



12.9.2019

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

# **Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito (NI + N) edenneen munaiskarsinooman ensilinjan hoidossa**

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen kirkassoluisen munaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Palkon keskeiset perustelut kielteiselle suositukselle ovat seuraavat: Yhden tutkimuksen mukaan hoito on vaikuttavaa. Hoitoon liittyy kuitenkin huomattavassa määrin vakavia ja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittoja. Lisäksi tutkimusnäyttöön liittyy rajoituksia: Tutkimusasetelma ei mahdollista ipilimumabin hoidollisen lisäarvon selvittämistä suhteessa monoterapiaan nivolumabilla, minkä vuoksi on tarpeellista odottaa satunnaistetun tutkimuksen tuloksia, jossa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa on verrattu pelkkään nivolumabiin munaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Tarvitaan myös lisää tietoa nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalisesta kestosta.

Nivolumabin+ipilimumabin yhdistelmähoitoon kustannukset ovat korkeat. Hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset laatu-painotettua lisäelin vuotta (QALY) kohden sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat 125 000 €, kun hoidon kesto ei ole rajattu ja 52 000 €, kun käyttö on rajattu 2 vuoteen.



12.9.2019

22

## 23 Sisällys

24

25	1.	Perusteet suosituksen laamiseen .....	1
26	2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
27	3.	Arvioitava menetelmä .....	1
28	4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto .....	2
29	5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät.....	2
30	6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	4
31	7.	Johtopäätökset .....	5
32	8.	Palkon suosituslause.....	6
33	9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta .....	6

34

35

36

37



12.9.2019

38

39 **Lyhenteet**

40	EAU	European Association of Urology
41	ESMO	European Society for Medical Oncology
42	ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
43	IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
44	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
45	NI + N	Nivolumabia ja ipilimumabia sisältävä yhdistelmähoito (induktiohoito), jonka jälkeen
46		nivolumabi annostellaan monoterapiana (ylläpitohoito)
47	VEGF	Verisuonen endoteelin kasvutekijä (vascular endothelial growth factor)

STM038:00/2017

48 **1. Perusteet suosituksen laatimiseen**

49

50 Palkon suositus perustuu Fimean kesäkuussa 2019 julkaisemaan arviointiraporttiin<sup>1</sup>.

51

52 **2. Suosituksen kohderyhmä**

53

54 Tämä suositus koskee ensilinjan hoitoa aikuisilla, joilla on todettu kohtalaisen tai huonon ennusteen  
55 edennyt kirkassoluinen munuaiskarsinoma. Taudin ennusteen mukainen luokitus perustuu seuraaviin  
56 IMDC-riskipisteytyksessä huomioitaviin tekijöihin

- 57 – alle vuosi ensimmäisestä munuaiskarsinoomadiagnoosista systeemisen
- 58 hoidon aloitukseen
- 59 – suorituskyky Karnofskyn asteikolla < 80 %
- 60 – viitearvon alarajaa matalampi hemoglobiini
- 61 – korjattu kalsiumpitoisuus yli 2,5 mmol/l (yli 10 mg/dl)
- 62 – viitearvon ylärajaa korkeampi trombosyyttien määrä
- 63 – viitearvon ylärajaa korkeampi neutrofiilien määrä

64 Taudin ennuste on kohtalainen, mikäli 1–2 riskitekijää toteutuu. Huonon ennusteen taudissa toteutuu 3–6  
65 riskitekijää. Edenneellä munuaiskarsinoomalla tarkoitetaan syöpää, joka on levinnyt alueellisiin  
66 imusolmukkeisiin tai etäpesäkkeitä on kauempana.

67 Suomen syöpärekisterin tilastojen mukaan munuaissyöpä todetaan Suomessa noin 960 henkilöllä  
68 vuosittain. Fimean arvion mukaan, näistä potilaista noin sata on sellaisia, joilla taudin uusiutumisen riski on  
69 kohtalainen tai suuri, ja jotka uusiutuneen ja edenneen taudin ennusteen puolesta voisivat soveltua  
70 saamaan tämän suosituksen mukaista hoitoa. Käytännössä kuitenkin nyt arvioitava hoito aloitettaisiin vain  
71 osalle näistä potilaista, koska edenneen munuaiskarsinooman hoidossa on tarjolla myös muita  
72 hoitovaihtoehtoja. Fimean arvion mukaan suosituksen mukaisen hoidon aloittaisi Suomessa vuosittain 15 -  
73 30 potilasta.

74

75 **3. Arvioitava menetelmä**

76

77 Tämä suositus käsittelee nivolumabia yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (NI+N-hoito) kohtalaisen tai  
78 huonon ennusteen edenneen kirkassoluisen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. NI + N-hoito

---

1

[https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinoma\\_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760](https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinoma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760)

STM038:00/2017

79 toteutetaan siten, että induktiovaiheessa eli ensimmäisen neljän syklin ajan (12 viikkoa) potilaalle  
80 annostellaan kumpaakin lääkettä. Sen jälkeen seuraa ylläpitovaihe, jossa hoito jatkuu nivolumabi-  
81 monoterapiana niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. NI  
82 + N-hoidon annostus on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa ja Fimean arviointiraportissa (sivu 8).

83 Nivolumabi ja ipilimumabi ovat elimistön omaa immuunivastetta voimistavia vasta-aineita. Nivolumabi  
84 sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen  
85 aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. Ipilimumabi estää T-solun  
86 pinnalla olevan sytotoksisen antigeeni 4:n (CTLA-4) toimintaa, mikä johtaa pitkäaikaiseen T-solujen  
87 aktivaatioon. Tällöin T-solut aktivoituvat ja hakeutuvat syöpäkudokseen.

88

#### 89 **4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto**

90

91 Suomessa on valmisteilla kansallinen suositus edenneen munuaiskarsinooman hoidosta. Eurooppalaisissa  
92 hoitosuosituksessa (EAU ja ESMO) kohtalaisen tai huonon ennusteen kirkassoluisen munuaiskarsinooman  
93 ensilinjan hoidoksi suositellaan vaihtoehtoisina kabotsantinibi-, sunitinibi-, patsopanibi- tai NI + N-hoitoja.  
94 Lisäksi ESMO:n suosituksessa kohtalaisen ennusteen potilaille hoitovaihtoehtoina mainitaan myös  
95 tivotsanibi sekä bevasitsumabin ja interferonin yhdistelmähoito. Huonon ennusteen potilaille  
96 hoitovaihtoehtoihin suosituksissa luetaan myös temsirolimuusi. (Escudier ym. 2019, Powles ym. 2018).

97 Fimean arviointiraportissa NI + N-hoidon vertailuhoitona ovat, suomalaisen hoitokäytännön perusteella,  
98 VEGF TKI-lääkkeet sunitinibi ja patsopanibi. NI + N ja patsopanibi-hoidoista ei ole julkaistu vertailevia  
99 kliinisiä tutkimuksia. Aiempaan tutkimusnäyttöön perustuen Fimea on arviointiraportissaan olettanut, että  
100 patsopanibi ja sunitinibi ovat kliinisesti yhdenvertaisia tässä käyttöaiheessa. Lisäksi kabotsantinibille on  
101 myönnetty rajoitettu peruskorvattavuus 1.6.2019 alkaen edenneen munuaissyövän hoidossa aiemmin  
102 hoitamattomille aikuispotilaille, joiden ennuste on kohtalainen tai huono. Fimea on tehnyt lyhyen  
103 yhteenvedon CABOSUN (kabotsantinibi vs. sunitinibi) ja CheckMate214 –tutkimuksista ja toteaa seuraavaa:  
104 Kabotsantinibilla ei ole osoitettu elossaolohyötyä sunitinibiin verrattuna. Sen sijaan NI-hoidon on osoitettu  
105 pidentävän elossaoloaikaa sunitinibiin verrattuna. Tutkimustulosten laajempi vertailu ei todennäköisesti ole  
106 tarkoituksenmukaista, koska tutkimusten välillä on merkittäviä eroja erityisesti sunitinibi-hoitohaarojen  
107 hoitotuloksissa.

108 [https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4+liite+arviointiraporttiin.pdf](https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4+liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133)  
109 [/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133](https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4+liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133).

110

#### 111 **5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät**

112

113 Näyttö NI + N-hoidon tehosta ja turvallisuudesta munuaiskarsinoomassa perustuu pääosin yhteen faasin III  
114 satunnaistettuun tutkimukseen (CheckMate 214). Tutkimukseen osallistui 1 096 aiemmin hoitamattonta

STM038:00/2017

115 edennyttä kirkassoluista munuaiskarsinoomaa sairastavaa aikuispotilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan  
116 tutkimuksessa joko NI + N tai sunitinibi-hoitoa.

117 CheckMate 214-tutkimuksen perusteella NI + N-hoidosta hyötyivät ne edennyttä munuaiskarsinoomaa  
118 sairastavat potilaat, joilla sairauden ennuste oli IMDC riskipisteityksen mukaan kohtalainen tai huono.  
119 Vähintään 17,5 kuukauden (mediaani 25,2 kk) seurannassa näistä kohtalaisen tai huonon ennusteen  
120 potilaista 67 % oli edelleen elossa NI + N-ryhmässä ja 55 % sunitinibi-ryhmässä. Täydellisen tai osittaisen  
121 hoitovasteen näihin ennusteryhmiin kuuluvista potilaista saavutti 42 % NI + N-hoidolla ja 22 % sunitinibia  
122 saaneista. Tutkimuksessa hoitoryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa elossaoloajassa  
123 ennen taudin etenemistä (PFS). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli NI + N-hoitoryhmässä pidempi kuin  
124 sunitinibi-ryhmässä (HR 0,63; 99,8 %:n luottamusväli 0,44-0,89) (välianalyysi 7.8.2017). Analyysiin  
125 mennessä NI + N-ryhmässä ei kuitenkaan ollut vielä saavutettu kokonaiselinajan mediaania, kun sunitinibia  
126 saaneilla sen arvioitiin olevan 26,0 kuukautta. Vajaa neljännes tutkimukseen osallistuneista potilaista kuului  
127 suotuisan ennusteen ryhmään (IMDC riskipisteet 0) ja heillä sunitinibi-hoidolla saavutettiin NI + N-hoitoa  
128 paremmat OS-, PFS- ja hoitovastetulokset. Seurantatiedot hoitojen mahdollisista vaikutuksista potilaiden  
129 elämänlaatuun ovat osin puutteelliset, eikä Fimean arvion mukaan näistä vaikutuksista ole toistaiseksi  
130 mahdollista tehdä johtopäätöksiä.

131 Tutkimusnäytön keskeinen rajoite on, että NI + N -yhdistelmähoidon muodostavien lääkeaineiden  
132 (nivolumabi- ja ipilimumabia) tehoa ei ole osoitettu monoterapiana munuaiskarsinooman ensilinjan  
133 hoidossa. NI + N-hoitoa ei ole kliinisessä tutkimuksessa verrattu nivolumabi-monoterapiaan. Näistä johtuen  
134 CheckMate 214 -tutkimuksen perusteella ei voida tietää, mikä on ipilimumabin hoidollinen lisäarvo  
135 pelkkään nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalista kestoa  
136 ei myöskään tiedetä. Lisäksi CheckMate 214 -tutkimus on vielä kesken, eikä pitkäaikaisempia vaikutuksia  
137 elossaoloaikaan tiedetä. Julkaistun välianalyysin ajankohtana (7.8.2017, seuranta-ajan mediaani 25,2 kk)  
138 hoito jatkui edelleen noin neljäsosalla NI + N-ryhmän potilaista. Euroopan lääkevirasto (EMA) toteaa  
139 omassa arviointiraportissaan (EPAR 2019), että myyntiluvan haltija on velvollinen toteuttamaan  
140 satunnaistetun tutkimuksen, jossa nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta  
141 verrataan nivolumabi-monoterapiaan munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa kohtalaisen/suuren riskin  
142 potilailla. Lisäksi tutkimuksessa edellytetään huomioitavaksi kasvaimen PD-L1-ilmentymisen eri tasot.  
143 EMA:n asettama määräaika tulosten raportoinnille on syyskuun 2021 loppuun mennessä.

144 ChekMate214-tutkimuksessa NI + N-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin enemmän vakavia hoitoon  
145 liittyviä haittavaikutuksia (30 % vs. 15 %) ja kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia (1,5 % vs. 0,7 %) kuin  
146 sunitinibilla hoidetuilla. Lisäksi NI + N-ryhmässä oli enemmän hoidon lopettamiseen johtaneita  
147 haittavaikutuksia (22 % vs. 12 %). Merkittävä osa näistä hoidon lopettamiseen johtaneista  
148 haittavaikutuksista oli immunologisia haittoja, kuten pneumoniittia ja endokrinologisia haittoja.  
149 Kokonaisuudessaan CheckMate214-tutkimuksessa 80 % NI + N-hoitoa saaneista koki vähintään yhden  
150 immunologisen haittavaikutuksen. Yleisimpiä NI + N-hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia olivat uupumus  
151 (45 %), ripuli (38 %), kutina (33 %) ja pahoinvointi (30 %).

152

STM038:00/2017

## 153 **6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

154

155 Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon ensilinjassa aloittaneen potilaan keskimääräiset edenneen syövän  
156 hoidon kustannukset ovat noin 182 000 €. Vertailun kohteena käytetyn sunitinibin ensilinjan hoitona  
157 aloittaneen potilaan keskimääräiset syövän hoidon kustannukset ovat noin 89 000 €. Arvioissa on  
158 huomioitu ensimmäisen ja toisen hoitolinjan lääke- ja annostelukustannukset, muut terveydenhuollon  
159 kustannukset (esim. laboratoriotutkimukset, erikoislääkärin vastaanotot ja tietokonekerroskuvaukset) ja  
160 haittojen hoidon kustannukset. Kustannukset on huomioitu hoitojen aloitusta seuraavien viiden vuoden  
161 ajalta olettaen, että nivolumabi-ylläpito-hoidon kesto ei ole rajoitettu. Ensilinjan hoidossa NI + N-hoidon  
162 lääkerekustannukset ovat noin 147 000 €, joista ipilimumabin osuus on 24 % (35 000 €). Ensilinjan sunitinibi-  
163 hoidon kustannukset ovat arviolta 40 000 €.

164 Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu oletukseen, että nivolumabi-hoito voi kestää  
165 enintään 24 kuukautta (induktio + ylläpitohoito yhteensä). Mallinnuksen perusteella NI + N-hoidon  
166 lisäkustannukset sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin 62 000 € potilasta kohden ja NI + N-  
167 hoidolla saavutetaan keskimäärin 1,1 lisäelinvuotta ja 1,0 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY).  
168 Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 61 000 €/QALY.

169 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysiin,  
170 mutta mallissa on muutettu joitakin parametreja ja oletuksia liittyen mm. nivolumabi-ylläpito-hoidon  
171 keston. Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon lisäkustannukset on 124 640 € ja ICER sunitinibi-hoitoon  
172 verrattuna on 124 000 €/QALY. Arvio perustuu oletukseen, että nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu ja  
173 hoito jatkuisi edelleen 11 %:lla potilaista 4 vuoden kuluttua, 3 %:lla potilaista 10 vuoden kuluttua ja 1 %:lla  
174 20 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Mikäli nivolumabi-hoidon kesto rajataan enintään kahteen  
175 vuoteen, on ICER Fimean arvion mukaan 52 000 €/QALY.

176 Sairaalälääkkeiden osalta kustannusvaikuttavuusanalyysit perustuvat verottomiin tukkumyyntihintoihin ja  
177 avohoidossa käytettävien lääkkeiden osalta verottomiin vähittäismyyntihintoihin (hintatiedot 3/2019).  
178 Mikäli nivolumabi-hoidon kesto ei rajata aikaperusteisesti, voidaan NI + N-hoitoa pitää  
179 kustannusvaikuttavana vain, jos nivolumabia ja ipilimumabia on mahdollista hankkia merkittäväällä  
180 alennuksella. Fimean arviointiraportissa on havainnollistettu mahdollisten alennusten vaikutusta NI + N-  
181 hoidon kustannusvaikuttavuuteen (Kuvio 13, sivu 37).

182 Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon käyttöön otosta seuraisi noin 0,9–2,7 miljoonaa euron vuosittaiset  
183 lisäkustannukset. Arvio perustuu oletukseen, että immunologiseen hoitoon soveltuvia uusia potilaita on  
184 vuosittain noin 100, ja heistä 15 - 30 aloittaisi vuosittain NI + N-hoidon sunitinibin tai jonkin muun hoidon  
185 sijaan. Budjettivaikutusta arvioitaessa nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti.

186

187

STM038:00/2017

## 188 7. Johtopäätökset

189

190 Viime vuosina edenneen munuaiskarsinooman ensilinjan hoitoon on tullut useita uusia lääkkeitä, joista  
191 suurimpana ryhmänä ovat verisuonten uudismuodostusta eli angiogeneesiä jarruttavat lääkkeet, kuten  
192 sunitinibi, patsopanibi ja kabotsantinibi. Immuunivasteeseen vaikuttavilla vasta-ainehoidoilla ei ole  
193 aiemmin ollut käyttöaihetta edenneen munuaissyövän ensilinjan hoidossa. Nivolumabia monoterapiana on  
194 käytetty vaihtoehtoisena hoitona edenneen munuaissyövän myöhemmissä linjoissa.

195 CheckMate214-tutkimuksen mukaan kohtalaisen tai huonon ennusteen edennyttä kirkassoluista  
196 munuaiskarsinoomaa sairastavat potilaat hyötyivät NI + N-hoidosta sunitinibi-hoitoon verrattuna. Noin 1,5  
197 vuoden kuluttua hoitojen aloittamisesta 12 % enemmän NI + N-hoitoa saaneista potilaista oli elossa  
198 verrattuna sunitinibi-hoitoa saaneiden ryhmään. Lisäksi NI + N-hoitoa saaneilla raportoitiin enemmän  
199 täydellisiä tai osittaisia vasteita hoidon tuloksena (42 vs. 22 %). Myös päivitetyn analyysin tulokset  
200 (1.3.2018) elossaolo-osuuksista ja hoitovasteesta olivat samankaltaiset, ja vahvistivat NI + N-hoidon tehoa  
201 ja vaikuttavuutta näiden riskiryhmien potilailla. Tutkimusnäyttö NI + N hoidosta ensilinjassa koskee vain  
202 vertaamista sunitinibiin, eikä vertailua muihin suositusten mukaisesti edenneen munuaissyövän  
203 hoitovaihtoehtoihin ole toistaiseksi käytettävissä.

204 Ensilinjassa annetun NI + N-hoidon elossaolohyötyyn pitkällä aikavälillä liittyy merkittävää epävarmuutta.  
205 Hoidolla vaikuttaisi olevan suotuisa vaikutus potilaiden kokonaiselossaoloaikaan. Tältä osin potilaiden  
206 seuranta-aika oli väliaikaraportoinnin aikaan vielä lyhyt ja tutkimus keskeneräinen. Lisäksi on  
207 todennäköistä, että tutkimuksessa ei pystytä yksiselitteisesti osoittamaan ensilinjan hoidon vaikutusta  
208 potilaiden kokonaiselossaoloaikaan, koska myös myöhemmillä hoitoyhdistelmillä on vaikutusta potilaiden  
209 ennusteeseen. Välianalyysin aikaan merkittävä osa potilaista oli ehtinyt jo saada toisen linjan systeemistä  
210 hoitoa ja lisäksi marraskuusta 2017 lähtien sallittiin vaihtovuoroasetelman mukaisesti sunitinibia saaneille  
211 mahdollisuus siirtyä saamaan NI + N-hoitoa.

212 Nyt arvioidun tutkimuksen keskeinen rajoite on, ettei nivolumabilla ole käyttöaihetta munuaissyövän  
213 ensilinjassa, eikä tutkittujen lääkkeiden yhdistelmän vaikutusta ole verrattu satunnaistetussa  
214 tutkimuksessa nivolumabi-monoterapiaan. Oletettavasti kahden immunologisen lääkkeen yhdistelmä on  
215 monoterapiaa toksisempi hoito ja lisää hoidettavien potilaiden riskiä hoidosta aiheutuville vakaville  
216 haittavaikutuksille. CheckMate214-tutkimuksen asetelma ei mahdollista sen arvioimista tuoko ipilimumabin  
217 lisääminen nivolumabiin jotain hoidollista lisäarvoa pelkkään nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Lisäksi  
218 nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalinen kesto ei ole tiedossa. Tutkimuksessa hoitoa oli  
219 mahdollista jatkaa syöpämuutosten etenemisestä huolimatta, jos potilaan arvioitiin kliinisesti hyötyvän  
220 lääkähoidosta.

221 NI + N-hoitoa saaneilla potilailla todettiin enemmän vakavia ja hoidon lopettamiseen johtaneita  
222 haittavaikutuksia kuin sunitinibilla hoidetuilla. Suurin osa NI + N hoitoa saaneista potilaista sai hoidosta  
223 immunologisia haittavaikutuksia, joista osa on pitkäaikaisia tai pysyviä. Osalla potilaista nämä  
224 immunologiset haittavaikutukset eivät olleet parantuneet tutkimuksen seuranta-ajan aikana. Lisäksi yli  
225 puolet CheckMate 214-tutkimukseen osallistuneista potilaista oli alle 65-vuotiaita, mikä ei vastaa Suomessa



STM038:00/2017

226 munuaissyöpädiagnoosin saaneiden ikäjakaumaa. Todennäköistä olisi, että Suomessa NI + N-hoitoa  
227 harkittaisiin myös tutkimukseen osallistuneita iäkkäämmille potilaille, jotka mahdollisesti olisivat ikänsä ja  
228 muiden sairauksien vuoksi korostuneessa riskissä hoidon haitoille ja elämänlaadun sekä toimintakyvyn  
229 laskulle.

230 NI + N-hoito on kallista. Yhden potilaan ensilinjan NI + N-hoidon lääkekustannukset ovat noin 147 000 €,  
231 joista ipilimumabin osuus on 24 % (35 000 €). Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon ICER sunitinibi-hoitoon  
232 verrattuna on 124 000 €/QALY, kun nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu Myyntiluvan haltijan ja myös  
233 Fimean arvio ICER:stä on huomattavasti maltillisempi, jos mallissa on rajattu nivolumabi hoidon  
234 kokonaiskestoksi 24 kk. Tämä hoidon keston rajaaminen ei kuitenkaan vastaa CheckMate214-tutkimuksen  
235 asetelmaa, jonka mukaisesti ylläpito-hoidon kesto ei ollut rajattu ja nivolumabia hoitona oli myös  
236 mahdollista jatkaa syövän etenemisestä huolimatta. Merkittävä osa hoidon kustannuksista voi aiheutua  
237 nivolumabi-ylläpito-hoidosta, jonka jatkamisen merkitys ja optimaalinen kesto hoitokokonaisuudessa ovat  
238 toistaiseksi epäselvät. Käytännössä potilaiden hoidon kannalta on huomion arvoista, että nivolumabi  
239 monoterapiana on jo kliinisessä käytössä ja hoitovaihtoehto edennyttä munuaissyöpää sairastaville  
240 myöhemmissä hoitolinjoissa.

241

## 242 **8. Palkon suosituslause**

243

244 Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito (NI+N) ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen  
245 kirkassoluisen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Palkon keskeiset perustelut kielteiselle  
246 suositukselle ovat seuraavat: Yhden tutkimuksen mukaan hoito on vaikuttavaa. Hoitoon liittyy kuitenkin  
247 huomattavassa määrin vakavia ja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittoja. Lisäksi tutkimusnäyttöön  
248 liittyy rajoituksia: Tutkimusasetelma ei mahdollista ipilimumabin hoidollisen lisäarvon selvittämistä  
249 suhteessa monoterapiaan nivolumabilla, minkä vuoksi on tarpeellista odottaa satunnaistetun tutkimuksen  
250 tuloksia, jossa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa on verrattu pelkkään nivolumabiin  
251 munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Tarvitaan myös lisää tietoa nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon  
252 optimaalisesta kestoista.

253 Nivolumabi+ipilimumabi yhdistelmähoitoon kustannukset ovat korkeat. Hoidosta aiheutuvat  
254 lisäkustannukset laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY) kohden sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat 125 000  
255 €, kun hoidon kesto ei ole rajattu ja 52 000 €, jos käyttö on rajattu 2 vuoteen.

256

## 257 **9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta**

258

259 Suosituksen uudelleenarviointia varten tarvitaan päivitetty tulokset meneillään olevista kliinisistä  
260 tutkimuksista ja systemaattisesti kerättyä seurantatietoa Suomessa hoidetuista munuaissyöpää  
261 sairastavista potilaista. Tässä suosituksessa käsitellyn tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista arvioida  
262 ipilimumabin hoidollista lisäarvoa NI + N-hoidossa, eikä ylläpitoa jatkettun nivolumabi-hoidon optimaalista  
263 kestoja. Euroopan lääkevirasto (EMA) on velvoittanut myyntiluvan haltijaa toteuttamaan jatkossa

STM038:00/2017

264 satunnaistetun tutkimuksen, jossa NI + N-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrataan nivolumabi-  
265 monoterapiaan munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa kohtalaisen/suuren riskin potilailla. Lisäksi  
266 tutkimuksessa edellytetään huomioitavaksi kasvaimen PD-L1-ilmentymisen eri tasot. EMA:n asettama  
267 määräaika näiden tulosten raportoinnille on 2021. Tämän suosituksen uudelleenarviointi on ajankohtaista,  
268 kun myös tämä tutkimustieto on käytettävissä.

269

#### 270 **Suosituksen valmistelun vaiheet**

271

272 Suositukseen valmisteluun osallistuneet;

273

274 Suositukset on valmisteltu Palkon lääkejaostossa (toimikausi 24.8.2017–30.6.2020), johon kuuluvat:

275

276 Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

277

278 Jäsenet:

279 professori Risto Huupponen, Turun yliopisto

280 ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)

281 dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

282 professori Marja Blom, Helsingin yliopisto

283 lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimean

284 johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri

285 ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

286 arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

287 dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri 18.2.2019 alkaen

288

289 Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen, Ilona Autti-Rämö (1.12.2018  
290 alkaen), Sinikka Sihvo (1.8.2019 alkaen) sekä osa-aikaisena sihteerinä LT, syöpätautien erikoislääkäri  
291 Katariina Klintrup (1.11.2018 alkaen).

292

293 Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

294

#### 295 **Suosituksen valmistelun vaiheet**

296

297 Kesäkuu 2019 Fimean arviointiraportin julkaisu

298 Kesäkuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen

299 13.6.2019 Lääkejaosto sopi suosituksen työstämisestä

300 19.8.2019 Lääkejaosto käsitteli ja hyväksyi suositusluonnoksen

301 4.9.2019 Palkon kokous hyväksyi suositusluonnoksen julkaistavaksi kommentoitavaksi Otakantaa.fi-  
302 palvelussa

303

304

305 Viitteet



STM038:00/2017

306 Escudier B, Porta C, Schmidinger M ym. Renal cell carcinoma: ESMO guidelines for diagnosis, treatment and  
307 follow-up. Ann Oncol 2019; 30 (5):706-720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.

308 Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, Rannanheimo P. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito  
309 munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Fimean julkaisusarja 6/2019.  
310 [https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm](https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760)  
311 [%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma\\_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-](https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760)  
312 [d8ceba7fa880?t=1560324213760](https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760). Täydentävä liite arviointiraporttiin:  
313 [https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4liite+arviointiraporttiin.pdf](https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133)  
314 [/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133](https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133).

315 Powles T, Albiges L, Staehler M ym. Updated European Association of Urology Recommendations for the  
316 treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. Eur Urol 2018; 73 (3): 311-315. DOI:  
317 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.016>

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

STM038:00/2017

335 Liite 1. Eräiden muiden maiden nivolumabi+ipilimumabi yhdistelmähoitoa koskevat arvioinnit ja suositukset

Englanti & Wales (NICE)	15.5.2019: Suositaa sopimushinnalla. Uusi arvio tehdään 8/2021 jälkeen. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta581">https://www.nice.org.uk/guidance/ta581</a> .
Kanada (CADTH)	11/2018: Suositetaan vain, jos kustannusvaikuttavuus saadaan hyväksyttävälle tasolle. <a href="https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details">https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details</a> .
Norja (NoMa)	12/2018: Ei päätöstä, arviointi meneillään. <a href="https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-i-kombinasjon-med-nivolumab-opdivo">https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-i-kombinasjon-med-nivolumab-opdivo</a> .
Ruotsi (TLV) NT (Nya Terapier)-rådet	14.6.2019 suositus (NT-rådet): Hyväksytty käyttöön. <a href="https://janusinfo.se/download/18.296858c016b4983203741fbc/1560505868473/Opdivo-Yervoy-njurcellscancer-190614.pdf">https://janusinfo.se/download/18.296858c016b4983203741fbc/1560505868473/Opdivo-Yervoy-njurcellscancer-190614.pdf</a> . 5/2019: Taloudellinen arviointiraportti: <a href="https://tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2019-05-27-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-i-kombination-med-yervoy-vid-forsta-linjens-behandling-av-njurcellscancer.html">https://tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2019-05-27-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-i-kombination-med-yervoy-vid-forsta-linjens-behandling-av-njurcellscancer.html</a> .
Skotlanti (SMC)	6/2019: Hyväksytty käyttöön Patient Access Scheme protokollan mukaisesti. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-smc2153/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-smc2153/</a> .
Tanska (Medicinrådet)	3/2019: Hyväksytty käyttöön. Suosituksen voimassaolo arvioidaan uudestaan 2 vuoden kuluttua. <a href="https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser/h-n-anbefalinger/nivolumab-opdivo-og-ipilimumab-yervoy">https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser/h-n-anbefalinger/nivolumab-opdivo-og-ipilimumab-yervoy</a> .