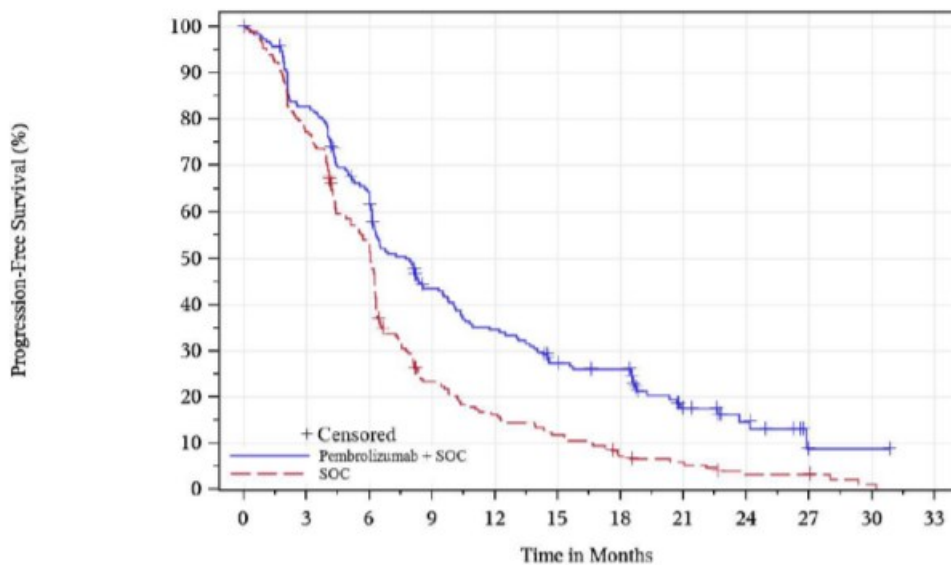


#### Number of Subjects at Risk

Pembrolizumab + SOC	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
SOC	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0

**Kuvio 3.** Kaikkien KEYNOTE-590-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä riippumattoman arviointikomitean arvioimana (13). **SOC:** vertailuhoito (lume + 5-FU + sisplatiini).

Väliallysisissä (data cut-off 2.7.2020) PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli pembrolitsumabi-haarassa 1,8 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR: 0,60; 95 % LV: 0,48–0,75) (**kuvio 4**).



Number of Subjects at Risk

Pembrolizumab + SOC	186	152	116	73	58	42	37	16	9	1	1	0
SOC	197	152	102	42	29	21	12	9	4	4	1	0

**Kuvio 4.** PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq$  10) potilaiden elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä riippumattoman arviointikomitean arvioimana (13). **SOC:** vertailuhoito (lume + 5-FU + sislatiini).

### 3.2.3. Vasteosuus ja vasteen kesto

BICR:n arvioimana pembrolitsumabi-haarassa suurempi osa saavutti täydellisen vasteen (13 % vs. 7%) ja osittaisen vasteen (30 % vs. 22 %) verrattuna lumehaaraan. Vastaavasti BICR:n arvioimana PD-L1-positiivisista (CPS  $\geq$  10) pembrolitsumabia saaneista potilaista suurempi osa saavutti täydellisen vasteen (16 % vs. 6 %) ja osittaisen vasteen (30 % vs. 23 %) verrattuna lumetta saaneisiin. PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla progressiivisen taudin osalta hoitoharjojen välillä ei ollut eroja edellä mainituissa potilasryhmissä (13 % vs. 12 %). (13)

Tutkijan arvioimana (INV) kaikilla potilailla mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli molemmissa ryhmissä 2,1 kuukautta. Vasteen keston mediaani oli pembrolitsumabi-haarassa 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,2–31,0) ja lumehaarassa 6 kuukautta (vaihteluväli 1,5–25,0). Vastaavasti PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli 2,1 kuukautta molemmissa hoitohaarossa. Vasteen keston mediaani oli tässä potilasryhmässä pembrolitsumabi-haarassa 10,4 kuukautta (vaihteluväli 1,9–28,9) ja lumehaarassa 5,6 kuukautta (vaihteluväli 1,5–25,0). (13)

### 3.2.4. Terveysten liittyvä elämänlaatu

KEYNOTE-590-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30<sup>9</sup>, EORTC QLQ-OES18<sup>10</sup> ja EQ-5D-5L-mittareilla kaikilla potilailla sekä PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla. Tuloksia on esitetty konferenssiesityksenä KEYNOTE-590-tutkimuksen kaikista potilaista (n = 711), jotka täyttivät vähintään yhden kyselyn terveyteen liittyvästä

<sup>9</sup> European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items

<sup>10</sup> European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire in Oesophageal Cancer 18

elämänlaadusta (15). Terveysten liittyvää elämänlaatua mitattiin kolmen viikon välein ensimmäiset 24 viikkoa, ja sen jälkeen joka yhdeksäs viikko ensimmäisen vuoden ajalla. Tuloksia on raportoitu ainoastaan 18 viikon ajalta. Tulosten mukaan elämänlaatu säilyi kaikilla mittareilla arvioituna 18 viikon hoidon aikana kummassakin haarassa eikä eroja ryhmien välillä ollut.

### 3.3. Alaryhmäanalyysit

**Liitteessä 6** esitetään alaryhmäanalyysien tuloksia metsikkökuvaajin (forest plot) ensisijaisten tulosmuuttujien (OS ja PFS) osalta. Ennalta määritellyjä alaryhmiä olivat ikä, sukupuoli, taudin status (paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen) ja histologia sekä ECOG-suorituskykyluokka. Näiden alaryhmäanalyysien tuloksia on esitetty koko tutkimuspopulaatiosta, PD-L1-positiivisista (CPS  $\geq$  10), PD-L1-positiivista (CPS  $\geq$  10) levyepiteelikarsinoomaa (ESCC) sairastavista sekä ESCC:ää (riippumatta PD-L1-statuksesta) sairastavista potilaista. Myyntiluvan indikaation mukaisen eli PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq$  10) potilaiden alaryhmäanalyysien tuloksista nähdään, että tehotulokset ovat samansuuntaisia kaikissa alaryhmissä. Alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Eksploratiivisia analyysejä tehtiin ruokatorvisyövän adenokarsinoomaa sairastaville, PD-L1-positiivisille potilaille, joiden CPS-pistemäärä on  $<$  10 sekä maantieteellisen asuinpaikan ja iän mukaan. Tarkemmat tehotulokset taudin histologian sekä PD-L1-statuksen mukaan on esitetty **liitetaulukossa 6e**. PD-L1-positiivisilla potilailla, joiden CPS-pistemäärä on  $<$  10, pembrolitsumabi-haarassa mediaani OS-aika oli 0,6 kuukautta pidempi lumehaarassa verrattuna pembrolitsumabi-haaraan (OS HR: 0,99; 95 %:n LV: 0,74–1,32). Vastaavasti mediaani PFS-aika oli 0,2 kuukautta pidempi pembrolitsumabi-haarassa verrattuna lumehaaraan (PFS HR: 0,83; 95 %:n LV: 0,64–1,10).

### 3.4. Epäsuora vertailu

Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon tehoa paikallisesti edenneen ja leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa ei ole verrattu muihin hoitovaihtoehtoihin kuin lumeen, 5-FU:n ja sisplatiinihoidon yhdistelmään (13,14).

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimean käyttöön epäsuoria vertailuja muihin hoitoihin. Kirjallisuushaun<sup>11</sup> perusteella Fimean arviointiryhmä ei tunnistanut tutkimuksia, joiden perusteella olisi pystytty tuottamaan epäsuoraa vertailua **taulukossa 1** esitettyihin vertailuhoitoihin.

### 3.5. Turvallisuus

Tässä yhteydessä raportoidaan pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon turvallisuustuloksia KEYNOTE-590-tutkimuksen koko populaatiosta. Tulokset ovat pääosin välianalyysistä (data cut-off 2.7.2020), jossa koko tutkimuspopulaatiossa hoidon keston mediaani oli pembrolitsumabi-haarassa 5,7 kuukautta (keskiarvo 7,7 kk) ja lumehaarassa 5,1 kuukautta (keskiarvo 5,8 kk) (13). Hoitohaarossa ei ollut eroa potilaiden altistuksessa

---

<sup>11</sup> Haku 27.8. PubMedistä hakusanoilla: (advanced esophageal cancer) AND (first-line) AND (cisplatin) AND (fluorouracil). Tuloksia löytyi yhteensä 58. Lähempään tarkasteluun otettiin 5 tutkimusta, joista yksikään ei ollut sopiva epäsuoraan vertailuun.

sisplatiini-hoidolle, mutta hoitoaika 5-fluorourasiililla oli pidempi pembrolitsumabihaarassa. Lisäksi pembrolitsumabin altistus oli pidempi kuin lumeen altistus. Yhteenveto KEYNOTE-590-tutkimuksen turvallisuustuloksista on esitetty **taulukossa 4**. Turvallisuustuloksia ei ole raportoitu erikseen PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla.

**Taulukko 4.** Turvallisuustulosten yhteenveto KEYNOTE-590-tutkimuksesta (13).

	<b>Pembrolitsumabi + sisplatiini + 5-FU (n = 370) n (% potilaista)</b>	<b>Lume + sisplatiini + 5-FU (n = 370) n (% potilaista)</b>
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	370 (100)	368 (99,5)
Asteen 3–5 haittatapahtuma	318 (86)	308 (83)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	205 (55)	204 (55)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	90 (24)	74 (20)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	28 (8)	38 (10)
<b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma <sup>a</sup>	364 (98)	360 (97)
Asteen 3–5 haittatapahtuma	266 (72)	250 (68)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	117 (32)	97 (26)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	72 (20)	43 (12)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	9 (2)	5 (1)

<sup>a</sup> Tutkijan määrittelemänä lääkkeeseen liittyvä haitta.

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

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

Kummassakin ryhmässä yleisimmät haittatapahtumat olivat pahoinvointi, anemia, ruokahalun heikkeneminen ja ummetus (**taulukko 5**). Yleisimmät 3.–5. asteen haittatapahtumat olivat kummassakin ryhmässä neutrofiilien määrän pieneneminen, anemia ja neutropenia. Näistä anemiaa (22 % vs. 17 %) ja neutropeniaa (17 % vs. 15 %) havaittiin enemmän lumehaarassa verrattuna pembrolitsumabi-haaraan.

**Taulukko 5.** Yleisimmät haittatapahtumat KEYNOTE-590-tutkimuksessa, joita esiintyi minkä tahansa asteisina > 20 %:lla potilaista joko pembrolitsumabi-haarassa tai lumehaarassa (13).

Yleisimmät haittatapahtumat	Pembrolitsumabi + sisplatiini + 5-FU (n = 370), n (% potilaista)		Lume + sisplatiini + 5-FU (n = 370), n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–5	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–5
Pahoinvointi	249 (67)	27 (7)	232 (63)	26 (7)
Anemia	187 (51)	63 (17)	208 (56)	81 (22)
Ruokahalun heikkeneminen	164 (44)	15 (4)	141 (38)	20 (5)
Uupuminen (fatigue)	149 (40)	29 (8)	126 (34)	25 (7)
Ummetus	148 (40)	-*	149 (40)	-*
Neutrofiilien määrän pieneneminen	139 (38)	89 (24)	111 (30)	64 (17)
Ripuli	135 (37)	-*	123 (33)	-*
Oksentelu	126 (34)	27 (7)	117 (32)	20 (5)
Suutulehdus (stomatiitti)	100 (27)	21 (6)	95 (26)	14 (4)
Neutropenia	97 (26)	54 (15)	90 (24)	61 (17)
Valkosolujen määrän pieneneminen	97 (26)	34 (9)	69 (19)	18 (5)
Painon lasku	87 (24)	11 (3)	90 (24)	19 (5)
Veren kreatiini-pitoisuuden nousu	79 (21)	-*	78 (21)	-*
Hyponatremia	68 (18)	45 (12)	77 (21)	41 (11)

\* ei havaittu ≥ 5 %:lla potilaista. Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

Yleisimmät KEYNOTE-590-tutkimuksessa ilmaantuneet lääkkeisiin liittyvät haittatapahtumat olivat pahoinvointi (pembrolitsumabi-haarassa 63 % ja lumehaarassa 60 %), ruokahalun heikkeneminen (39 % ja 32 %), anemia (39 % ja 44 %) ja uupumus (37 % ja 29 %) (13). Molemmassa ryhmässä suurin osa kaikista haittatapahtumista olivat asteen 3–5 haittatapahtumia. Neutrofiilien määrän väheneminen, anemia, neutropenia ja hyponatremia olivat yleisimmät asteen 3–5 haittatapahtumat kummassakin haarassa.

### 3.5.1. Hoidon keskeyttämiseen ja lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

Mikä tahansa tutkimuslääke keskeytettiin hetkellisesti yhteensä 262 potilaalla pembrolitsumabi-haarassa (71 %) ja 242 potilaalla (65 %) lumehaarassa. Pembrolitsumabi-hoito keskeytettiin 69 %:lla potilaista ja lumehoito 63 %:lla potilaista. Yleisin hoidon keskeyttämiseen liittyvä haitta oli neutropenia. Hoidon lopettamiseen liittyviä haittatapahtumia oli pembrolitsumabi-ryhmässä 24 %:lla ja lumeryhmässä 20 %:lla potilaalla. Kun altistus aika otettiin huomioon, erot pienenevät ryhmien välillä. (13)

Lääkkeestä johtuvia lääkehoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia oli pembrolitsumabi-haarassa yhteensä 72 potilaalla (20 %). Näistä 35 potilaalla (10 %) lopetettiin pembrolitsumabi, 58 potilaalla (16 %) mikä tahansa kemoterapia ja 16 potilaalla (4 %) kaikki lääkkeet. Vakavan lääkkeeseen liittyvän haittatapahtuman takia mikä tahansa lääkehoito lopetettiin pembrolitsumabi-haarassa 38 potilaalla (10 %). Näistä 29 potilaalla (8 %) lopetettiin pembrolitsumabi.

### 3.5.2. Vakavat haittatapahtumat

Vähintään yksi vakava haittatapahtuma havaittiin yhteensä 205 potilaalla (55 %) pembrolitsumabi-haarassa ja 204 potilaalla lumehaarassa (55 %). Pembrolitsumabi-haarassa yleisimmät vakavat haittatapahtumat olivat keuhkokuume (10 %), dysfagia (5 %), pneumoniitti (3 %), akuutti munuaisvaurio (3 %) ja aspiraatiokeuhkokuume (3 %). Lääkkeeseen liittyviä vakavia haittatapahtumia havaittiin pembrolitsumabi-haarassa 31 %:lla potilaista ja lumehaarassa 26 %:lla potilaista. (13)

### 3.5.3. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin 28 potilaalla (8 %) pembrolitsumabi-haarassa ja 38 potilaalla (10 %) lumehaarassa. Yleisimmät näistä olivat keuhkokuume (6 potilasta pembrolitsumabi-haarassa ja 10 potilasta lumehaarassa), aspiraatiokeuhkokuume (3 pembrolitsumabi-haarassa ja 2 lumehaarassa), keuhkoihin liittyvä (pulmonary) sepsis (3 pembrolitsumabi-haarassa) ja kuolema<sup>12</sup> (2 pembrolitsumabi-haarassa ja 7 lumehaarassa). Lääkkeestä johtuvia kuolemaan johtaneita haittatapahtumia raportoitiin pembrolitsumabi-haarassa hieman enemmän lumehaaraan verrattuna (9 potilasta vs. 5 potilasta). (13)

## 3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia pembrolitsumabin tehosta ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 7**. Tietokannasta tunnistettiin viisi meneillään olevaa tutkimusta pembrolitsumabin vaikutuksista ruokatorvi- tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa.

Mikään tutkimuksista ei koskenut tämän arvioinnin indikaation mukaista potilasryhmää eikä samaa yhdistelmähoitoa. Yhdessä tutkimuksessa (NCT02954536) pembrolitsumabin vaikutuksia on tarkoitus tutkia HER2-positiivisilla maha- tai ruokatorvisyöpää sairastavilla potilailla yhdessä trastutsumabin ja kemoterapian kanssa. Muissa tutkimuksissa pembrolitsumabi-hoito on yhdistetty joko kemoterapiaan sekä sädehoitoon tai leikkaukseen (NCT04210115, NCT02998268, NCT04807673, NCT04435197).

## 3.7. Pohdinta

KEYNOTE-590-tutkimuksessa havaittiin pembrolitsumabin, 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin teho lumeen, 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon verrattuna kaikkien päätulosmuuttujien osalta. Kokonaiselossaoloaika oli pembrolitsumabi-haarassa 4,1 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR: 0,62) potilailla, joiden kasvaimet olivat PD-L1-positiivisia (CPS  $\geq$  10). KEYNOTE-590-tutkimuksen välianalyysiin mennessä oli havaittu 571

---

<sup>12</sup> Situations where limited information on the cause of death was available, or where the investigator could not assign a specific AE term in a participant with comorbidities and confounding factors that led to death.



OS-tapahtumaa. OS-tulokset ovat jo lähes kypsiä, sillä välianalyysiin mennessä kuolemia oli havaittu 91 % siitä määrästä, mitä odotettiin lopulliseen analyysiin. PFS-tuloksissa havaittiin myös pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon hyöty lumeen ja solunsalpaajahoidon yhdistelmään verrattuna PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla, sillä pembrolitsumabi-haarassa mediaani PFS-aika oli 1,8 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR: 0,60).

Pembrolitsumabin hyöty havaittiin myös toissijaisten tulosmuuttujien osalta eli vasteen saavuttaneiden potilaiden osuudessa. PD-L1-positiivisista (CPS  $\geq$  10) pembrolitsumabia saaneista potilaista suurempi osa saavutti täydellisen vasteen (16 % vs. 6 %) ja osittaisen vasteen (30 % vs. 23 %) verrattuna lumetta saaneisiin. Samassa potilasryhmässä vasteen keston mediaani oli pembrolitsumabi-haarassa 4,8 kuukautta pidempi verrattuna lumehaaraan.

KEYNOTE-590-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 ja EQ-5D-5L -mittareilla. Tulosten mukaan elämänlaatu säilyi kaikilla mittareilla arvioituna 18 viikon hoidon aikana kummassakin haarassa eikä eroja ryhmien välillä ollut.

KEYNOTE-590-tutkimuksen alaryhmäanalyyseiden tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin KEYNOTE-590-tutkimuksessa sekä pembrolitsumabi- että lumehaarassa lähes yhtä paljon. Tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin pembrolitsumabi-monoterapian tai 5-FU- ja sisplatiinihoitojen turvallisuusprofiileihin nähden. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan tässä potilasryhmässä yhdistelmähoidon aikana ja siihen liittyvät haittatapahtumat ovat yleisiä. Tässä tutkimuksessa haittatapahtumien esiintymisessä (hoidon aikana tai hoitoon liittyvät) ei ole merkittävää eroa hoitohaarojen välillä.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan KEYNOTE-590-tutkimuksen potilasjoukko ei täysin vastaa suomalaisia potilaita. Tutkimuksessa suurin osa potilaista oli aasialaisia ja ainoastaan 15 % oli eurooppalaisia. Lisäksi kaikkien tutkimukseen olleiden potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (lähtötilanteen ECOG  $\leq$  1), mikä ei täysin vastaa suomalaisia ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavia potilaita. Tutkimuksessa noin 75 % potilaista sairasti levyepiteelikarsinoomaa, kun Suomessa levyepiteelikarsinooman osuus kaikista ruokatorvisyövistä on todennäköisesti paljon pienempi. Suomesta ei tiettävästi ole saatavilla tarkkoja lukuja histologian jakautumisesta ruokatorvisyövän osalta, mutta Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan tällä hetkellä Suomessa noin neljännes ruokatorvisyöpäpotilaista sairastaa levyepiteelikarsinoomaa. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan myöskään KEYNOTE-590-tutkimuksen tutkimusasetelma ei täysin vastaa suomalaisia hoitokäytäntöjä. Tutkimuksessa annettiin platinapohjaisena solunsalpaajana sisplatiinia, vaikka Suomessa oksaliplatiinia käytetään yleisesti sisplatiinin sijaan. Platinapohjaisten solunsalpaajien tehossa ei todennäköisesti ole eroja, mutta haittatapahtumissa saattaa olla eroja.

Edennyt ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma on vakava parantumaton tauti, joka tyypillisesti aiheuttaa merkittäviä oireita ja huonontaa potilaan elämänlaatua. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan pembrolitsumabi yhdessä kahden solunsalpaajan kanssa on realistinen vaihtoehto vain valikoiduille potilaille. KEYNOTE-590-tutkimuksessa hoidolla onnistuttiin kuitenkin pidentämään potilaiden kokonaiselossaoloaika. Vaikka haittatapahtumia oli hivenen enemmän kuin vertailuhoidossa, tähän mennessä julkaistujen tulosten perusteella elämänlaadussa ei ollut eroa solunsalpaajahoidon nähden. Pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän käytettävyys ja tulokset tosielämän

potilailla, jotka eroavat kliinisessä tutkimuksessa hoidetuista, tulevat kirkastumaan ajan myötä.

## 4. Kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvan haltija toimitti arviointia varten kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovelluksena sekä raportin, jossa kuvataan mallin rakenne ja tuloksia. Toimittamassaan kustannusvaikuttavuusmallissa myyntiluvan haltija on tarkastellut pembrolitsumabin, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuutta verrattuna 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidon sekä yhdistelmään erilaisia kemoterapioita.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**.

### 4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä vertailuhoitoina olivat 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidot yksinään, sekä kemoterapia-yhdistelmähoidot myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan markkinaosuusarvioilla painotettuina. Kemoterapia-yhdistelmähoidot on eritelty tarkemmin **taulukossa 6**. Potilaiden ominaispiirteet saatiin KEYNOTE-590-tutkimuksesta. Perusanalyysissä kustannusvaikuttavuutta arvioitiin eurooppalaiselle potilaspopulaatiolle. Skenaarioanalyysissä tarkasteltiin kustannusvaikuttavuutta myös muissa potilaspopulaatioissa.

**Taulukko 6.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin arvioinnin rajauksesta ja käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Paikallisesti edennyttä ja leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä ruokatorven tai HER-2 negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavat aikuispotilaat, joiden kasvainsolut ilmentävät PD-L1-ligandia (CPS $\geq$ 10). Potilaiden ominaispiirteet (KEYNOTE-590-tutkimuksen eurooppalaiset potilaat): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikä hoidon alkaessa: ■■■</li> <li>• Potilaan paino, keskiarvo: ■■■ kg</li> <li>• Kehon pinta-ala: ■■■ m<sup>2</sup></li> <li>• Miesten osuus: ■■■ %</li> </ul>
Arvioitava lääkehoito	Pembrolitsumabi yhdessä 5-FU:n ja sisplatiinin kanssa
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU + sisplatiini (KEYNOTE-590-tutkimuksen vertailuhoito)</li> <li>• Kemoterapiat <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 5-FU + sisplatiini</li> <li>○ 5-FU + oksaliplatiini + leukovoriini</li> <li>○ kapesitabiini + oksaliplatiini</li> <li>○ kapesitabiini + sisplatiini + epirubisiini</li> <li>○ kapesitabiini + oksaliplatiini + epirubisiini</li> </ul> </li> </ul>
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	30 vuotta
Syklin pituus	1 viikko
Pembrolitsumabi-hoidon ekstrapolointi	KEYNOTE-590-tutkimuksen tuloksiin sovitettuja jakaumia
Vertailuhoidojen ekstrapolointi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU + sisplatiini KEYNOTE-590-tutkimuksen perusteella</li> <li>• Kemoterapiat: oletettiin samaksi kuin 5-FU + sisplatiini</li> </ul>
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen, deterministinen

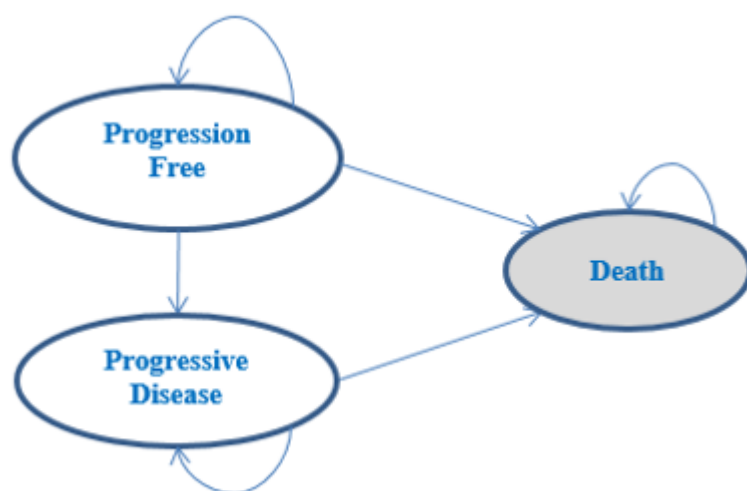
**5-FU:** 5-fluorourasiili

#### 4.1.1. Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) (**kuvio 5**). Potilaat aloittavat etenemisvapaassa terveydentilassa

(progression free), josta he siirtyvät tilaan ”edennyt tauti” (progressive disease) tai suoraan tilaan ”kuolema” (death). Potilaiden siirtymää tilaan ”kuolema” mallinnettiin KEYNOTE-590-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) koskevien tulosten pohjalta ja tilaan ”edennyt tauti” vastaavasti elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) koskevien tulosten pohjalta.

Mallin aikahorisontti perusanalyysissä oli 30 vuotta, minkä oletettiin riittävän kattamaan kaikki mallissa kertyvät relevantit kustannukset ja terveyshyödyt. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin perusanalyysissä 3 %:n korkokannalla.



**Kuvio 5.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne.

#### 4.1.2. Terveysvaikutukset

Sekä pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon että 5-FU+sisplatiini-hoidon kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mallinnettiin sovittamalla KEYNOTE-590-tutkimuksesta saatujen havaintojen Kaplan-Meier-käyriin tilastollisia jakaumia.

Jakaumista valittiin tilastollisen sopivuuden ja kliinisen uskottavuuden nojalla parhaaksi katsottu vaihtoehto. Perusanalyysissä käytettiin Kaplan-Meier-käyriä yhdessä katkaistuun aineistoon sovitettujen jakaumien kanssa.

Kemoterapiat-vertailuhoidon terveysvaikutusten mallinnusta varten myyntiluvan haltija toteutti kirjallisuushaun. Kirjallisuushaulla etsittiin satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia, joissa on tutkittu kemoterapioita edenneen ruokatorvisyövän hoidossa. Löydettyjen tutkimusten perusteella ei kuitenkaan pystytty toteuttamaan epäsuoraa vertailua. Näin ollen myyntiluvan haltijan kliinisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan oli hyväksyttävää olettaa kemoterapiat-vertailuhoidon terveysvaikutukset samoiksi kuin 5-FU+sisplatiini-hoidossa.

#### Kokonaiselossaoloaika (OS)

Myyntiluvan haltijan mukaan koko KEYNOTE-590-tutkimuksen seuranta-ajan Kaplan-Meier-käyriin sovitettujen jakaumien ei olleet tilastollisesti tai visuaalisesti tarkasteltuna sopivia eivätkä kliinisesti uskottavia. Kaplan-Meier-käyrien rakenteellisia muutoksia tutkittiin tilastollisten menetelmien avulla, ja testien perusteella muutoksia havaittiin pembrolitsumabi-haarassa lähellä viikkoja 40 ja 60. 5-FU ja sisplatiini -haarassa muutoksia havaittiin myös lähellä viikkoa 40. Myyntiluvan haltijan mukaan myöhemmässä ajankohdassa (viikko 60) mallinnuksen pohjana olisi vähemmän havaintoja, mikä lisää ekstrapolaatioiden epävarmuutta. Tämän perusteella sekä tilastollisten testien avulla, myyntiluvan haltija päätti toteuttaa perusanalyysin ekstrapolaation katkaisemalla aineiston 40 viikon kohdalta. Sama 40 viikon ajankohta valittiin sekä pembrolitsumabi-haaralle että 5-FU+sisplatiini-haaralle

johdonmukaisuuden vuoksi. Havainnot ennen viikkoa 40 otettiin suoraan Kaplan-Meier-käyrästä.

Viikon 40 kohdalta katkaistuihin kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin erilaisia tilastollisia jakaumia (**liite 8 ja 9**). Testatuista vaihtoehdoista parhaan tilastollisen sovituksen pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle Akaiken ja Bayesiläisen informaatiokriteerein (AIC ja BIC) arvioituna tarjosi log-normaalijakauma (**kuvio 6**). Johdonmukaisuuden säilyttämiseksi log-normaali jakauma valittiin myös 5-FU ja sisplatiini -vertailuhoidon ekstrapolointiin.

Vertailuhoidon (5-FU + sisplatiini) kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatio validoitiin ulkopuolisella aineistolla. Tätä varten myyntiluvan haltija teki kirjallisuushaun, jossa selvitettiin pitkän aikavälin kokonaiselossaoloaika edennyttä tai etäpesäkkeistä ruokatorvisyövää sairastaville potilaille. Kirjallisuushaulla löydetyt tutkimukset vahvistivat valittujen log-normaalijakauman käyttöä.

OS-ekstrapolaatiojakaumia rajoitettiin mallissa siten, että jokaisessa hoitosykliissä kuoleman todennäköisyys oli vähintään sama kuin väestön ikä- ja sukupuolipainotetun kuoleman todennäköisyyden enimmäisarvo (16).



**Kuvio 6.** Myyntiluvan haltijan kokonaiselossaoloajan mallinnus kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysissä PD-L1-positiivisille (CPS  $\geq$  10) potilaille. **KM**: Kaplan-Meier; **Lnormal**: lognormaalijakauma.

#### **Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)**

Mallinnettaessa elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), myyntiluvan haltija päätyi aineiston katkaisuun ja erillisten jakaumien sovittamiseen Kaplan-Meier-käyriin (**liite 10 ja 11**). Katkaisuajankohdaksi valittiin viikko 10, sillä potilaiden kasvainten kuvausten arviointi tehtiin viikolla 9 ( $\pm$  1 viikko), ja potilaiden satunnaistamisen ja viikon 10 välillä Kaplan-Meier-käyrissä havaittiin selvä lasku. Parhaan tilastollisen sovituksen pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle AIC:lla ja BIC:lla sekä visuaalisesti arvioituna tarjosi log-logistinen jakauma (**kuvio 7**). Myyntiluvan haltijan kliinisten asiantuntijoiden mukaan valittu jakauma oli uskottava. 5-FU ja sisplatiini -hoidolle valittiin myös log-logistinen jakauma, joka oli

visuaalisesti sekä AIC:n ja BIC:n avulla arvioituna sopivin. Myyntiluvan haltijan mukaan oli johdonmukaista käyttää samaa jakaumaa sekä pembrolitsumabi-yhdistelmähoidossa että vertailuhoidossa.



**Kuvio 7.** Myyntiluvan haltijan PFS-mallinnus kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysissä PD-L1-positiivisille ( $CPS \geq 10$ ) potilaille. **KM**: Kaplan-Meier-käyrä; **Llogistic**: log-logistinen jakauma.

#### 4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin kaikki 3.–5. asteen haittatapahtumat, joita raportoitiin KEYNOTE-590-tutkimuksessa  $\geq 5$  %:lla potilaista kummassa tahansa hoitohaarassa PD-L1-positiivisilla ( $CPS \geq 10$ ) potilailla (**taulukko 7**). Kemoterapiat-vertailuhoidon haittatapahtumat oletettiin samoiksi kuin 5-FU ja sisplatiini -hoitohaarassa.

Haittatapahtumat huomioitiin kustannusten ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta mallin ensimmäisessä hoitosyklissä yhden kerran ajanhetkenä 0.

**Taulukko 7.** Perusanalyysissä huomioitua 3.–5. asteen haittatapahtumia, joita ilmeni  $\geq 5\%$ :lla potilaista.

$\geq 3.$ asteen haittatapahtumat	PD-L1-positiiviset potilaat (CPS $\geq 10$ )	
	Pembrolitsumabi + 5-FU + sispaltiini (n = 185)	5-FU + sispaltiini (n = 193)
Anemia	18,9 %	21,8 %
Dysfagia	8,1 %	4,1 %
Uupuminen (fatigue)	9,2 %	6,7 %
Hypokalemia	7,6 %	9,3 %
Hyponatremia	15,1 %	10,4 %
Pahoinvointi	5,9 %	6,2 %
Neutropenia	15,1 %	16,1 %
Neutrofiilien määrän pieneneminen	23,8 %	20,7 %
Verihiutaleiden määrän pieneneminen	2,2 %	6,2 %
Keuhkokuume	7,0 %	8,8 %
Suutulehdus	5,9 %	4,7 %
Oksentelu	8,1 %	4,1 %
Painon lasku	2,2 %	6,2 %
Valkosolujen määrän pieneneminen	8,6 %	6,7 %

#### 4.1.4. Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin KEYNOTE-590-tutkimuksessa EQ-5D-5L-mittarilla. NICE:n suosituksen mukaisesti perusanalyysissä aineisto muutettiin EQ-5D-3L-mittariston mukaisiksi arvoiksi (17). Perusanalyysin utiliteetit perustuivat time to death -menetelmään, jossa potilaan utiliteetti-arvo määräytyy suhteessa kuolinhetkeen (**taulukko 8**). Mitä lähempänä kuolemaa potilas on, sitä matalampi on hänen utiliteetti-arvonsa. Time to death -menetelmän valintaa myyntiluvan haltija perusteli sillä, että se kuvaa elämänlaadun heikkenemistä ajan kuluessa tarkemmin kuin terveydentilaan perustuva menetelmä.

Kaikille haittatapahtumille oletettiin sama disutiliteetti ja se otettiin huomioon ensimmäisessä syklissä (**taulukko 8**).



**Taulukko 8.** Utiliteettiarvot myyntiluvan haltijan mallissa (perusanalyysi).

Aika kuolemaan (päiviä)	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini ja 5-FU + sisplatiini
> 360	■
180–360	■
90–180	■
30–90	■
< 30	■
Haittatapahtumasta aiheutuva keskimääräinen disutiliteetti	■

#### 4.1.5. Hoidon kesto

Kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysissä hoidon kesto PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla saatiin KEYNOTE-590-tutkimuksesta molemmissa hoitohaarissa (**liite 15**). Jotta mallinnus olisi johdonmukainen KEYNOTE-590-tutkimuksen kanssa, interventiolle ja vertailuhoidoille sovellettiin tutkimuksessa käytettyjä maksimihoitoaikoja: 35 sykliä (105 viikkoa) pembrolitsumabi- ja 5-FU-hoidolle sekä 6 sykliä (18 viikkoa) sisplatiinihoidolle. Kemoterapiat-hoidoille oletettiin sama hoidon kesto kuin 5-FU+sisplatiini-hoitohaarassa.

#### 4.1.6. Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannuksia arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta, sisällyttäen arvioon vain terveydenhuollon suorat kustannukset. Kaikki kustannukset on esitetty vuoden 2020 hintatasossa (18). Mallinnuksessa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidon kustannukset, seurantakustannukset, palliatiivisen ja saattohoidon kustannukset, haittavaikutusten kustannukset sekä PD-L1-testauksen kustannukset.

##### Lääke- ja annostelukustannukset

Kaikkien lääkkeiden kustannukset laskettiin listahinnoin. Valmisteyhteenvedon mukaisesti pembrolitsumabia annostellaan laskimoinfuusiona joko kolmen tai kuuden viikon välein. Kerta-annos on joko 200 mg kolmen viikon syklistä tai 400 mg kuuden viikon syklistä. Yhden 100 mg injektiopullon veroton tukkumyyntihinta on 3 566 €, jolloin 200 mg kerta-annoksen hinnaksi muodostuu 6 661 € ja 400 mg kerta-annoksen hinnaksi 13 322 €. Pembrolitsumabin ohella käytettävien valmisteiden eli 5-FU:n ja sisplatiinin kerta-annosten hinnat ovat 120 € sekä 48 € kolmen viikon annosteluvälillä. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt kaikkien lääkkeiden yksikkökustannukset on esitetty **liitetaulukossa 13a**.

Myyntiluvan haltijan perusmallissa on otettu huomioon suhteellinen annosintensiteetti (relative dose intensity, RDI), jolla kuvataan potilaan saamia annoksia suhteessa suunniteltuun annosmäärään. Perusanalyysissä pembrolitsumabi-hoidon RDI oli ■ % perustuen KEYNOTE-590-tutkimuksen tietoihin (**liitetaulukko 12a**).

Lääkkeiden annostelukustannukset saatiin HUSin palveluhinnastosta (19) sekä Terveydenhuollon yksikkökustannukset Suomessa 2014 -julkaisusta (20). Annosteluun liittyvät yksikkökustannukset on esitetty **liitetaulukossa 13b**. Syklikohtaiset annostelukustannukset on eritelty tarkemmin **liitteessä 14**.

## Jatkohoitojen kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa otettiin huomioon mahdolliset jatkohoidot taudin etenemisen jälkeen. KEYNOTE-590-tutkimuksesta saatiin niiden PD-L1-positiivisten (CPS  $\geq$  10) potilaiden osuus, jotka saivat jatkohoitoja pembrolitsumabi-yhdistelmähoitohaarassa sekä 5-FU+sisplatiini-hoitohaarassa (**taulukko 9**). Jatkohoidon kustannus laskettiin mallissa kertakustannuksena, kun potilaat siirtyvät ”edennyt tauti”-tilaan. Jatkohoidon kustannus muodostui lääke- ja annostelukustannuksesta sekä taudin hallintakustannuksesta.

Ramusirumabi ja paklitakseli lisättiin mahdollisiin jatkohoitoihin myyntiluvan haltijan suomalaisen kliinisen asiantuntijan suosituksesta. Suomalaisen hoitokäytännön mukaan ramusirumabi ja paklitakseli annetaan yhdessä, joten niitä saavien potilaiden osuus on sama (**taulukko 9**). Jatkohoitojen kokonaiskustannukset sekä hoidon kestot ovat eritelty tarkemmin **liitteessä 16**.

**Taulukko 9.** Jatkohoitoja saaneiden potilaiden osuus PD-L1-positiivista (CPS  $\geq$  10) potilaista.

	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	5-FU + sisplatiini
<b>Potilaiden määrä, n</b>	<b>140</b>	<b>174</b>
Sisplatiini	■ %	■ %
Dosetakseli	■ %	■ %
5-FU	■ %	■ %
Irinotekaani	■ %	■ %
Oksaliplatiini	■ %	■ %
Paklitakseli	■ %	■ %
Ramusirumabi	■ %	■ %

## Seurantakustannukset

Seurantakustannukset huomioitiin mallissa erikseen ajalle ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen. Seurantakustannukset muodostuivat muun muassa kuvantamistutkimusten, verikokeiden ja seurantakäytien kustannuksista. Seurantakustannuksia on eritelty tarkemmin taulukoituna **liitteessä 17**.

## Haittatapahtumien kustannukset

Haittatapahtumien määrä pembrolitsumabi- ja 5-FU+sisplatiini-hoitoaaroissa perustuivat KEYNOTE-590-tutkimukseen. Kemoterapiat-vertailuhoidon haittatapahtumat oletettiin samoiksi kuin 5-FU ja sisplatiini -hoitoaarassa. Haittatapahtumiin liittyvä kertakustannus laskettiin jokaisen haittatapahtuman yksikkökustannuksen sekä haittatapahtumien yleisyyden perusteella. Haittatapahtumien kertakustannus oli pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle 1539 € ja 5-FU + sisplatiini -hoidolle 1507 €.

## Muut huomioidut kustannukset

Mallissa kaikille pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa saaville potilaille tehtiin PD-L1-testaus. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion mukaan noin puolet pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa saavista potilaista täyttäisi PD-L1-kriteerit eli kasvainten CPS-pistemäärä

olisi  $\geq 10$ . Näin ollen, jotta löydetään yksi sopiva potilas, täytyy testata kaksi potilasta. PD-L1-testauskustannukset laskettiin mallissa jakamalla testauskustannuksen yksikköhinta (80 €) PD-L1-positiivisten potilaiden osuudella (50 %). Näin ollen PD-L1 -testauksen kustannus oli 160 € ja se huomioitiin mallissa ainoastaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon osalta. Kustannus laskettiin kerran mallinnuksen alussa.

Saattohoitoon liittyvä kustannus saatiin suomalaisesta rekisteritutkimuksesta (21). Saattohoitokustannus oli 13 833 € ja se laskettiin mallissa kertakustannuksena.

## 4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä pembrolitsumabin, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttokorolla on noin 77 000 €/QALY, kun vertailuhoitona oli 5-FU: ja sisplatiinin yhdistelmähoito. Vertailuhoitona ollessa kemoterapiat, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttokorolla on noin 83 000 €/QALY (**taulukko 10**). Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 18**.

Molempien vertailuhoitojen terveysvaikutukset oletettiin samoiksi, jolloin mallissa muodostui ■■■ elinvuotta ja ■■■ laatupainotettua elinvuotta enemmän pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolla verrattuna kumpaan tahansa vertailuhoitoon. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannusten erotus 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon verrattuna on noin ■■■ euroa ja kemoterapiat-vertailuhoitoon verrattuna noin ■■■ euroa.

**Taulukko 10.** Kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin tulokset esitettynä 3 %:n diskonttokorolla.

	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	5-FU + sisplatiini	Kemoterapiat
<b>Absoluuttiset tulokset</b>			
Kustannukset (€)	■■■	■■■	■■■
Elinvuodet	■■■	■■■	■■■
QALYt	■■■	■■■	■■■
<b>Inkrementaaliset tulokset</b>			
Kustannusten erotus (€)	-	■■■	■■■
Elinvuosien (LY) erotus	-	■■■	■■■
QALY erotus	-	■■■	■■■
ICER (€/LY)	-	65 541	71 039
<b>ICER (€/QALY)</b>	-	<b>76 759</b>	<b>83 197</b>

**Taulukosta 11** havaitaan, että suurin ero kustannuksissa muodostuu pääosin lääkekustannuksista. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolla on huomattavasti suuremmat lääkekustannukset verrattuna vertailuhoitoihin.

**Taulukko 11.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatut (3 %) kustannukset eriteltyinä.

	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	5-FU + sisplatiini	Kemoterapiat
Lääkekustannus – 1. linja	85 652 €	1 216 €	925 €
Annostelukustannus – 1. linja	14 437 €	11 203 €	4 146 €
Seurantakustannus, etenemisvapaa tila	3 632 €	1 683 €	1 683 €
Seurantakustannus, edennyt sairaus	55 €	42 €	42 €
Jatkohoitojen kustannus	3 146 €	4 739 €	4 739 €
Saattohoitokustannus	12 652 €	13 268 €	13 268 €
Haittavaikutusten kustannus	1 539 €	1 507 €	1 507 €
PD-L1-testauskustannus	160 €	0 €	0 €
<b>Yhteensä</b>	<b>121 272 €</b>	<b>33 658 €</b>	<b>26 309 €</b>

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin terveyshyötyihin liittyvät tulokset on esitetty **taulukossa 12**. Suurimmat QALY-hyödyt verrattuna vertailuhoitoihin saavutetaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitossa vähintään vuotta ennen kuolemaa (> 360).

**Taulukko 12.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatuista (3 %) QALY-tuloksista.

Vuorokausia ennen kuolemaa	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	5-FU + sisplatiini	Kemoterapiat
> 360	■	■	■
180–360	■	■	■
90–180	■	■	■
30–90	■	■	■
< 30	■	■	■
<b>Yhteensä</b>	■	■	■

#### 4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

##### Probabilistinen ja yksisuuntainen herkkyysanalyysi

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Analyysi perustui 5 000 simulaatioon, joissa mallin parametrien arvoja vaihdeltiin KEYNOTE-590-tutkimuksen tietojen mukaisesti tai jos tutkimustietoa ei ollut saatavilla,  $\pm 10\%$  parametrin keskiarvosta. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on raportoitu **liitteessä 19**.

Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä erityisesti pembrolitsumabi-hoidon OS-ekstrapolaation log-normaalijakauman parametrien vaihteluille, sekä terveysvaikutusten

diskonttokoron ja pembrolitsumabi-hoidon suhteellisen annosintensiteetin (RDI) vaihteluille. Tarkemmat tulokset yksisuuntaisesta herkkyyksianalyysistä on esitetty **liitteessä 20**.

### Skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tutki mallinnuksessa tehtyjen ratkaisujen vaikutusta lopputulokseen skenaarioanalyysien avulla. Tutkittavia skenaarioita olivat muun muassa erilaiset mallinnuksen aikahorisontit, OS- ja PFS-käyrien ekstrapolointi ja jakaumien katkaisupisteiden aikapisteet sekä utiliteettiarvojen tarkastelutapa. Tulokset analyysistä, jotka aiheuttavat  $\pm 10\%$  muutoksen ICERiin, on esitetty **liitteessä 21**.

Kun tarkastellaan skenaarioanalyysijä, joissa pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan 5-FU:n ja sisplatiinin vertailuhoitoon, havaitaan, että tulokset ovat herkkiä erityisesti elossaoloaikaa koskevien parametrien vaihteluille. Jos katkaistuun OS-käyrään sovitettaisiin perusanalyysissä käytetyn lognormaalin jakauman sijaan Gompertz- tai Weibull-jakaumaa ICER muuttuu merkittävästi (35 000–160 000 €/QALY). Jos taas käytettäisiin kokonaista Kaplan-Meier-käyrää mallinnuksen pohjana katkaistun aineiston sijaan, ICER kasvaisi jopa 160 000 euroon per QALY. Analyysin tulokset ovat samansuuntaisia myös analyysissä, jossa pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan kemoterapiat-hoitoon.

Skenaarioanalyysissä utiliteettiarvoja tarkasteltiin vaihtoehtoisella tavalla, jossa utiliteettiarvot oli määritelty erikseen potilaan terveydentilan mukaan etenemisvapaassa ja edenneen taudin terveydentiloissa. Kun utiliteetteja tarkastellaan terveydentiloittain, ICER nousee noin 89 000 euroon per QALY analyysissä, jossa pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan 5-FU:n ja sisplatiinin vertailuhoitoon (97 000 €/QALY kemoterapiat-vertailuhoitoon verrattaessa).

Jos mallin aikahorisontti rajataan vain 10 vuoteen, kun perusanalyysissä se on 30 vuotta, ICER kasvaa noin 110 000 euroon per QALY analyysissä, jossa pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan 5-FU:n ja sisplatiinin vertailuhoitoon.

### 4.3. Fimean skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltijan esittämien skenaarioiden lisäksi Fimean arviointiryhmä päätyi tekemään oman skenaarioanalyysin yhdistelemällä myyntiluvan haltijan esittämiä eri skenaarioita. Yhdistettäväksi skenaarioiksi valittiin utiliteettiarvojen määrittäminen potilaan terveydentilaan perustuen sekä vaihtoehtoiset OS-käyrien ekstrapolaatioiden katkaisupisteet. Skenaarioanalyysissä tarkasteltiin ainostaan analyysiä, jossa pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon.

Skenaarioiden yhdistämisen perusteena oli samankaltaisten valmisteiden utiliteettiarvojen parempi keskinäinen vertailu, sillä terveydentilaan perustuva utiliteettiarvon määrittäminen on yleisesti ottaen useammin käytetty utiliteettien määrittämisen menetelmä kuin time to death -menetelmä. Terveydentiloihin perustuva menetelmä on tässä tapauksessa myös konservatiivisempänä tapana arvioida utiliteettien kertymistä.

Myyntiluvan haltijan perustelut OS-käyrien ekstrapolaatioiden katkaisujen aikapisteille olivat osittain epäjohdonmukaiset, minkä takia siihen liittyvää epävarmuutta haluttiin testata yhdistettynä utiliteettimenetelmän valintaan.

Fimean skenaarioanalyysissä, jossa utiliteettiarvot perustuivat terveydentilaan ja OS-käyrän ekstrapolaatio katkaistiin viikon 32 kohdalla, ICER nousi noin 106 000 euroon. Kun OS-käyrän ekstrapolaatiossa käytettiin katkaisematonta jakaumaa, ICER nousi noin 171 000 euroon. Fimean skenaarioanalyysien tulokset on eritelty tarkemmin **taulukossa 13**.

**Taulukko 13.** Tulokset skenaarioanalyysistä, joissa utiliteettiarvot perustuivat terveydentilaan verrattuna myyntiluvan haltijan perusanalyysiin, kun vertailuhoitona on 5-FU ja sisplatiini.

Skenaario	Inkrementaaliset tulokset		
	Kustannukset €	QALYt	ICER (muutos %)
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>			
- time to death -menetelmään perustuvat utiliteetit - 40 viikon kohdalta katkaistu OS-aineisto (lognormaali jakauma)	■	■	76 759
<b>Myyntiluvan haltijan skenaario</b>			
- terveydentilaan perustuvat utiliteetit - 40 viikon kohdalta katkaistu OS-aineisto (lognormaali jakauma)	■	■	89 118 (+16 %)
<b>Fimean skenaariot</b>			
- terveydentilaan perustuvat utiliteetit - 32 viikon kohdalta katkaistu aineisto (lognormaali jakauma)	■	■	106 428 (+ 38 %)
- terveydentilaan perustuvat utiliteetit - katkaisematon OS-aineisto (lognormaali jakauma)	■	■	170 956 (+ 122 %)

#### 4.4. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli pohjautuu pääosin KEYNOTE-590-tutkimuksen tuloksiin, jossa pembrolitsumabin, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa on verrattu lumeen, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon. Satunnaistettuun tutkimukseen nojaava vertailuasetelma on luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen, vaikka tutkimuspopulaatio harvoin vastaa täysin reaali maailmassa hoidettavaa populaatiota. Epäsuoraa vertailua pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon tehosta muihin kemoterapioihin ei pystytty muodostamaan kirjallisuushaun perusteella, joten myyntiluvan haltija oletti kliinisten asiantuntijoidensa näkemysten perusteella muiden kemoterapioiden tehon olevan samankaltainen kuin 5-FU:lla ja sisplatiinilla. Myöskään Fimean arviointiryhmä ei pystynyt toteuttamaan epäsuoraa vertailua muihin hoitovaihtoehtoihin. Näin ollen kemoterapiat-vertailuhoitoon tehtyä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta ei voida pitää täysin luotettavana.

Fimean arviointiryhmä kiinnitti erityisesti huomiota myyntiluvan haltijan kokonaiselossoloajan sekä elossaoloajan ennen taudin etenemistä mallinnukseen. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä Kaplan-Meier-käyrät katkaistiin ennen ekstrapolaatiojakaumien sovittamista. Perusteena tähän oli kokonaiseen aineistoon sovitettujen jakaumien tilastollinen ja visuaalinen soveltumattomuus sekä kliinisen uskottavuuden puute. PFS-tuloksiin liittyvä mallinnus tehtiin 10 viikon kohdalta katkaistun Kaplan-Meier-käyrän loppuosaan. Viikon 10

katkaisukohta perustui tutkimuksen protokollan määrittämään ajankohtaan, jossa potilaiden kasvainten kuvausten arviointi tehtiin viikolla 9 ( $\pm$  1 viikko). OS-ekstrapolaatioissa Kaplan-Meier-käyrän katkaisu 40 viikon kohdalta perustui puolestaan tilastollisilla menetelmillä tehtyihin havaintoihin Kaplan-Meier-käyrien rakenteellisista muutoksista. Näin ollen PFS- ja OS-ekstrapolaatioissa käytetyt menetelmät eroavat toisistaan, ja myyntiluvan haltijan perustelut tälle epä johdonmukaisuudelle ovat puutteelliset.

Myyntiluvan haltijan esittämistä vaihtoehtoisista OS-skenaarioista lähes kaikissa ICER kasvoi merkittävästi verrattuna perusanalyysiin, ja ainoastaan yhdessä skenaariossa ICER oli pienempi kuin perusanalyysissä. Lognormaalijakauman sovittaminen kokonaiseen Kaplan-Meier-käyrään katkaistun aineiston sijaan kasvatti ICERiä jopa 160 000 euroon per QALY, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrattiin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmään. Skenaarioanalyysissä, joissa 40 viikon kohdalta katkaistuun aineistoon sovitettiin muita jakaumia, ICER oli välillä 86 000–143 000 €/QALY, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrattiin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmään. Mallinnuksen kokonaiselossaoloajan ekstrapolaatioihin liittyy merkittävää epävarmuutta, mikä on nähtävissä näistä skenaarioanalyysien tuloksista.

Myyntiluvan haltija oli perusanalyysissä tarkastellut utiliteettiarvoja time to death -menetelmällä. Tätä valintaa myyntiluvan haltija perusteli kirjallisuudella sekä NICE:n aiemmilla päätöksillä. Skenaarioanalyysissä myyntiluvan haltija oli tutkinut utiliteettiarvoja vaihtoehtoisella tavalla, joka perustui kuoleman läheisyyden sijaan potilaiden terveydentilaan. Fimean arviointiryhmän mukaan terveydentilaan perustuva menetelmä mahdollistaisi paremmin samankaltaisten valmisteiden utiliteettiarvojen keskinäisen vertailun ja olisi tässä tapauksessa myös konservatiivisempi tapa arvioida utiliteettien kertymistä. Terveydentilaan perustuvalla utiliteetti-arviointimenetelmällä ICER nousi 89 000 euroon per QALY, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrattiin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmään.

Fimean arviointiryhmä ei nähnyt tarvetta tehdä omaa perusanalyysiään, vaan yhdisti myyntiluvan haltijan tekemiä skenaarioanalyysijä. Konservatiivisemmän utiliteettien määrittämismenetelmän lisäksi skenaarioanalyysissä haluttiin tutkia eri OS-käyrien katkaisuajankohtien vaikutusta analyysin lopputulemaan. Kun skenaarioanalyysissä käytettiin terveydentiloihin perustuvaa utiliteettimenetelmää ja OS-käyrän ekstrapolaation katkaisukohta oli 32 viikkoa, ICER nousi noin 106 000 euroon, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrattiin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmään. Vastaavasti kun terveydentiloihin perustuva utiliteettimenetelmä yhdistettiin skenaarioon, jossa kokonaiseen OS-aineistoon sovitettiin jakauma, skenaarioanalyysissä ICER nousi 170 000 euroon, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrattiin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmään. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli siis herkkä utiliteettimenetelmän valinnalle.

Fimean arviointiryhmä kiinnitti mallinnuksessa huomiota myös aikahorisontin valintaan. Ruokatorvisyöpä on aggressiivinen tauti, jossa viiden vuoden elossaoloaika on Syöpärekisterin mukaan vain noin 17 %. Mallin potilaat sairastavat leikkaukseen soveltumatonta, edennyttä tai etäpesäkkeistä tautia, joten on odotettavissa, että heidän elossaolo-osuutensa on alhaisempi kuin keskimäärin kaikilla ruokatorvisyöpää sairastavilla potilailla. Näin ollen on epätodennäköistä, että terveyshyötyjä kertyisi kovin paljon mallin potilaille vielä 10 vuoden jälkeen. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä, jossa tarkastellaan 10 vuoden aikahorisonttia, ICER kasvoi noin 109 000 euroon per QALY, kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrattiin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmään.

Kustannusvaikuttavuusmallissa jatkohoitoa saaneiden potilaiden osuus kaikissa mallin hoitohaaroissa saatiin KEYNOTE-590-tutkimuksen PD-L1-positiivisesta potilasjoukosta. Tässä potilasjoukossa yksikään potilas ei saanut jatkohoitona immuno-onkologista (IO)

hoitoa. IO-hoitoa voidaan kuitenkin pitää varteenotettavana jatkohoitona erityisesti vertailuhoitohaarassa. Esimerkiksi nivolumabi on saanut vuonna 2021 myyntiluvan leikkaukseen soveltumattoman, edenneen, uusiutuneen tai etäpesäkkeisen ruokatorven levyepiteelikarsinooman (ESCC) hoitoon aiemman fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolumalpaajahoidon jälkeen. Jos IO-hoito olisi vaihtoehtona toisessa hoitolinjassa, voisi se pidentää elossaoloaikaa vertailuhoitohaarassa, mutta myös kasvattaa vertailuhoitohaaran kustannuksia. Tällöin sekä terveyshyödyt että kustannukset kasvaisivat vertailuhoitohaarassa, jolloin todellista vaikutusta ICERiin ei tiedetä.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy epävarmuutta, josta suurin osa liittyy elossaoloajan mallinnukseen sekä utiliteettimenetelmän valintaan. Myyntiluvan haltijan ja Fimean esittämien skenaarioanalyysien tuloksista on nähtävissä, että myyntiluvan haltijan esittämän perusanalyysin tulos on skenaarioista lähes matalin ja lähes kaikki muutokset skenaarioanalyyseissä kasvattavat ICER-arvoa. Tästä voidaan päätellä, että myyntiluvan haltijan esittämän perusanalyysin tulosta voidaan pitää kustannusvaikuttavuuden alarajana listahinnoin laskettuna.



## 5. Kustannukset ja budjettivaikutus

Budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin, jossa huomioitiin hoidon kesto, potilasmäärä sekä lääke- ja annostelukustannukset. Myyntiluvan haltija toimitti pyynnöstä arvion potilasmäärästä, mutta ei budjettivaikutuslaskelmaa.

### 5.1. Potilasmääräarvio

#### 5.1.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltija toimitti asiantuntijapalautteeseen perustuvan potilasmääräarvion (**taulukko 14**). Sen mukaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoon soveltuvia eli PD-L1-positiivisia (CPS  $\geq$  10) potilaita Suomessa olisi vuosittain 44. Myyntiluvan haltija käytti laskelmansa pohjana Syöpärekisterin tiedoista saatua ruokatorvisyövän kuolleisuutta, jonka perusteella arvioitiin paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ruokatorvisyövän potilasmäärää. Kuolleiden kokonaismäärästä vähennettiin yleisesti hoitoon sopimattomat potilaat. Tämän jälkeen noin 60–65 % potilaista oletettiin soveltuvan platina-fluoropyrimidiini-immuno-onkologiseen hoitoon. Lopuksi laskelmassa huomioitiin vielä PD-L1-positiiviset (CPS  $\geq$  10) potilaat.

**Taulukko 14.** Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon uudessa käyttöaiheessa.

Ensilinjan ruokatorvisyöpäpotilaat	Keskiarvo 2015–2019	Lähde ja lisätietoja
Kuolleet	269	Syöpärekisteri 2015–2019 tilastot: Ruokatorvisyöpä C15, kuolleisuus
Yleisesti hoitoon sopivia etäpesäkkeisiä potilaita 50 %	134	Myyntiluvan haltijan kliininen asiantuntija
Platina-fluoropyrimidiini-immuno-onkologiseen hoitoon sopivia yhteensä 60–65 %	87	Myyntiluvan haltijan kliininen asiantuntija. Sytä lisäkarsintaan: munuaistoksisuus, autoimmuunisairaudet, PS <sup>a</sup> -luokka, immuno-onkologisten hoitojen vasta-aiheet, HER2+
PD-L1-positiiviset (CPS $\geq$ 10) 50 %	44	KEYNOTE-590 mukainen (aikaisemmissa ruokatorven syövän tutkimuksissa < 50 %)

<sup>a</sup> Toimintakykyluokka.

#### 5.1.2. Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan myyntiluvan haltijan arvio platina-fluoropyrimidiini-immuno-onkologiseen hoitoon soveltuvista potilaista (60–65 %) on yliarvio, ja 40 % olisi lähempänä todellisuutta. Myyntiluvan haltijan potilasmääräarviossa ei ole otettu huomioon ruokatorvi-mahalaukkurajaa sairastavia potilaita, vaan pelkästään ruokatorvisyöpää sairastavat. Ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavien potilaiden todellista määrää ei kuitenkaan tiedetä, sillä ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavat kuuluvat ICD-10-koodistossa mahasyöpien alakategoriaan ja osa tapauksista voi olla myös toisin kirjattu. Myyntiluvan haltijan arvioon potilasmäärästä liittyy siis epävarmuutta molempiin suuntiin.

Koska epävarmuuden suuruutta ei todellisuudessa tiedetä, Fimean arviointiryhmä pitää myyntiluvan haltijan kokonaisarviota, 44 potilasta, oikean suuntaisena.

## 5.2. Hoidon kesto

Keskimääräistä hoidon kestoä käyttöaiheen mukaisessa (PD-L1 CPS  $\geq$  10) populaatiossa ei ole julkaistu, minkä vuoksi Fimea käytti budjettivaikutuslaskelmassaan KEYNOTE-590-tutkimuksen koko populaation keskimääräisiä hoidon kestoja. Keskimääräinen hoidon kesto oli pembrolitsumabi-yhdistelmähoitohaarassa 7,7 kuukautta. Vastaavasti lumeen, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähaarassa keskimääräinen hoidon kesto oli 5,8 kuukautta (13).

Budjettivaikutuslaskelmassa oletettiin, että kaikkien vertailuhoitojen kesto on sama kuin KEYNOTE-590-tutkimuksen lumeen, 5-FU:n ja sisplatiinin hoitohaarassa eli 5,8 kuukautta (13).

## 5.3. Potilaskohtaiset kustannukset

Fimea on arvioinut eri hoitovaihtoehtojen kokonaiskustannuksia (lääke- ja annostelukustannukset) suomalaiselle esimerkkipotilaalle. Paino ja ihon pinta-alatiedot on muodostettu Finterveys2017-tutkimuksen (22) aineiston perusteella siten, että  $\geq$  30-vuotiaiden miesten ja naisten keskimääräisiä mittoja painotettiin ruokatorvisyövän ilmaantuvuuden sukupuolijakaumalla (8). Näin ollen keskimääräisenä painona käytettiin 83,0 kg ja kehon pinta-alana 1,99 m<sup>2</sup> Mostellerin kaavalla laskettuna. Koska pembrolitsumabia ei annostella potilaan painon tai ihon pinta-alan perusteella, suomalaisen esimerkkipotilaan kokoero verrattuna KEYNOTE-590-tutkimuksen eurooppalaiseen potilasjoukkoon (paino: ■■■ kg, ihon pinta-ala: ■■■ m<sup>2</sup>) ei vaikuta budjettivaikutukseen merkittävästi.

Arviossa on käytetty lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (i.v.) tai verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.). Lääkekustannukset on laskettu kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Kustannuksia arvioitaessa oletettiin, että infuusioannospakkauksia ei jaeta, eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Suun kautta annettavien lääkkeiden pakkaukset puolestaan oletettiin jaettavaksi.

Lääkkeiden annostus perustui käytettyjen lääkkeiden valmisteyhteenvedon annosohjeisiin. Platinapohjaisten solunsalpaajien (sisplatiini ja oksaliplatiini) hoidon kesto rajattiin kuuteen kolmen viikon hoitosykliin KEYNOTE-590-tutkimuksen mukaisesti. (13)

Infuusiona annettavien lääkkeiden annostelukustannukset saatiin HUSin palveluhinnastosta<sup>13</sup> (23) ja Terveysthuollon yksikkökustannukset Suomessa 2014 -julkaisusta<sup>14</sup> (20). Jos samana päivänä annettiin useampi infuusio, ei näille laskettu erillisiä annostelukustannuksia pois lukien yhdistelmähoitot, joissa käytettiin myös jatkuvia infusioita. Näille jatkuville infusioille infuusioportin asennus ja poisto huomioitiin ainoastaan kerran hoidon aikana. Suun kautta annettaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia.

---

<sup>13</sup> Pysyvän injektioportin asettaminen (1202 €, TPH20ZXD30), infuusioportin poisto (344 €, TPH90), uusintakäynti (155 €, 7301). HUS Palveluhinnasto 2021, Syöpäkeskus.

<sup>14</sup> Avohoitokäynnin annostelukustannuksena käytettiin yliopistosairaalan syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2021) muunnettiin vastaamaan vuoden 2020 hintatasoa (vuoden 2020 kustannus 322 €).

Tarkemmat potilaskohtaiset hoitosykliit ja syklikohtaiset annostelu- ja lääkekustannukset on eritelty liitteessä 22.

### 5.3.1. Nykyhoidon kustannukset

Fimean arvio pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon mahdollisista vertailuhoidoista on esitetty taulukossa 1. Fimean arvio vertailuhoitojen keskimääräisestä potilaskohtaisesta lääke- ja annostelukustannuksesta on noin 9 000 €, kun hoidon kesto on 5,8 kuukautta (taulukko 15).

**Taulukko 15.** Vertailuhoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset.

Vertailuhoidot	Kustannukset hoidon kestolla 5,8 kk
CF	11 917 €
CX	2 421 €
ECF	12 182 €
ECX	3 515 €
EOX	7 976 €
FLOT	12 575 €
FO	16 378 €
XELOX	4 890 €
<b>Keskimääräinen kustannus</b>	<b>8 982 €</b>

**CF:** sisplatiini ja 5-fluorourasiili; **CX:** sisplatiini ja kapesitabiini; **ECF:** epirubisiini, sisplatiini, 5-fluorourasiili; **ECX:** epirubisiini, sisplatiini, kapesitabiini; **EOX:** epirubisiini, oksaliplatiini, kapesitabiini; **FLOT:** 5-fluorourasiili, leukovoriini, oksaliplatiini, dosetakseli; **FO:** 5-fluorourasiili ja oksaliplatiini; **XELOX:** oksaliplatiini ja kapesitabiini.

### 5.3.2. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannukset

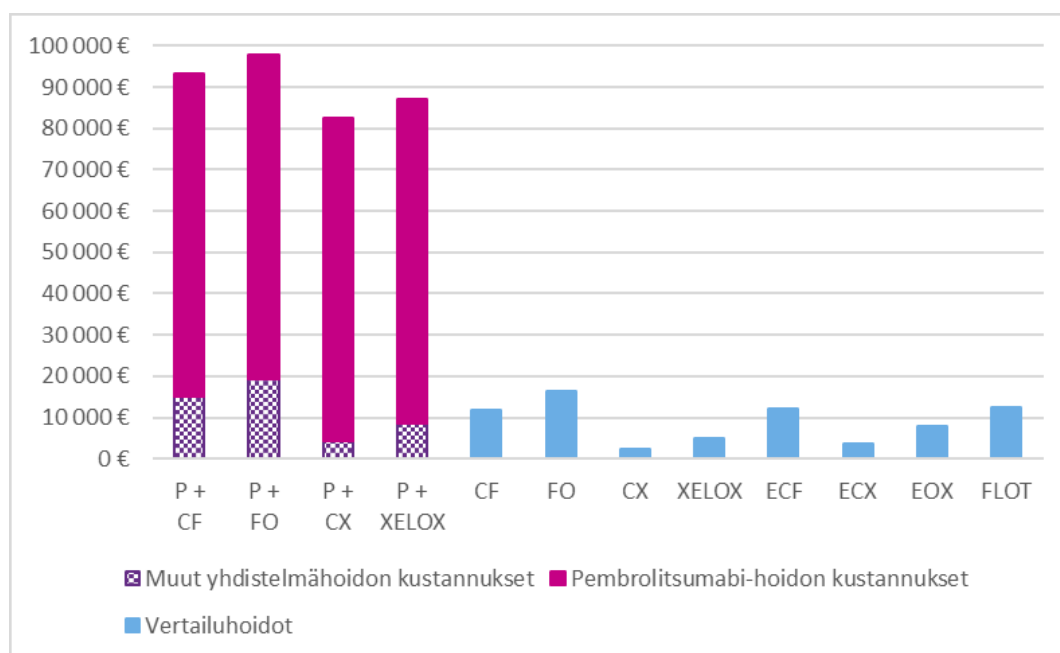
Fimean arvio keskimääräisestä pembrolitsumabi-hoidon potilaskohtaisesta lääke- ja annostelukustannuksesta on noin 90 000 €, kun hoidon kesto on 7,7 kuukautta (taulukko 16).

**Taulukko 16.** Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset.

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidot	Kustannukset hoidon kestolla 7,7 kk
Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	93 383 €
Pembrolitsumabi + 5-FU + oksaliplatiini	97 844 €
Pembrolitsumabi + kapesitabiini + sisplatiini	82 622 €
Pembrolitsumabi + kapesitabiini + oksaliplatiini	87 083 €
<b>Keskimääräinen kustannus</b>	<b>90 233 €</b>

Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidojen potilaskohtaiset kustannukset ovat korkeat riippumatta siitä, mitä kemoterapiapohjaa käytetään. Hoidon kesto huomioiden, pembrolitsumabi-

yhdistelmähoidon keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset ovat noin 81 000 € suuremmat kuin vertailuhoidoilla (**kuvio 8**). Korkeammat kustannukset johtuvat pääosin pembrolitsumabin kustannuksista.



**Kuvio 8.** Pembrolitsumabi-yhdistelmähoitojen (hoidon kesto 7,7 kuukautta) ja vertailuhoitojen (hoidon kesto 5,8 kuukautta) potilaskohtaiset kokonaiskustannukset. **P:** pembrolitsumabi; **CF:** sisplatiini ja 5-fluorourasiili; **CX:** sisplatiini ja kapesitabiini; **ECF:** epirubisiini, sisplatiini, 5-fluorourasiili; **ECX:** epirubisiini, sisplatiini, kapesitabiini; **EOX:** epirubisiini, oksaliplatiini, kapesitabiini; **FLOT:** 5-fluorourasiili, leukovoriini, oksaliplatiini, dosetakseli; **FO:** 5-fluorourasiili ja oksaliplatiini; **XELOX:** oksaliplatiini ja kapesitabiini.

#### 5.4. Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimean budjettivaikutusarvio perustuu oletukseen, että kaikki 44 pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoon soveltuvat ja PD-L1-positiiviset ( $CPS \geq 10$ ) potilaat siirtyvät saamaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa vertailuhoidon sijaan. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoitojen ja vertailuhoitojen kumulatiiviset kustannukset on laskettu eri hoitovaihtoehtojen potilaskohtaisten kustannusten keskiarvoista, ottamatta kantaa todellisiin markkinaosuuksiin.

Fimean arvion mukaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitojen keskimääräinen kokonaiskustannus hoidon kesto huomioiden on noin 4,0 miljoonaa euroa. Vertailuhoitojen keskimääräinen kokonaiskustannus hoidon kesto huomioiden on noin 395 000 euroa. Näin ollen pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutukseksi muodostuu noin 3,6 miljoonaa euroa (**taulukko 17**).

**Taulukko 17.** Interventio- ja vertailuhoitoaarojen keskimääräiset kokonaiskustannukset hoidon kesto huomioiden kaikille potilaille (n = 44).

	<b>Kustannukset, kun hoidon kesto on huomioitu<sup>a</sup></b>
Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidot	3 970 265 €
Vertailuhoidot	395 197 €
<b>Erotus</b>	<b>3 575 069 €</b>

<sup>a</sup> Hoidon kesto pembrolitsumabi-yhdistelmähoidoilla 7,7 kk ja vertailuhoidoilla 5,8 kk.

## 5.5. Pohdinta

Budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemään laskelmaan. Laskelmassa on huomioitu myyntiluvan haltijan oletus potilasmäärästä sekä hoidon kesto KEYNOTE-590-tutkimuksesta. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutus on Fimean arvion mukaan listahinnoin noin 3,6 miljoonan euroa. Arvioon liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta johtuen hoidon kestosta, keskimääräisen potilaan ominaispiirteistä sekä vertailuhoidojen todellisesta käytöstä.

Budjettivaikutuksen arvioinnissa on käytetty pembrolitsumabi-yhdistelmähoidoille eri hoidon kestoja kuin vertailuhoidoille. Hoitojen kestoina on käytetty KEYNOTE-590-tutkimuksen koko potilaspopulaation hoidon kestoja eri hoitoaaroissa, mutta nämä eivät välttämättä vastaa myyntiluvan käyttöaiheen mukaisen potilaspopulaation hoidon kestoja. Jos vertailuhoidojen kesto oletettaisiin samaksi kuin pembrolitsumabi-yhdistelmähoidoilla, budjettivaikutus laskisi hieman.

Budjettivaikutus on laskettu potilaalle, jonka keskimääräinen paino ja ihon pinta-ala on saatu suomalaisesta FinTerveys2017-tutkimuksesta. Tällainen potilas ei välttämättä vastaa todellista keskimääräistä ruokatorvi- tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavaa potilasta, sillä näillä potilailla todetaan usein nielemisvaikeuksia ja painon laskua. Lisäksi keskimääräinen suomalainen potilas on kookkaampi kuin KEYNOTE-590-tutkimuksen keskimääräinen eurooppalainen potilas. Potilaan painolla ja ihon pinta-alalla ei kuitenkaan ole merkitystä pembrolitsumabin annosteluun, sillä sitä annostellaan kiinteällä annoksella. Näin ollen painon ja ihon pinta-alalla ei ole suurta merkitystä budjettivaikutuksen suuruuteen.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan Suomessa ruokatorvisyövän hoidossa käytetään ensisijaisesti kahden lääkkeen yhdistelmiä, sillä kolmen lääkkeen yhdistelmissä haittatapahtumat lisääntyvät. Budjettivaikutusarviossa on kuitenkin otettu huomioon kaikki mahdolliset hoitovaihtoehdot ja niiden kustannusten keskiarvo, ottamatta kantaa markkinaosuuksien todelliseen jakaantumiseen eri yhdistelmähoidoissa. Oletusten aiheuttamista rajoituksista huolimatta budjettivaikutusarvio on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa.

## 6. Johtopäätökset

- KEYNOTE-590-tutkimuksessa havaittiin pembrolitsumabin, 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin teho lumeen, 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon verrattuna kaikkien päätulosmuuttujien osalta.
- Kokonaiselossaoloaika (OS) oli pembrolitsumabi-haarassa 4,1 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa potilailla, joiden kasvaimet ovat PD-L1-positiivisia (CPS  $\geq$  10). Vastaavasti elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli pembrolitsumabi-haarassa 1,8 kuukautta pidempi lumehaaraan verrattuna.
- KEYNOTE-590-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin kolmella eri mittarilla. Tulosten mukaan elämänlaatu säilyi kaikilla mittareilla arvioituna 18 viikon hoidon aikana kummassakin haarassa eikä eroja ryhmien välillä ollut kummassakin hoitohaarassa.
- KEYNOTE-590-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.
- Minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin KEYNOTE-590-tutkimuksessa sekä pembrolitsumabi- että lumehaarassa lähes yhtä paljon. Tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin pembrolitsumabi-monoterapian tai 5-FU- ja sisplatiinihoitojen turvallisuusprofiileihin nähden.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan pembrolitsumabin, 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 77 000 €/QALY, kun sitä vertaa 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon. Vastaavasti kun pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa verrataan kemoterapiat-vertailuhoitoon, ICER on noin 83 000 €/QALY.
- Analyysissä, jossa pembrolitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää verrattiin kemoterapiat-vertailuhoitoon, kemoterapioiden tehon oletettiin olevan samankaltainen kuin 5-FU:lla ja sisplatiinilla, eikä oletus perustunut epäsuoraan vertailuun. Näin ollen kemoterapiat-vertailuun tehtyä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta ei voida Fimean arviointiryhmän mukaan pitää täysin luotettavana.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy epävarmuutta, josta suurin osa liittyy elossaoloajan mallinnukseen sekä utiliteettimenetelmän valintaan. Fimean arviointiryhmä toteutti omat skenaarioanalyysit yhdistämällä myyntiluvan haltijan utiliteettimenetelmään ja elossaoloaikaan liittyviä skenaarioita.
- Myyntiluvan haltijan ja Fimean esittämien skenaarioanalyysien tuloksista on nähtävissä, että myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulos on skenaarioista lähes matalin ja lähes kaikki skenaarioanalyysissä tehtävät muutokset kasvattavat ICER-arvoa. Tästä voidaan päätellä, että myyntiluvan haltijan esittämän perusanalyysin tulosta voidaan pitää kustannusvaikuttavuuden alarajana listahinnoin laskettuna.
- Budjettivaikutusten arviointi perustuu Fimean laskelmiin. Myyntiluvan haltijan mukaan pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoon soveltuvia potilaita voi Suomessa olla vuosittain 44. Fimean arviointiryhmän mukaan arvio on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa.

- Fimean arvion mukaan Potilaskohtaiset kustannukset pembrolitsumabi-yhdistelmähoidolle ovat noin 90 000 euroa. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutus on listahinnoin noin 3,6 miljoonan euroa, kun hoidettavia potilaita on 44.

# Lähteet

1. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, ym. Oesophageal cancer. Vsk. 390, The Lancet. Elsevier; 2017. s. 2383–96.  
<http://www.thelancet.com/article/S0140673617314629/fulltext>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Opdivo: EPAR - Public assessment report. First published: 03/08/2021 EMA/CHMP/395647/2021. 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
3. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. The TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
4. Salo JA, Räsänen J, Joensuu H. Ruokatorven ja mahansuun syövän levinneisyyسمääritys. Teoksessa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L, toimittajat. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim;
5. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, ym. Oesophageal Cancer. Nat Rev Dis Prim. 2017 [1.9.2021];3:17048. /pmc/articles/PMC6168059/
6. Siewert J, Stein H. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg. 1998 [1.9.2021];85(11):1457–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823902/>
7. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Tautiluokitus ICD-10. Suom 3 Uudist Pain Maailman terveysjärjestön luokituksesta ICD-10. 2011; <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201205085423>
8. Syöpätalastosovellus - Syöpärekisteri. [31.8.2021].  
<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilistot/>
9. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, ym. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:v50–7.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): esophageal and esophagogastric junction cancers, version 4.2021. 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>
11. Valmisteyhteenveto: Keytruda (pembrolitsumabi). EMEA/H/C/003820 - II/0097. 2021 [11.8.2021]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fi.pdf)
12. Valmisteyhteenveto: Cisplatin Accord (sisplatiini). 2011 [31.8.2021].  
<http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humspc/5/12793225.pdf>
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Keytruda (pembrolitsumabi): EPAR - Public assessment report. 2021 [11.8.2021].  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
14. Sun J-M, Shen L, Shah M, ym. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet (London, England). 2021 [30.8.2021];398(10302):759–71.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674/>
15. Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, ym. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in



- patients with advanced esophageal cancer: The phase III KEYNOTE-590 study. [https://doi.org/10.1200/JCO2021393\\_suppl168](https://doi.org/10.1200/JCO2021393_suppl168). 2021;39(3\_suppl):168–168.
16. Tilastokeskus. Kuolleet, 2018. Päivitetty 22.10.2020. <https://www.stat.fi/til/kuol/index.html>
  17. Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019). NICE; [25.8.2021]. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l>
  18. Tilastokeskus. Julkisten menojen hintaindeksi - Terveysthuolto. Päivitetty 16.6.2021. 2020.
  19. HUS. PALVELUHINNASTO 2021 Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut.
  20. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysthuolto- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. 2014 [25.8.2021]. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL\\_RAPO3\\_2014\\_web.pdf](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf)
  21. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study: 2017;32(2):493–9.
  22. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. Terveysthuolto, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa FinTerveysthuolto 2017-tutkimus RAPORTTI 4 | 2018. [21.9.2021]; <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>
  23. HUS. HUS palveluhinnasto 2021 Osa 1 Tuoteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. [21.9.2021]; <https://www.hus.fi/sites/default/files/2020-12/hus-palveluhinnasto-osa-1-tuotehinnat-2021.pdf>

# Liitteet

**Liite 1.** Muiden maiden arvioinnit ja suositukset.

**Liitetaulukko 1.** Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja kannanotoista.

Maa (arviointielin)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 9.11.2021.
Englanti & Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Suositus julkaistu 20.10.2021. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa suositellaan ensilinjan hoitoon paikallisesti edennyttä tai metastaattista ruokatorvisyöpää tai HER-2-negatiivista ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden PD-L1 CPS-pistemäärä $\geq 10$ . Käyttö edellyttää alennusta pembrolitsumabin hinnasta (commercial agreement).
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Suosittellaan, että HTA-arviointi tehdään. Aikataulusta ei ole tietoa.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Alustava suositus julkaistu 4.11.2021. Pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoa suositellaan tietyin ehdoin, joista yksi on hinnanalennus.
Norja ( <a href="#">Nye metoder</a> )	Arviointi on päätetty aloittaa.
Ruotsi ( <a href="#">Janusinfo</a> )	Kansallinen suositus julkaistu 30.8.2021. NT-rådetin mukaan talousvaikutukset ovat vähäisiä ja heillä on työmalli, jolla PD1- ja PD-L1-estäjien indikaation laajennuksista on mahdollista antaa suositus ilman taloudellista arviointia.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Ei tietoa.
Tanska ( <a href="#">Medicinrådet</a> )	Arviointi aloitettu.

**Liite 2.** KEYNOTE-590-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

**Key inclusion criteria**

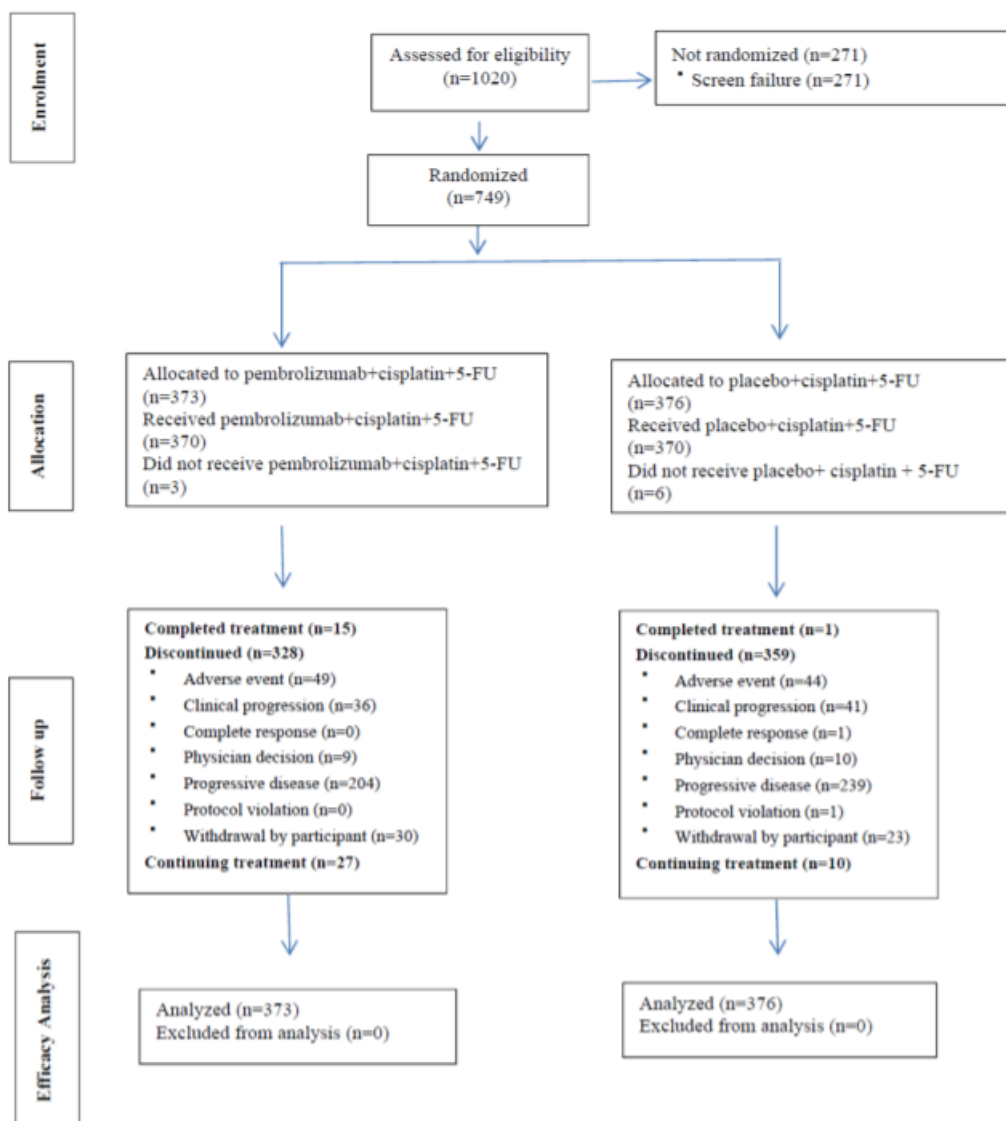
1. Was  $\geq 18$  years of age on the day of signing informed consent.
2. Had histologically or cytologically confirmed diagnosis of locally advanced unresectable or metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus or advanced/metastatic Siewert type 1 adenocarcinoma of the EGJ.
3. Had measurable disease per RECIST 1.1 as determined by the local site investigator/radiology assessment.
4. Had an ECOG PS of 0 to 1.
5. Provided either a newly obtained or archival tissue sample for PD-L1 by IHC analysis.

**Key exclusion criteria**

1. Had locally advanced oesophageal carcinoma that was resectable or potentially curable with radiation therapy (as determined by local investigator). Subjects with Siewert type 1 adenocarcinoma of the EGJ with known HER-2/neu-positive tumours are not eligible.
2. Had previous therapy for advanced/metastatic adenocarcinoma or squamous cell cancer of the oesophagus or advanced/metastatic Siewert type 1 adenocarcinoma of the EGJ.
3. Had a known additional malignancy that was progressing or required active treatment.
4. Had known active central nervous system metastases and/or carcinomatous meningitis. Participants with previously treated brain metastases may have participated provided they met specific criteria.
5. Had an active autoimmune disease that had required systemic treatment in past 2 years.
6. Had a diagnosis of immunodeficiency or was receiving chronic systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of trial treatment, or had a history of organ transplant, including allogeneic stem cell transplant.
7. Had a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or had current pneumonitis.
8. Had an active infection requiring systemic therapy.
9. Had received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or with an agent directed to another co-inhibitory T-cell receptor or had previously participated in a pembrolizumab (MK3475) clinical trial.

**Liite 3.** KEYNOTE-590-tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmääristä.

**Participant flow**



**Liite 4.** KEYNOTE-590-tutkimuksen koko ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (13).

	<b>Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini (n = 373)</b>	<b>Lume + 5-FU + sisplatiini (n = 376)</b>	<b>Yhteensä (n = 749)</b>
<b>Ikä</b>			
Mediaani, vuotta (vaihteluväli)	64 (28-94)	62 (27-89)	63 (27-94)
< 65-vuotta, n (%)	201 (54)	226 (60)	427 (57)
≥ 65-vuotta, n (%)	172 (46)	150 (40)	322 (43)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>			
Miehiä	306 (82)	319 (85)	625 (83)
<b>Maantieteellinen alue, n (%)</b>			
Aasia	196 (53)	197 (52)	393 (53)
Muu maailma	177 (48)	179 (48)	356 (48)
<b>Primääridiagnoosi, n (%)</b>			
Levyepiteelikarsinooma (ESCC)	274 (74)	274 (73)	548 (73)
Adenokarsinooma	58 (16)	52 (14)	110 (15)
Ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma (Siewert tyyppi 1)	41 (11)	50 (13)	91 (12)
<b>Taudin histologia, n (%)</b>			
Adenokarsinooma	99 (27)	102 (27)	201 (27)
Levyepiteelikarsinooma	274 (74)	274 (73)	548 (73)
<b>Taudin luokitus, n (%)</b>			
Etäpesäkkeitä	344 (92)	339 (90)	683 (91)
Paikallisesti edennyt, leikkaukseen sopimaton	29 (8)	37 (10)	66 (9)
<b>Metastaasiluokitus, n (%)</b>			
M0	29 (8)	37 (10)	66 (9)
M1	344 (92)	339 (90)	683 (91)
<b>Aivometastaaseja, n (%)</b>			
Kyllä	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,4)
<b>ECOG-suorituskykyluokka, n (%)</b>			
0	149 (40)	150 (40)	299 (40)
1	223 (60)	225 (60)	448 (60)
2	1 (0)	1 (0)	2 (0)

	<b>Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini (n = 373)</b>	<b>Lume + 5-FU + sisplatiini (n = 376)</b>	<b>Yhteensä (n = 749)</b>
<b>PD-L1 status, n (%)</b>			
CPS ≥ 10	186 (50)	197 (52)	383 (51)
CPS < 10	175 (47)	172 (46)	347 (46)
Ei määritettävissä	6 (2)	6 (2)	12 (2)
Tieto puuttuu	6 (2)	1 (0)	7 (1)

**5-FU:** 5-fluorourasiili; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **PD-L1:** Programmed death ligand 1.

## **Liite 5.** KEYNOTE-590-tutkimuksen tulosmuuttujien määritelmät (13).

### **Primary Objectives/Endpoints:**

- To compare OS between treatment arms in participants with ESCC whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ).
- To compare OS between treatment arms in participants with ESCC.
- To compare OS between treatment arms in participants whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ).
- To compare OS between treatment arms in all participants.
- To compare PFS per RECIST 1.1, as determined by investigator, in participants with ESCC.
- To compare PFS per RECIST 1.1, as determined by investigator, between treatment arms in participants whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ).
- To compare PFS per RECIST 1.1, as determined by investigator, between treatment arms in all participants.

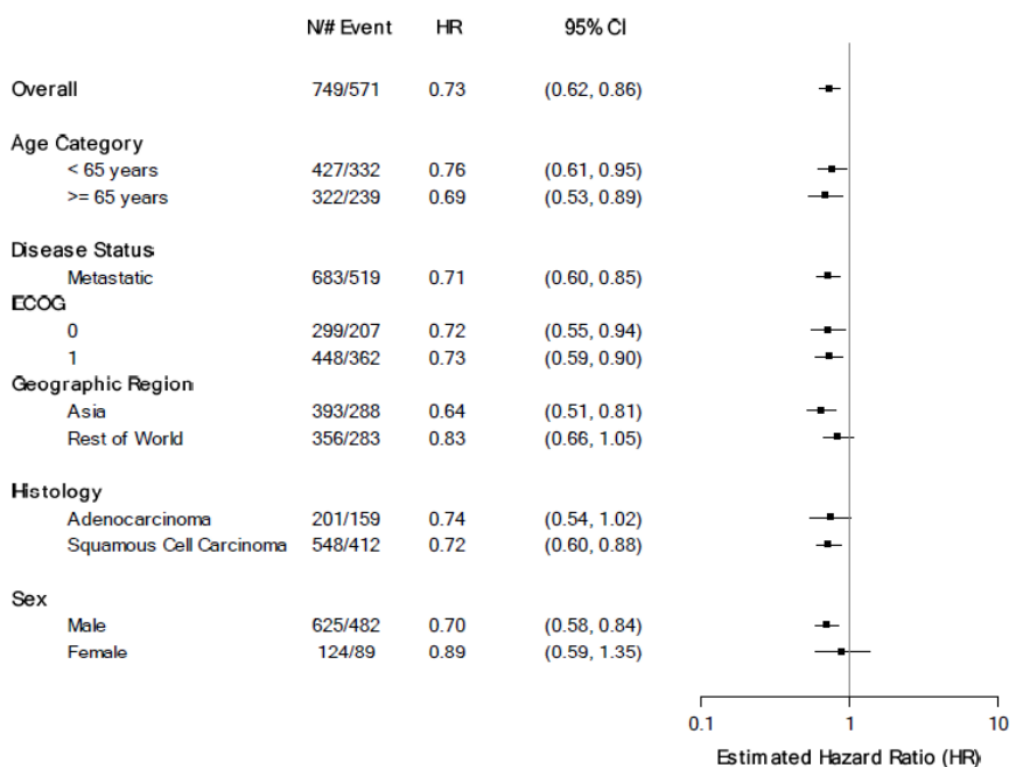
### **Key secondary objectives/Endpoints**

- To evaluate ORR per RECIST 1.1, as determined by investigator, between treatment arms in all participants.

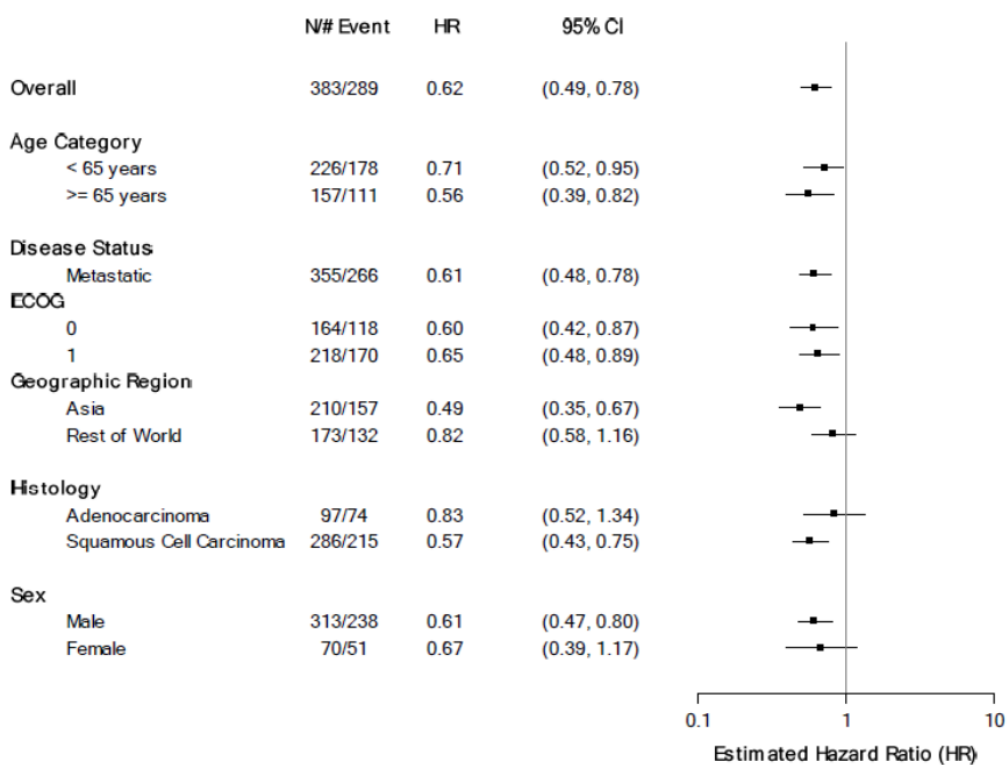
### **Other secondary objectives/Endpoints**

- To evaluate ORR per RECIST 1.1 as determined by investigator, between treatment arms in participants with ESCC whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ), in participants with ESCC, and in participants whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ).
- To evaluate DOR per RECIST 1.1 as determined by investigator between treatment arms in participants with ESCC whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ), in participants whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ), in participants with ESCC, and in all participants.
- To evaluate the safety and tolerability profile.
- To evaluate changes from baseline in HRQoL using the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-OES18 in all participants, in participants with ESCC whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ), in participants with ESCC, and in participants whose tumours are PD-L1 biomarker-positive (CPS  $\geq 10$ ), treated with pembrolizumab plus chemotherapy compared with placebo plus chemotherapy.

**Liite 6.** KEYNOTE-590-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tuloksia sokkoutetun itsenäisen arviointikomitean BICR:n arvioimana.

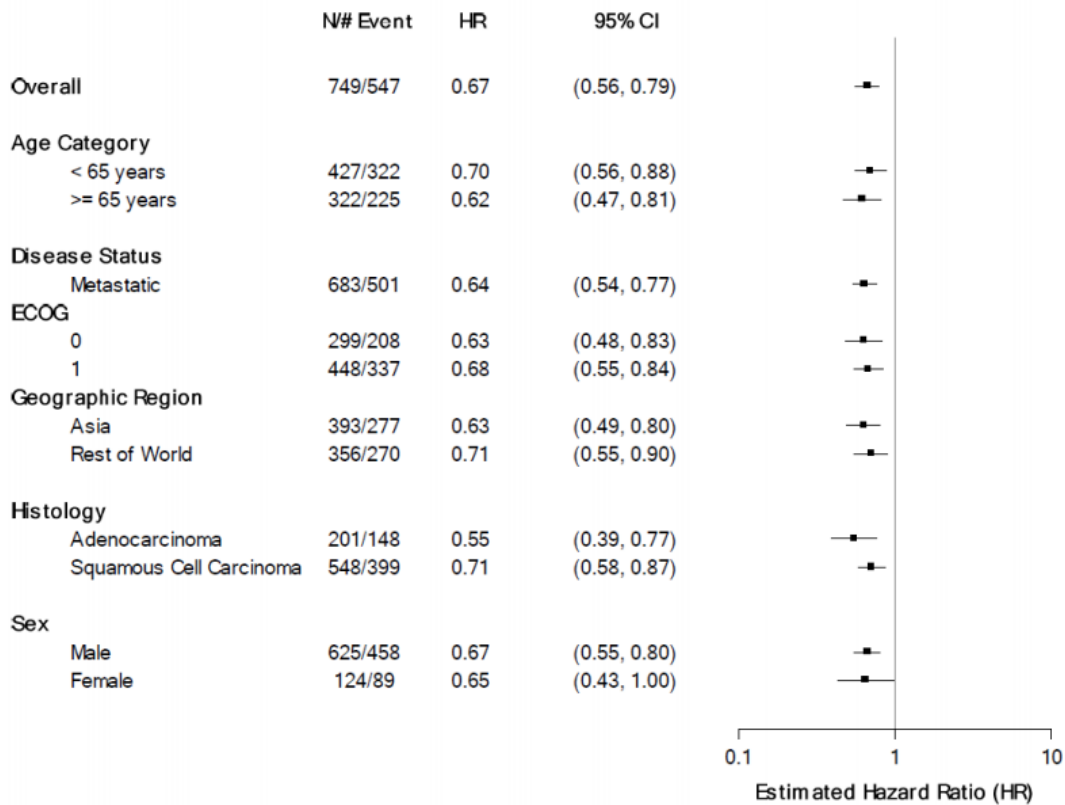


**Liitekuvio 6a.** Koko tutkimuspopulaation alaryhmäanalyysien OS-tuloksia.

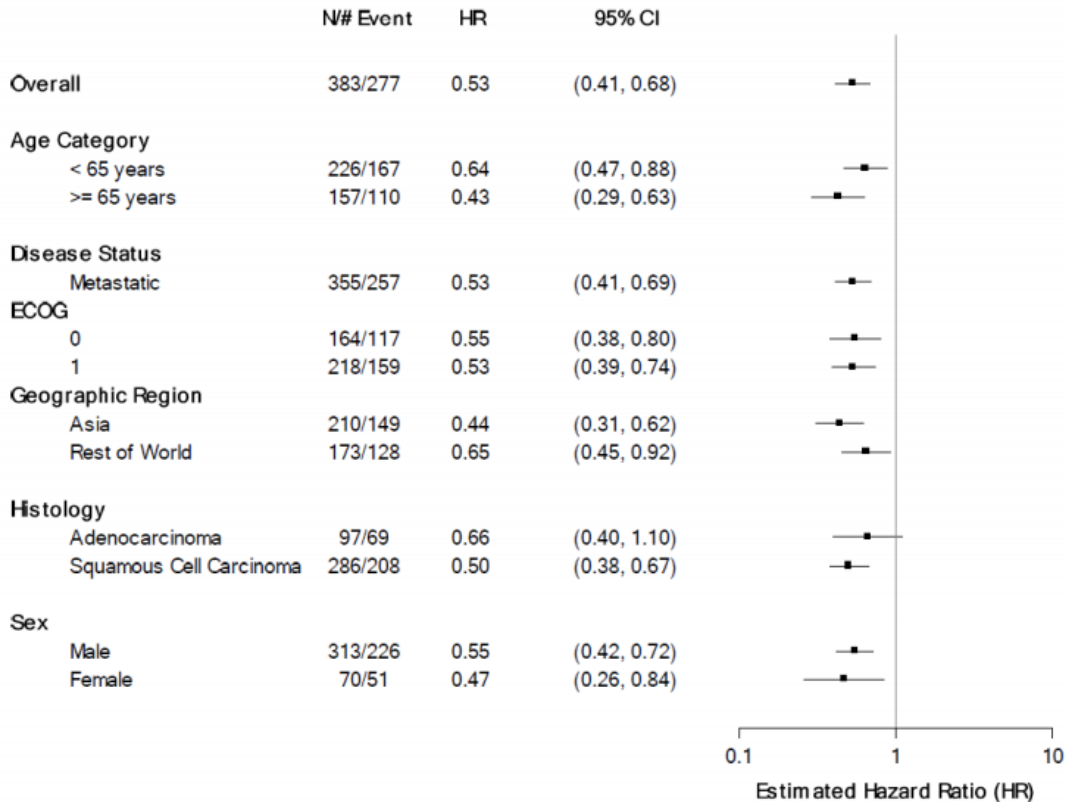


**Liitekuvio 6b.** PD-L1-positiivisten (CPS ≥ 10) potilaiden alaryhmäanalyysien OS-tuloksia.





**Liitekuvio 6c.** Koko tutkimuspopulaation alaryhmäanalyysien PFS-tuloksia.



**Liitekuvio 6d.** PD-L1-positiivisten (CPS ≥ 10) potilaiden alaryhmäanalyysien PFS-tuloksia.

**Liitetaulukko 6e.** OS- ja PFS-tulokset taudin histologian ja PD-L1-statuksen mukaan.

Alaryhmä	OS n, mediaani OS kk (95 % LV) HR (95 % LV)		PFS n, mediaani PFS kk (95 % LV) HR (95 % LV)	
	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	Lume + 5-FU + sisplatiini	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	Lume + 5-FU + sisplatiini
<b>ESCC, CPS ≥ 10</b>	<b>n = 143</b> 13,9 (11,1–17,7)	<b>n = 143</b> 8,8 (7,8–10,5)	<b>n = 143</b> 7,3 (6,2–8,2)	<b>n = 143</b> 5,4 (4,2–6,0)
HR	0,57 (0,43–0,75)		0,53 (0,40–0,69)	
<b>Adeno- karsinooma, CPS ≥ 10</b>	<b>n = 43</b> 12,1 (9,6–18,7)	<b>n = 54</b> 10,7 (8,2–15,3)	<b>n = 43</b> 8,0 (6,0–8,3)	<b>n = 54</b> 6,0 (4,1–6,2)
HR	0,83 (0,52–1,34)		0,49 (0,30–0,81)	
<b>ESCC, CPS &lt; 10</b>	<b>n = 121</b> 10,5 (9,2–13,5)	<b>n = 126</b> 11,1 (9,1–12,4)	<b>n = 121</b> 6,2 (6,0–6,4)	<b>n = 126</b> 6,0 (5,3–6,2)
HR	0,99 (0,74–1,32)		0,83 (0,64–1,10)	
<b>Adeno- karsinooma, CPS &lt; 10</b>	<b>n = 54</b> 12,7 (8,1–16,1)	<b>n = 46</b> 8,4 (5,5–13,0)	<b>n = 54</b> 6,3 (5,6–8,3)	<b>n = 46</b> 5,7 (3,5–6,3)
HR	0,66 (0,42–1,04)		0,76 (0,49–1,19)	

**Lähde:** (14) appendix, Table S6.

**Liite 7.** Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät pembrolitsumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, joissa ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää hoidettiin yhdessä mahasyövän kanssa.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 26.8.2021. Hakutermit: Pembrolizumab and chemotherapy | Esophageal Cancer OR Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 35 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 5 tutkimusta (**liitetaulukko 7**), ja 30 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Kuusi tutkimusta oli keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn)
- Kolmessa tutkimuksessa ei oltu vielä aloitettu potilaiden rekrytointia
- Yksi tutkimuksista oli faasin 1/2 tutkimus.
- Neljästä tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (KEYNOTE-590, KEYNOTE-181 China Extension, KEYNOTE-181, KEYNOTE-062)
- Ei tutkittu ruokatorvisyöpää (n = 13): NCT03342937, NCT03221426, NCT04882241, NCT04813523, NCT03675737, NCT04859582, NCT04069273, NCT03064490, NCT04997837, NCT02589496, NCT03615326, NCT02918162, NCT03488667
- Ei koske pembrolitsumabia (n = 3): NCT04437212, NCT04644250, NCT03959293

**Liitetaulukko 7.** Meneillään olevat tutkimukset pembrolitsumabin vaikutuksista ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa.

Tutkimuksen tunniste	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensis. tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy <sup>a</sup>
NCT02954536 (faasi 2)	First Line Stage IV HER2-positive Metastatic Esophagogastric (EG) Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab, trastuzumab, capecitabine/ cisplatin</li> </ul>	37	PFS	1.11.2021
NCT04210115 KEYNOTE-975 (faasi 3)	Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab+ FP or FOLFOX Therapy+ Radiotherapy</li> <li>Placebo+FP or FOLFOX Therapy+ Radiotherapy</li> </ul>	81	OS, EFS <sup>b</sup>	21.2.2026
NCT02998268 (faasi 2)	Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Chemoradiation</li> </ul>	46	DFS	1.7.2021
NCT04807673 (faasi 3)	Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab+ Paclitaxel+ Cisplatin+ Surgery+ Pembrolizumab (228)</li> <li>Neoadjuvant chemoradiotherapy+ Surgery (114)</li> </ul>	342	EFS <sup>b</sup>	1.5.2023
NCT04435197 (faasi 2)	Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Esophagus	Pembrolizumab Injection + Carboplatin (AUC=2) IV and paclitaxel + Radiotherapy	143	Pathologic complete response	1.6.2023

<sup>a</sup> Tiedonkeruu päättyi ensisijaisen tulosmuuttujan osalta. <sup>b</sup> Event-free Survival

**Liite 8.** Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita.



**Liitekuvio 8.** Pembrolitsumabi+5-FU+sisplatiini-hoito, jakauma katkaistu viikon 40 kohdalla, PD-L1-positiiviset (CPS  $\geq$  10) potilaat. Pinkki viiva on havainnollistus aineiston katkaisusta viikolla 40 (kuukausi 10). **Lähde:** myyntiluvan haltijan kuvaaja muokattuna.

**Liite 9.** Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita.



**Liitekuvio 9.** 5-FU+sisplatiini-hoitoaara, jakauma katkaistu viikon 40 kohdalla, PD-L1-positiiviset (CPS  $\geq$  10) potilaat. Pinkki viiva on havainnollistus aineiston katkaisusta viikolla 40 (kuukausi 10). **Lähde:** myyntiluvan haltijan kuvaaja muokattuna.

**Liite 10.** Eloisaoloajan ennen taudin etenemistä Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita.



**Liitekuvio 10.** Pembrolitsumabi+5-FU+sisplatiini-hoitohaara, jakauma katkaistu viikon 10 kohdalla, PD-L1-positiiviset (CPS  $\geq$  10) potilaat. Oranssi viiva on havainnollistus aineiston katkaisusta viikolla 10 (kuukausi 2,5). **Lähde:** myyntiluvan haltijan kuvaaja muokattuna.

**Liite 11.** Eloassaoloajan ennen taudin etenemistä Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita.



**Liitekuvio 11.** 5-FU+sisplatiini-hoitohaara, jakauma katkaistu viikon 10 kohdalla, PD-L1-positiiviset (CPS  $\geq$  10) potilaat. Oranssi viiva on havainnollistus aineiston katkaisusta viikolla 10 (kuukausi 2,5). **Lähde:** myyntiluvan haltijan kuvaaja muokattuna.



**Liite 12.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt eri hoitovaihtoehtojen annosteluajataulut, maksimihoitoaika ja suhteellinen annosintensiteetti.

Lääke	Annos	Hoito- sykli (vko)	RDI (%)	Huomiot
<b>Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini</b>				
Pembrolitsumabi	200 mg	3	■	Max 35 sykliä
Pembrolitsumabi	400 mg	6	■	Max 18 sykliä
5-FU	800 mg/m <sup>2</sup> , päivinä 1–5	3	■	Max 35 sykliä
Sisplatiini	80 mg/m <sup>2</sup>	3	■	Max 6 sykliä
<b>Pembrolitsumabi + oksaliplatiini + leukovoriini</b>				
5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> 5 min bolus	2	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
	2400 mg/m <sup>2</sup> 46h IV			
Oksaliplatiini	85 mg/m <sup>2</sup>	2	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Leukovoriini	400 mg/m <sup>2</sup>	2	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
<b>Pembrolitsumabi + kapesitabiini + sisplatiini</b>				
Kapesitabiini	1,000 mg/m <sup>2</sup> bid, Day 1-14	3	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Sisplatiini	80 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, max 6 sykliä
<b>Pembrolitsumabi + kapesitabiini + oksaliplatiini</b>				
Kapesitabiini	1,000 mg/m <sup>2</sup> , Day 1-14	3	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Oksaliplatiini	130 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
<b>5-FU + sisplatiini</b>				
5-FU	800 mg/m <sup>2</sup> , päivinä 1–5	3	■	Max 35 sykliä
Sisplatiini	80 mg/m <sup>2</sup>	3	■	Max 6 sykliä

Lääke	Annos	Hoito- sykli (vko)	RDI (%)	Huomiot
<b>5-FU + oksaliplatiini + leukovoriini</b>				
5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> 5 min bolus	2	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
	2400 mg/m <sup>2</sup> 46 tunnin IV			
Oksaliplatiini	85 mg/m <sup>2</sup>	2	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Leukovoriini	400 mg/m <sup>2</sup>	2	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
<b>Kapesitabiini + sisplatiini/oksalipatiini</b>				
Kapesitabiini	1000 mg/m <sup>2</sup> , päivinä 1-14	3	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Sisplatiini	80 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, max 6 sykliä
Oksaliplatiini	130 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
<b>5-FU/kapesitabiini + sisplatiini/oksalipatiini + epirubisiini</b>				
5-FU	200 mg/m <sup>2</sup> , päivinä 1-21	3	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Kapesitabiini	625 mg/m <sup>2</sup> bid, päivinä 1-21	3	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Sisplatiini	60 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, max 6 sykliä
Oksaliplatiini	130 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 sisplatiini interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa
Epirubisiini	50 mg/m <sup>2</sup>	3	■	RDI sama kuin KN590 5-FU interventiossa, ei hoidon maksimiaikaa

**KN590:** KEYNOTE-590-tutkimus

**Liite 13.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt lääkkeiden ja annostelun yksikkökustannukset.

**Liitetaulukko 13a.** Lääkkeiden yksikkökustannukset myyntiluvan haltijan perusanalyysissä. Laskimoinfuusiona annosteltavat lääkkeet esitetty verottomina tukkumyyntihintoina ja suun kautta otettavat verottomina vähittäismyyntihintoina.

Lääke	Annostelureitti	Pakkauskoko (mg)	Yksikkökustannus per pakkaus
Pembrolitsumabi	IV-infuusio	100	3566,00 €
5-FU	IV-infuusio	500	9,98 €
	IV-infuusio	1000	24,76 €
	IV-infuusio	5000	33,32 €
Sisplatiini	IV-infuusio	50	20,69 €
	IV-infuusio	100	41,38 €
Oksaliplatiini	IV-infuusio	50	16,13 €
	IV-infuusio	100	32,25 €
	IV-infuusio	200	64,50 €
Leukovoriini	IV-infuusio	1000	69,50 €
	IV-infuusio	3500	135,00 €
	IV-infuusio	5000	139,50 €
Kapesitabiini	Tabletti	9000	40,68 €
	Tabletti	60000	72,68 €
Epirubisiini	IV-infuusio	10	3,77 €
	IV-infuusio	20	6,66 €
	IV-infuusio	50	15,55 €
	IV-infuusio	200	49,90 €

**Lähde:** myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusraportti, alkuperäinen lähde: Apteekkariliiton lääkehaku (haettu 15.02.2021)

**Liitetaulukko 13b.** Annosteluun liittyvät yksikkökustannukset.

Kuvaus	Kustannus (€)
Avohoidon käynti	321 <sup>a</sup>
Sairaalapäivän kustannus	630 <sup>a</sup>
<b>5-FU annosteluun liittyvät kustannukset</b>	
Pysyvän injektioportin asettaminen	1 109 <sup>b</sup>
Kiinteän suonikanyylin ja/tai infuusioportin poisto	344 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Lähde: (20); <sup>b</sup> Lähde: HUS palveluhinnasto (23)

**Liite 14.** Yhden hoitosyklin lääke- ja annostelukustannukset myyntiluvan haltijan mallin perusanalyysissä.

Hoito	Lääkekustannus per valmiste per hoitosykli	Annostelukustannus per hoitosykli (21 päivää)
<b>Interventio</b>		
Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolitsumabi 3 vko: 6661 €</li> <li>• Pembrolitsumabi 6 vko: 13 323 €</li> <li>• 5-FU: 119 €</li> <li>• Sisplatiini: 48 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. sykli: 4602 €</li> <li>• Syklit 2–6: 1267 €</li> <li>• Syklit ≥ 7: 642 €</li> </ul>
<b>Vertailuhoidot</b>		
5-FU + sisplatiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU: 128 €</li> <li>• Sisplatiini: 54 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. sykli: 4602 €</li> <li>• Seuraavat syklit: 1268 €</li> </ul>
5-FU + oksaliplatiini + leukovoriini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU bolus: 26 €</li> <li>• 5-FU IV: 28 €</li> <li>• Oksaliplatiini: 42 €</li> <li>• Leukovoriini: 107 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. sykli: 2095 €</li> <li>• Seuraavat syklit: 642 €</li> </ul>
Kapesitabiini + sisplatiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapesitabiini: 47 €</li> <li>• Sisplatiini: 54 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 321 €</li> </ul>
Kapesitabiini + oksaliplatiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapesitabiini: 47 €</li> <li>• Oksaliplatiini: 61 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 321 €</li> </ul>
5-FU + sisplatiini + epirubisiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU: 538 €</li> <li>• Sisplatiini: 47 €</li> <li>• Epirubisiini: 38 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. sykli: 2416 €</li> <li>• Seuraavat syklit: 963 €</li> </ul>
5-FU + oksaliplatiini + epirubisiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU: 538 €</li> <li>• Oksaliplatiini: 61 €</li> <li>• Epirubisiini: 38 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. sykli: 2416 €</li> <li>• Seuraavat syklit: 963 €</li> </ul>
Kapesitabiini + sisplatiini + epirubisiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapesitabiini: 44 €</li> <li>• Sisplatiini: 47 €</li> <li>• Epirubisiini: 38 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 321 €</li> </ul>
Kapesitabiini + oksaliplatiini + epirubisiini	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapesitabiini: 44 €</li> <li>• Oksaliplatiini: 61 €</li> <li>• Epirubisiini: 38 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 321 €</li> </ul>

**Liite 15.** Hoidon kesto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa.



**Liitekuvio 15a.** Hoidon kesto pembrolitsumabi+5-FU+sisplatiini-hoitohaarassa PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla.



**Liitekuvio 15b.** Hoidon kesto 5-FU+sisplatiini-hoitohaarassa PD-L1-positiivisilla (CPS  $\geq$  10) potilailla.

**Liite 16.** Jatkohoitoihin liittyvät kustannukset ja hoidon kesto kustannusvaikuttavuusmallissa.

**Liitetaulukko 16a.** Jatkohoitojen kokonaiskustannukset.

	<b>Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini</b>	<b>5-FU + sisplatiini</b>
Jatkohoidon lääkekustannus	1 729 €	2 849 €
Jatkohoidon annostelukustannus	1 090 €	1 466 €
Taudin seurantakustannus	422 €	512 €
<b>Yhteensä</b>	<b>3 261 €</b>	<b>4 829 €</b>

**Liitetaulukko 16b.** Jatkohoitojen keskimääräinen hoidon kesto (viikkoja).

	<b>Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini</b>	<b>5-FU + sisplatiini</b>
Sisplatiini	■	■
Dosetakseli	■	■
5-FU	■	■
Irinotekaani	■	■
Oksaliplatiini	■	■
Paklitakseli	■	■
Ramusirumabi	■	■

**Liite 17.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt seurantaan liittyvät kustannukset.

		Ennen taudin etenemistä	Taudin etenemisen jälkeen (potilas saa lääkettä)	Taudin etenemisen jälkeen (potilas ei saa lääkettä)
	<b>Yksikkökustannus</b>	<b>Yleisyys viikossa</b>		
CT kuvaus	206 €	0,11	0,11	Kerran elämässä
Verenkuva	3,00 €	0,33	0,22	0,11
Munuaisten toimintatesti	0,80 €	0,33	0,22	0,11
Maksan toimintatesti	1,60 €	0,33	0,22	0,11
Konsultaatiokäynnit	321,03 €	0,11	0,11	0,00
CEA <sup>a</sup> , Ca 19-9 (Tumor markers)	8,00 €	0,11	0,11	0,00
<b>Yhteensä seuranta-kustannus per taudin tila</b>		<b>61,25 €</b>	<b>60,65 €</b>	<b>0,60 €</b>

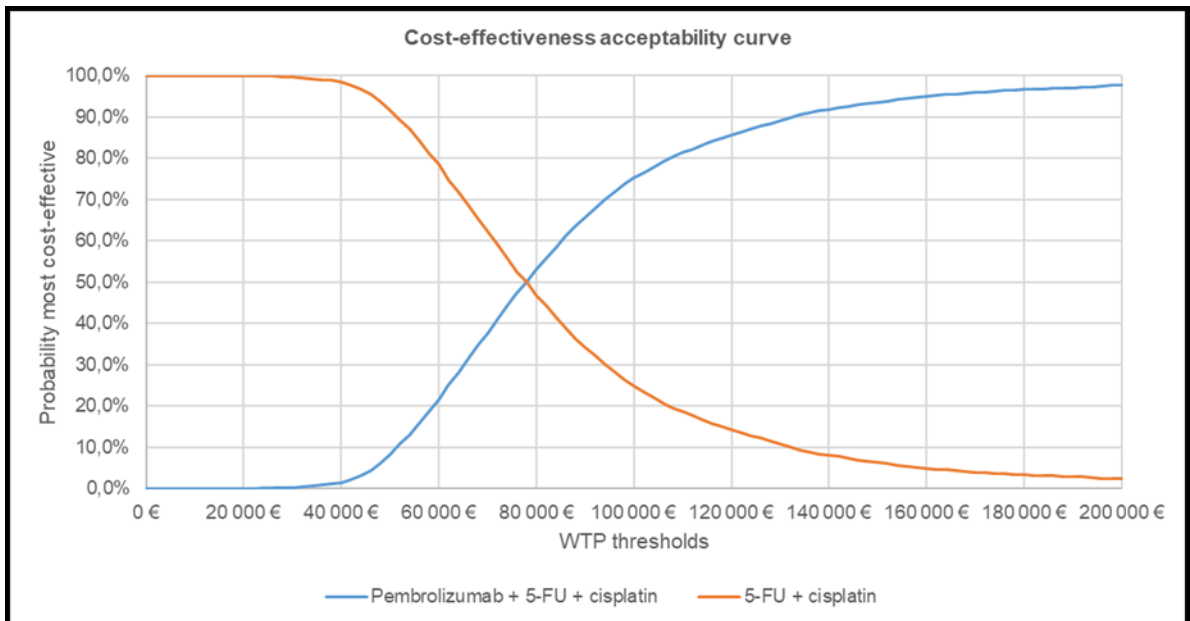
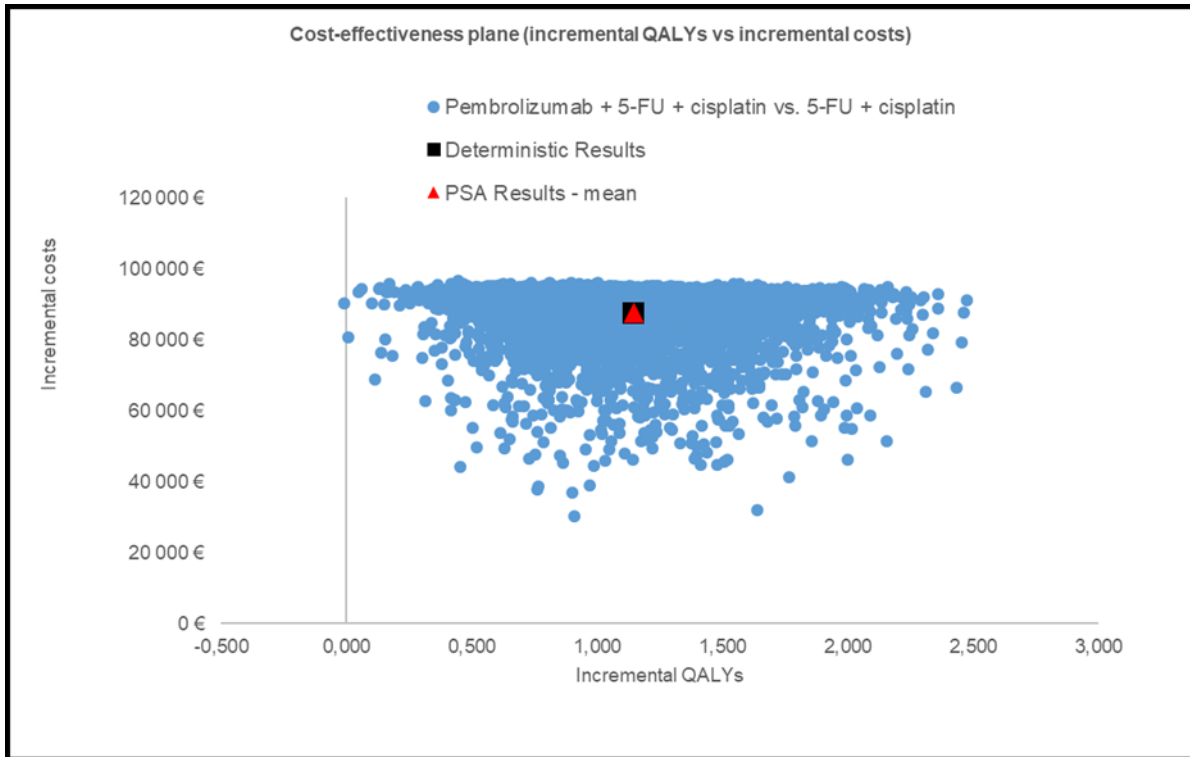
<sup>a</sup> carcinoembryonic antigen.

**Liite 18.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin diskonttaamattomat tulokset

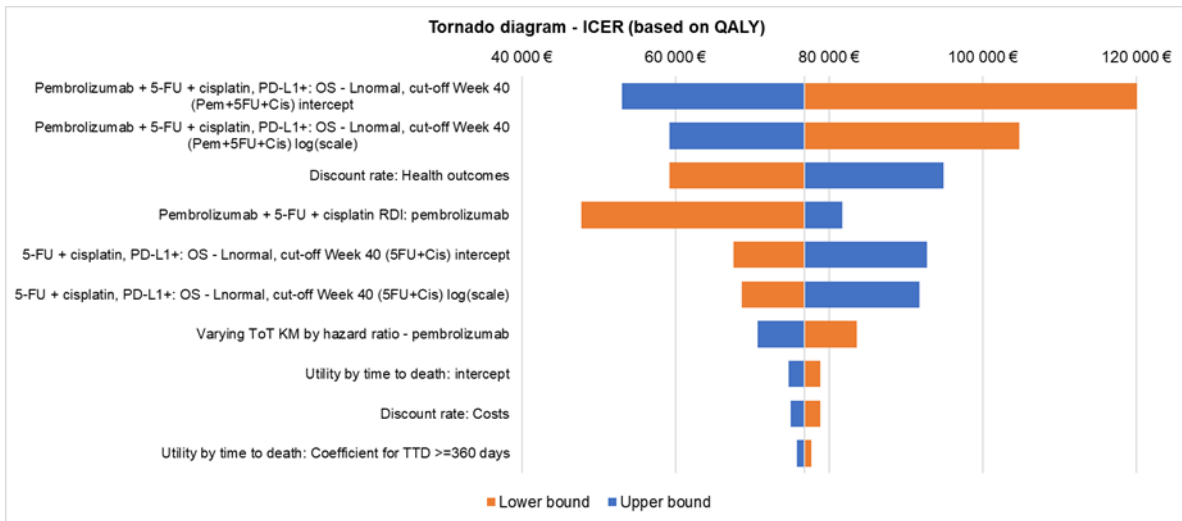
Hoitoaara	Pembrolitsumabi + 5-FU + sisplatiini	5-FU + sisplatiini	Kemoterapiat
<b>Absoluuttiset tulokset</b>			
Kustannukset (€)	████████	████████	████████
Elinvuodet	██████	██████	██████
QALYt	██████	██████	██████
<b>Inkrementaaliset tulokset</b>			
Kustannusten erotus (€)	-	████████	████████
Elinvuosien (LY) erotus	-	██████	██████
QALY erotus	-	██████	██████
ICER (€/LY)	-	51 822	56 069
ICER (€/QALY)	-	60 813	65 797



**Liite 19.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tuloksia.



**Liite 20.** Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisen herkkyysoanalyysien tuloksia analyysissä: pembrolitsumabi-yhdistelmähoitoaara vs. 5-FU + sisplatiini -hoitoaara.



**Liite 21.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin skenaarioanalyysien  $\pm$  10% perusanalyysin ICER-tuloksesta poikkeavat tulokset.

Parameters	Base case	Scenario analysis setting	ICER (vs 5-FU + cisplatin)	ICER (vs blended chemotherapy)
<b>Base case ICER</b>			<b>76 759</b>	<b>83 197</b>
Time horizon	30 years	10 years	109 909	119 196
OS parametric survival model for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin and 5-FU + cisplatin	Piecewise with cut-off at Week 40 – log-normal	Piecewise cut-off Week 40 – Gompertz	36 526	39 615
		Piecewise cut-off Week 40 – log-logistic	85 600	92 774
		Piecewise cut-off Week 40 – Weibull	143 166	155 148
		Piecewise cut-off Week 32 – log-normal	93 304	101 119
		One-piece log-normal	160 412	173 820
Utility approach	Time-to-death	Progression-based	89 118	96 593
Subsequent treatment costs: no	Include	Exclude	60 813	65 797
Treatment waning for OS for pembrolizumab + 5-FU + cisplatin	No	Yes	96 328	104 394

**Liite 22.** Budjettivaikutuksen arvioinnissa mukana olevat lääkeyhdistelmät, niiden annostelukustannukset sekä listahinnoin lasketut lääkekustannukset hoitosykliä kohden.

	Syklittäiset annostelukustannukset <sup>a, d</sup>	Syklittäiset lääkekustannukset <sup>a, b</sup>	Hoitosykli
<b>Pembrolitsumabi-yhdistelmähoidot</b>			
Pembrolitsumabi <sup>e</sup> , 5-FU ja sisplatiini <sup>c</sup> (P+CF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 2 542 €</li> <li>2.–6. syklit: 996 €</li> <li>7.+ syklit: 996 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.– 6. syklit: 7362,25 €</li> <li>7.+ syklit: 7341,56 €</li> </ul>	3 vko
Pembrolitsumabi <sup>e</sup> , 5-FU ja oksaliplatiini <sup>c</sup> (P+FO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 3 040 €</li> <li>2.–6. syklit: 1494 €</li> <li>7.+ syklit: 996 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 7188,52 €</li> <li>7.+ syklit: 7167,83 €</li> </ul>	P: 3vko 5-FU: 3 vko O: 2 vko
Pembrolitsumabi <sup>e</sup> , kapesitabiini ja sisplatiini <sup>c</sup> (P+CX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 332 €</li> <li>2.–6. syklit: 332 €</li> <li>7.+ syklit: 332 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 7188,52 €</li> <li>7.+ syklit: 7167,83 €</li> </ul>	3 vko
Pembrolitsumabi <sup>e</sup> , kapesitabiini ja oksaliplatiini <sup>c</sup> (P+XELOX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 830 €</li> <li>2.–6. syklit: 830 €</li> <li>7.+ syklit: 332 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 7434,03 €</li> <li>7.+ syklit: 7167,83 €</li> </ul>	P: 3 vko X: 3 vko O: 2 vko
<b>Vertailuhoidot</b>			
5-FU ja sisplatiini <sup>c</sup> (CF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 2 542 €</li> <li>2.–6. syklit: 996 €</li> <li>7.+ syklit: 996 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 230,24 €</li> <li>7.+ syklit: 209,55 €</li> </ul>	3 vko
5-FU ja oksaliplatiini <sup>c</sup> (FO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 3 040 €</li> <li>2.–6. syklit: 1494 €</li> <li>7.+ syklit: 996 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 475,75 €</li> <li>7.+ syklit: 209,55 €</li> </ul>	5-FU: 3vko O: 2 vko
Sisplatiini <sup>c</sup> ja kapesitabiini (CX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 332 €</li> <li>2.–6. syklit: 332 €</li> <li>7.+ syklit: 0 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 56,51 €</li> <li>7.+ syklit: 35,82 €</li> </ul>	3 vko
Kapesitabiini ja oksaliplatiini <sup>c</sup> (XELOX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 498 €</li> <li>2.–6. syklit: 498 €</li> <li>7.+ syklit: 0 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 302,02 €</li> <li>7. ja eteenpäin syklit: 35,82 €</li> </ul>	X: 3 vko O: 2 vko
Epirubisiini, sisplatiini <sup>c</sup> ja 5-FU (ECF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 2 542 €</li> <li>2.–6. syklit: 996 €</li> <li>7.+ syklit: 996 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 261,33 €</li> <li>7.+ syklit: 240,64 €</li> </ul>	3 vko
Epirubisiini, sisplatiini <sup>c</sup> ja kapesitabiini (ECX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 332 €</li> <li>2.–6. syklit: 332 €</li> <li>7.+ syklit: 332 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 87,61 €</li> <li>7. ja eteenpäin syklit: 66,92</li> </ul>	3 vko
Epirubisiini, oksaliplatiini <sup>c</sup> ja kapesitabiini (EOX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 830 €</li> <li>2.–6. syklit: 830 €</li> <li>7.+ syklit: 332 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.–6. syklit: 333,12 €</li> <li>7.+ syklit: 66,92 €</li> </ul>	O: 2 vko Muut 3 vko
5-FU, leukovoriini, oksaliplatiini <sup>c</sup> ja dosetakseli (FLOT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. sykli: 2 210 €</li> <li>2.–6. syklit: 996 €</li> <li>7.+ syklit: 664 €</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.– 6. syklit: 516,57 €</li> <li>7.+ syklit: 250,37</li> </ul>	2 vko

- <sup>a</sup> Muut kuin 3 viikon sykleissä ilmenevät kustannukset on jyvitetty 3 viikon sykleille.
- <sup>b</sup> Lääkekustannukset laskettu verottoman tukkumyyntihinnan (i.v.) tai verottoman vähittäismyyntihinnan (p.o.) perusteella.
- <sup>c</sup> Platinapohjaisten solunsalpaajien annostelu on rajattu kuuteen kolmen viikon sykliin.
- <sup>d</sup> Pysyvän injektioportin asetus- ja infuusioportin poistokustannukset on huomioitu ensimmäisessä syklissä kerran per yhdistelmähoito, kun yhdistelmässä on käytössä jatkuva infuusio. Kun infuusiopumppu on asennettu, oletettiin, että potilaat käyvät sen jälkeen kerran viikossa saamassa infuusiopumppuun lisää lääkettä.
- <sup>e</sup> Yksinkertaisuuden vuoksi pembrolitsumabia oletettiin annosteltavan 3 viikon sykleissä.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "f" is stylized with a small pink horizontal bar at its top left. The background of the page is white with abstract, overlapping teal and light blue geometric shapes at the bottom.

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

ISBN 978-952-7299-29-6