

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 6/2019

NIVOLUMABIN JA IPILIMUMABIN YHDISTELMÄHOITO MUNUAISKARSINOOMAN ENSI- LINJAN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

fimea

NIVOLUMABIN JA IPILIMUMABIN YHDISTELMÄHOITO MUNUAISKARSINOOMAN ENSILINJAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2019

Julkaisuajankohta kesäkuu 2019

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2019

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

ISBN 978-952-7299-04-3

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Jari Heiskanen

TtM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Atte Rahkonen

Farmaseutti, korkeakouluharjoittelija
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	5.1.3	Hoidon kesto	39
RESUMÉ	5	5.1.4	Potilasmäärä ja NI-hoidon markkinaosuus	40
ABSTRACT	6	5.1.5	Toisen linjan hoito	40
1 JOHDANTO	7	5.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	40
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	8	5.2.1	Perusanalyysin tulokset	40
2.1 Nivolumabi ja ipilimumabi	8	5.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	41
2.2 Hoitovaihtoehdot etäpesäkkeisen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa	8	5.3	Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin	42
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	10	5.4	Fimean arvio NI-hoidon kustannuksista ja budjettivaikutuksesta	42
3.1 Nivolumabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset	10	5.4.1	Fimean perusanalyysin tulokset	43
3.1.1 CheckMate 214 -tutkimus	10	5.4.2	Fimean skenaarioanalyysit	45
3.1.2 CheckMate 016 -tutkimus	12	5.5	Pohdinta	45
3.2 Meneillään olevat tutkimukset	12	6 JOHTOPÄÄTÖKSET		46
3.3 NI-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	13	LÄHTEET		47
3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)	13	LIITTEET		50
3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	14	Liite 1. Muiden maiden arvioinnit ja suositukset		50
3.3.3 Hoitovaste (ORR)	15	Liite 2. Meneillään olevat tutkimukset		51
3.3.4 Elämänlaatu	15	Liite 3. Alaryhmäanalyysit		53
3.4 Alaryhmäanalyysit	16	Liite 4. CheckMate 214- ja COMPARZ-tutkimusten tutkimuspopulaatioiden ominaispiirteet		55
3.5 Epäsuora vertailu patsopanibiin	17	Liite 5. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset kohtalaisen tai suuren riskin potilailla		56
3.6 Turvallisuus	17	Liite 6. Parametrejä, joita myyntiluvan haltija on käyttänyt kustannusvaikuttavuus analyysissä		57
3.7 Lisänäytön kerääminen	19	Liite 7. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia		59
3.8 Pohdinta	20	Liite 8. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia		62
4 KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS	23	Liite 9. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin tuloksia		63
4.1 Menetelmät (myyntiluvan haltijan analyysi)	23	Liite 10. Fimean arvio potilasmäärästä		64
4.1.1 Mallin rakenne	24			
4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	24			
4.1.3 Haittavaikutukset	27			
4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	28			
4.1.5 Resurssien käyttö ja kustannukset	28			
4.1.6 Herkkyysanalyysit	29			
4.2 Tulokset (myyntiluvan haltijan analyysi)	29			
4.2.1 Perusanalyysi	29			
4.2.2 Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit	30			
4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	32			
4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi	34			
4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset	34			
4.4.2 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit	35			
4.5 Pohdinta	38			
5 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS	39			
5.1 Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt menetelmät	39			
5.1.1 Mallin rakenne	39			
5.1.2 Mallissa huomioidut kustannukset	39			

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, Rannanheimo P. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2019. 65 s. ISBN 978-952-7299-04-3.

Tässä arvioinnissa selvitettiin kahden immunologisen lääkkeen, nivolumabin ja ipilimumabin, (NI-hoidon) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen munuaiskarsinooman hoidossa. Nivolumabi annetaan yhdessä ipilimumabin kanssa 12 viikkoa kestävässä induktiohoitona, jonka jälkeen ylläpitohoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai potilas ei enää siedä sitä. NI-hoito on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa edenneeseen syöpään (ns. ensilinjan hoito) ja joilla taudin ennuste on kohtalainen tai huono (IMDC ≥ 1).

Tutkimusnäyttö NI-hoidon vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu pääasiassa yhteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen (CheckMate 214), jossa vertailuhoitona oli sunitinibi. Kun potilaita oli seurattu vähintään 17,5 kuukautta (mediaani 25,2 kk), 67 % NI-ryhmän ja 55 % sunitinibi-ryhmän potilaista oli vielä elossa (hasardisuhde 0,63; 99,8 %:n luottamusväli 0,44–0,89). Myös päivitetyn analyysin elossaolotulokset ovat samankaltaiset. Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen oli saavuttanut 42 % NI-ryhmän potilaista ja 22 % sunitinibi-ryhmän potilaista. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS). Hoitojen elämänlaatuvaikutuksista ei ole mahdollista tehdä selkeitä johtopäätöksiä muun muassa siksi, että vain pienestä potilasjoukosta on raportoitu seurantatietoa.

Hoidon lopettaminen hoitoon liittyvän haittavaikutuksen vuoksi oli yleisempää NI-hoitoa saaneilla (22 %) kuin sunitinibia (12 %) saaneilla potilailla. Myös vakavat hoitoon liittyvät haittavaikutukset (SAE) olivat yleisempiä NI-ryhmässä (30 % vs. 15 %). Lisäksi kuolemaan johtaneita hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin enemmän NI-ryhmässä kuin sunitinibi-ryhmässä (1,5 % vs. 0,7 %).

CheckMate 214 -tutkimuksen perusteella ei tiedetä, mikä on ipilimumabin hoidollinen lisäarvo pelkkään nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Myöskään nivolumabi-ylläpito-hoidon optimaalista kestoä tiedetään.

NI-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat keskimäärin 182 000 euroa ja sunitinibi-hoidon kustannukset 89 000 euroa. Arvioinnissa huomioitiin ensimmäisen ja toisen hoitolinjan suorat terveydenhuollon kustannukset tukkuhinnoin ja oletettiin, että nivolumabi-ylläpito-hoidon ensimmäiskestolle ei aseteta aikaan perustuvaa rajoitetta. Ipilimumabin osuus ensilinjan hoidon lääkemenetelmistä on 24 % (35 000 euroa / 147 000 euroa). Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 100 uutta NI-hoitoon soveltuvaa potilasta.

Fimean arvion mukaan NI-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) sunitinibi-hoitoon verrattuna on 124 000 €/QALY. Arvio perustuu oletukseen, että nivolumabi-ylläpito-hoidon ensimmäiskestolle ei aseteta aikaan perustuvaa rajoitetta. Mikäli nivolumabi-hoidon kokonaiskesto rajataan enintään kahteen vuoteen, on ICER Fimean arvion mukaan 52 000 €/QALY. Epävarmaa kuitenkin on, saavutetaanko rajatulla hoidon kestolla samanlaisia hoitotuloksia kuin nivolumabi-hoidolla, jonka kestoä ei ole rajattu aikaperusteisesti.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten perusteella NI-hoidon käyttö ei ole perusteltua ilman merkittävää alennusta sekä nivolumabin että ipilimumabin hinnassa – erityisesti, jos nivolumabi-ylläpito-hoidon ensimmäiskestolle ei aseteta aikaan perustuvaa rajoitetta. Alennusta tukevat myös seuraavat perustelut: (1) ipilimumabin hoidollista lisäarvoa NI-hoidossa ei ole osoitettu (2) nivolumabi-ylläpito-hoidon optimaalista kestoä ei tiedetä ja (3) NI-hoidon elossaolo-hyötyyn pitkällä aikavälillä liittyy merkittävää epävarmuutta.

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

RESUMÉ

Härkönen U m.fl. Kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab i första linjens behandling av njurcellscancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2019. 65 s. ISBN 978-952-7299-04-3.

I den här utvärderingen utredde vi de terapeutiska och ekonomiska värdet av nivolumab och ipilimumab (NI-behandling) i behandlingen av framskriden njurcellscancer. Nivolumab ges tillsammans med ipilimumab som en induktionsbehandling under 12 veckor. Efter den fortsätter underhållsbehandling i form av nivolumab-monoterapi så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten. NI-behandlingen är avsedd för vuxna patienter som inte har fått tidigare behandling mot framskriden cancer (s.k. första linjens behandling) och hos vilka sjukdomsprognosen är intermediär eller dålig (IMDC ≥ 1).

Evidensen för effekterna av NI-behandling i den här indikationen baserar sig i huvudsak på en fas III-studie (CheckMate 214), där referensbehandlingen var sunitinib. När patienterna hade följts upp minst 17,5 månader (median 25,2 mån), var 67 % av patienterna i NI-gruppen och 55 % i sunitinib-gruppen fortfarande vid liv (hazardkvot 0,63; 99,8 % konfidensintervall 0,44–0,89). Överlevnadsresultaten i den uppdaterade analysen var liknande. Komplet eller partiell respons uppnådde 42 % av patienterna i NI-gruppen och 22 % i sunitinib-gruppen. Skillnaden mellan grupperna i progressionsfri överlevnad (PFS) var inte statistiskt signifikant. Det är inte möjligt att dra klara slutsatser av behandlingarnas effekter på livskvaliteten bland annat på grund av att uppföljningsinformation endast rapporterats för en liten patientgrupp.

Avslutad behandling på grund av biverkningar var vanligare i NI-gruppen än i sunitinib-gruppen (22 % vs. 12 %). Allvarliga biverkningar av behandlingen (SAE) var också vanligare i NI-gruppen (30 % vs. 15 %). Dessutom rapporterades flera biverkningar av behandlingen som ledde till döden i NI-gruppen än i sunitinib-gruppen (1,5 % vs. 0,7 %).

På basis av studien CheckMate 214 vet man inte vilket mervärde behandling med ipilimumab ger i jämförelse med nivolumab-monoterapi. Den optimala längden för underhållsbehandling med nivolumab är också okänd.

Kostnaderna per patient för NI-behandling är i medeltal 182 000 euro och för sunitinib-behandling 89 000 euro. I utvärderingen har de direkta hälsovårdskostnaderna i partiförsäljningspris för den första och den andra behandlingslinjen beaktats, med antagandet att inga tidsbegränsningar sätts för nivolumab-underhållsbehandlingen. Andelen av ipilimumab i läkemedelskostnaderna för första linjens behandling är 24 procent (35 000 euro / 147 000 euro). Enligt Fimeas bedömning skulle 100 nya patienter årligen vara lämpliga för NI-behandling.

Enligt Fimeas bedömning är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för NI-behandling jämförd med sunitinib-behandling 124 000 €/QALY. Uppskattningen är baserad på antagandet att inga tidsbegränsningar sätts för nivolumab-underhållsbehandlingen. Ifall den totala längden av behandlingen med nivolumab begränsas till max. två år är ICER enligt Fimeas bedömning 52 000 €/QALY. Det är emellertid osäkert om samma slags behandlingsresultat uppnås med den tidsbegränsade behandlingen som med nivolumab-behandling utan tidsbegränsning.

På basis av kostnadseffektivitetsanalysens resultat är det inte motiverat med NI-behandling utan betydande rabatt på priset på både nivolumab och ipilimumab – i synnerhet om inga tidsbegränsningar sätts för nivolumab-underhållsbehandlingen. En rabatt stöds också av följande argument: (1) inget mervärde för behandling med ipilimumab i NI-behandlingen har påvisats (2) den optimala längden för underhållsbehandling med nivolumab är okänd (3) nyttan av NI-behandling i fråga om överlevnad på lång sikt är förknippad med betydande osäkerhet.

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

ABSTRACT

Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, Rannanheimo P. Nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of renal-cell carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 6/2019. 65 p. ISBN 978-952-7299-04-3.

This assessment examined the therapeutic and economic value of nivolumab and ipilimumab (NI treatment) in the treatment of renal-cell carcinoma. Nivolumab is administered together with ipilimumab in the form of a twelve-week induction treatment, after which maintenance therapy continues in the form of a nivolumab monotherapy as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient. NI treatment is intended for adult patients who have not previously received treatment for advanced cancer and whose prognostic risk is intermediate or poor (IMDC ≥ 1).

Evidence of the effects of NI treatment for this indication is mainly based on a randomised phase III study (CheckMate 214). In this study NI treatment was compared with sunitinib. When the follow-up median was 25.2 months (minimum follow-up 17.5 months), 67% of the patients in the NI group and 55% of the patients in the sunitinib group were still alive (hazard ratio 0.63; 99.8% confidence interval 0.44–0.89). The survival outcomes of the updated analysis are also similar. 42% of the patients in the NI group and 22% of the patients in the sunitinib group had achieved a complete or partial response (ORR). Between the groups, there were no statistically significant differences in the progression-free survival (PFS). It is not possible to make clear conclusions on the effects of the treatment on quality of life, for instance because follow-up data has only been reported on a small group of patients.

Discontinuation of the treatment due to treatment-related adverse events was more common in NI group (22%) than in sunitinib group (12%). Also treatment-related serious adverse events (SAE) were more common in the NI group (30% vs. 15%). In addition, treatment-related deaths were reported more in the NI group than the sunitinib group (1.5% vs. 0.7%).

Based on the CheckMate 214 study, the added therapeutic value of ipilimumab compared to the nivolumab monotherapy remains unknown. The optimal duration of the nivolumab maintenance therapy is also unknown.

The average cost per patient is EUR 182,000 for the NI treatment and EUR 89,000 for the sunitinib treatment. Direct healthcare costs for the first and second treatment line were included, and it was assumed that there is no time-based stopping-rule for the nivolumab maintenance therapy. The share of ipilimumab in the medicinal costs of the first-line treatment is 24% (EUR 35,000 / EUR 147,000). According to the Fimea estimate, approximately 100 new patients yearly would be eligible for NI treatment in Finland.

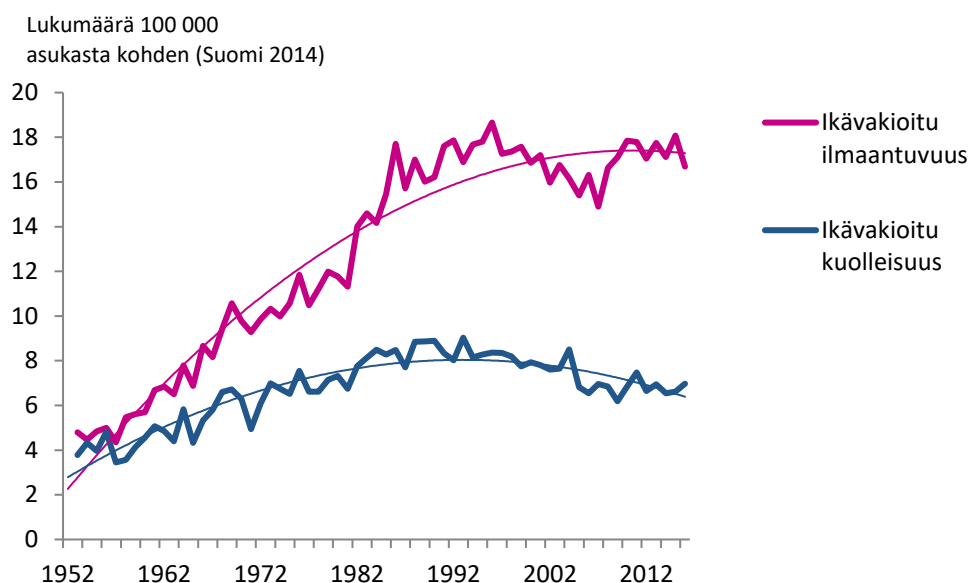
According to the Fimea estimate, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the NI treatment is EUR 124,000/QALY compared to the sunitinib treatment. The estimate is based on the assumption that there is no time-based stopping-rule for the nivolumab maintenance therapy. If the total duration of the nivolumab treatment is limited to a maximum of two years, Fimea estimates that ICER equals EUR 52 000/QALY. However, it is uncertain whether the restricted duration of the treatment can produce outcomes similar to CheckMate 214 trial where no time-based stopping-rule was used.

Based on the results of the cost-effectiveness analysis, the use of NI treatment is not justified without a considerable reduction in the price of both nivolumab and ipilimumab – particularly if time-based restrictions are not imposed on the maximum duration of the nivolumab maintenance therapy. The following justifications also support a reduction: (1) the added value of NI treatment compared to nivolumab monotherapy has not been proven, (2) the optimal duration of the nivolumab maintenance therapy is unknown, and (3) significant uncertainties are related to the long-term OS-benefit of NI treatment.

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

1 JOHDANTO

Munuaissyöpä¹ todetaan Suomessa vuosittain noin 960 henkilöllä, joista noin 60 % on miehiä ja 40 % naisia. Sairastuneista noin kaksi kolmasosaa (65 %) on 65 vuotta täyttäneitä ja kolmannes (33 %) 75 vuotta täyttäneitä. Munuaissyövän suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua syövän toteamisesta on 66 %. Hoitojen kehittymisen myötä ikävakioitu munuaissyöpäkuolleisuus ollut ollut laskusuuntainen 1990-luvulta lähtien (**kuvio 1**). Ikävakioitu ilmaantuvuus on kasvanut jyrkästi 1990-luvun ja 2000-luvun taitteeseen saakka, mutta tämän jälkeen käyrä näyttää tasoittuneen (**kuvio 1**). Vuonna 2017 munuaissyöpään kuoli Suomessa 328 henkilöä. (Suomen Syöpärekisteri 2019)



Kuvio 1. Munuaissyövän (C64) ikävakioitu ilmaantuvuus ja kuolleisuus Suomessa vuosina 1953–2016. Muokattu lähteestä Suomen Syöpärekisteri 2019.

Noin 80–85 % munuaissyövästä on munuaissolukarsinomia² (Arai & Kanai 2011). Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää kahden immunologisen lääkkeen, nivolumabin ja ipilimumabin, yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen munuaiskarsinoman hoidossa. Yhdistelmähoito on tarkoitettu aikuispotilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa edenneeseen syöpään (ns. ensilinjan hoito) ja joilla taudin ennuste on kohtalainen tai huono. Arviointiaihe on määritelty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuispotilaat, joilla on kohtalaisen tai huonon ennusteen (IMDC ≥ 1) edennyt munuaiskarsinoma
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabi + ipilimumabi (NI-hoito)
Vertailuhoito	Sunitinibi Patsopanibi
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Hoitovaste (ORR) Elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus

IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium.

¹ ICD-10-diagnosikoodi C64. Tiedot perustuvat vuosien 2013–2017 keskimääriseen vuosittaiseen ilmaantuvuuslukuun.

² Renal Cell Carcinoma, RCC. Jatkossa tästä käytetään suomenkielistä termiä munuaiskarsinoma.

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Nivolumabi ja ipilimumabi

Tämä arviointi koskee NI-hoitoa (nivolumabi + ipilimumabi) ensilinjan hoitona aikuisilla, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin edennyt munuaiskarsinoma. Kohtalaisen ja suuren riskin kriteerit on kuvattu tarkemmin **luvussa 3.1.1**, jossa kuvataan myyntiluvan perusteena olevaa CheckMate 214 -tutkimusta.

Nivolumabi

Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustuskoneisto voisi tuhota syöpäsoluja. Nivolumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2015, ja sillä on useita eri käyttöaiheita monen eri syövän hoitoon. Tukkumyyntirekisterin (IQVIA 2019) mukaan nivolumabia myytiin Suomen sairaaloihin 8,2 miljoonan euron arvosta vuonna 2018.

Ipilimumabi

Ipilimumabi estää T-solun pinnalla olevan sytotoksisen antigeeni 4:n (CTLA-4) toimintaa, mikä johtaa pitkäaikaiseen T-solujen aktivaatioon. Tällöin T-solut aktivoituvat ja hakeutuvat syöpäkudokseen. Ipilimumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2011, ja sillä on käyttöaihe munuaiskarsinoman lisäksi myös melanooman hoitoon. Ipilimumabin käyttö on kuitenkin ollut vähäistä: tukkumyyntirekisterin (IQVIA 2019) mukaan vuonna 2018 myytiin 39 kappaletta 50 mg:n pakkauksia (tukkumyyntiarvo yhteensä noin 170 000 euroa) eikä yhtään 200 mg:n pakkausta.

Annostus

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito toteutetaan siten, että induktiovaiheessa eli ensimmäisen neljän syklin ajan potilaalle annostellaan kumpaakin lääkettä. Sen jälkeen seuraa ylläpitovaihe, jossa hoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana. Induktiovaiheessa nivolumabin suositeltu annos on 3 mg/kg laskimonsisäisesti kolmen viikon välein (30 minuutin infuusio). Ylläpitovaiheessa suositeltu annos on potilaan painosta riippumatta 240 mg kahden viikon välein (30 minuutin infuusio) tai 480 mg neljän viikon välein (60 minuutin infuusio). Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. (Nivolumabin valmisteyhteenveto)

Ipilimumabin suositeltu hoitoannos arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa on 1 mg/kg laskimonsisäisesti kolmen viikon välein (30 min infuusio). Hoito koostuu neljästä annoksesta yhdessä nivolumabin kanssa (12 viikkoa), jonka jälkeen ipilimumabi lopetetaan ja hoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana. (Nivolumabin valmisteyhteenveto, ipilimumabin valmisteyhteenveto)

2.2 Hoitovaihtoehdot etäpesäkkeisen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa

Suomessa ei toistaiseksi ole munuaiskarsinoman Käypä hoito -suositusta. Tässä yhteydessä referoidaan lyhyesti kahta hiljattain päivitettyä eurooppalaista hoitosuositusta (EAU³ ja ESMO⁴) siltä osin kuin ne käsittelevät etäpesäkkeisen kirkassolusyövän⁵ ensilinjan lääkehoi-

³ European Association of Urology.

⁴ European Society for Medical Oncology.

⁵ Noin 75 % munuaiskarsinomista on kirkassolusyöpiä (Cancer Research UK 2016). Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen (Motzer ym. 2018). Kyseisessä tutkimuksessa oli mukana vain kirkassolusyöpää sairastavia potilaita, ja siksi tässä Fimean arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan kirkassoluisen munuaiskarsinoman hoitoa.

toa kohtalaisen tai suuren riskin potilailla. Tässä yhteydessä ei käsitellä muita hoitovaihtoehtoja kuten leikkaus- tai sädehoitoa, koska ne eivät ole potentiaalisia hoitovaihtoehtoja (ja arvioinnin vertailuhoitoja) nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolle. Vaikka potilaat voivat saada muita hoitoja lääkehoidon ohella, ei näillä hoidoilla välttämättä ole vaikutusta lääkehoidon valintaan.

EAU:n ja ESMO:n suositukset lääkehoidosta ovat varsin yhteneväiset. Molemmissa suositellaan kohtalaisen tai suuren riskin potilaille ensilinjan hoidoksi nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa. Muina vaihtoehtoina mainitaan kabotsantinibi, sunitinibi tai patsopanibi, joista viimeksi mainittu lähinnä vain kohtalaisen riskin potilaille. Lisäksi ESMO:n suosituksessa hoitovaihtoehtoja kohtalaisen riskin potilaille ovat tivotsanibi sekä bevasitsumabin ja interferonin yhdistelmähoito. Suuren riskin potilaille vaihtoehtoina mainitaan vastaavasti temsirolimuusi. (Escudier ym. 2019, Ljungberg ym. 2019)

EAU:n ja ESMO:n suositusten perustuvat tutkimusnäyttöön ja sen tulkintaan. Suositusten laadinnassa ei ole huomioitu esimerkiksi hoidon taloudellisia vaikutuksia tai kustannusvaikuttavuutta. **Liitteeseen 1** on koottu tietoa muiden maiden meneillään olevista ja valmistuneista HTA-arvioinneista, joissa myös taloudelliset vaikutukset on huomioitu.

Eurooppalaisten hoitosuositusten (EAU, ESMO) perusteella sekä suomalaisen nykyhoitokäytäntöön nojautuen, sunitinibi ja patsopanibi valikoituivat vertailuhoidoiksi tähän Fimean arviointiin.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Nivolumabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon (NI-hoidon) myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu faasin III CheckMate 214 -tutkimukseen sekä supportiiviseen faasin I annosvastetutkimukseen, CheckMate 016 (EPAR 2019). Kirjallisuudessa⁶ ei löytynyt muita merkittäviä tutkimuksia.

3.1.1 CheckMate 214 -tutkimus

Tutkimuksen sisäänottokriteerit ja potilaiden ominaisuudet

CheckMate 214 (NCT02231749, Motzer ym. 2018) on satunnaistettu sokkouttamaton faasin III tutkimus, jossa oli mukana 1 096 aikuispotilasta. Potilaita rekrytoitiin 28 eri maasta, myös Suomesta. Potilailla tuli olla edennyt munuaisen kirkassolusyöpä, johon he eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Edenneellä syövällä tarkoitettiin soveltumattomuutta parantavaan leikkaukseen tai sädehoitoon tai levinneisyydestä IV (EPAR 2019). Yksi aiempi adjuvantti- tai neoadjuvanttihoito sallittiin, mikäli se ei sisältänyt endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdennettua hoitoa ja taudin uusiutuminen tapahtui vähintään kuuden kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Tutkimuksessa oli mukana vain yksittäisiä potilaita (< 1 %), jotka olivat saaneet adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa (EPAR 2019).

Potilaiden suorituskyvyn tuli olla hyvä tai enintään lievästi alentunut (vähintään 70 pistettä Karnofskyn asteikolla, skaala 0–100). Keskeisiä poissulkukriteereitä olivat keskushermoston etäpesäkkeet, autoimmuunisairaudet ja glukokortikoidien tai immunosuppressiivien lääkkeiden käyttö.

Potilaat luokiteltiin taudin ennusteen mukaisesti matalan, kohtalaisen tai suuren riskin ryhmiin. IMDC-kriteerien⁷ mukaisessa riskiluokittelussa arvioidaan kuutta erilaista ennustetekijää:

- alle vuosi ensimmäisestä munuaiskarsinoomadiagnoosista satunnaistamiseen
- suorituskyky Karnofskyn asteikolla < 80
- viitearvon alarajaa matalampi hemoglobiini
- korjattu kalsiumpitoisuus yli 2,5 mmol/l (yli 10 mg/dl)
- viitearvon ylärajaa korkeampi trombosyyttien määrä
- viitearvon ylärajaa korkeampi neutrofiilien määrä

Taudin uusiruumisriski on kohtalainen, mikäli 1–2 riskitekijää toteutuu. Suuren riskin taudissa toteutuu 3–6 riskitekijää (Motzer ym. 2018). Myyntiluvassa NI-hoidon käyttöaihe on rajattu sellaisten potilaiden hoitoon, jolla on kohtalaisen tai suuren riskin edennyt munuaiskarsinoma. Näitä potilaita oli CheckMate 214 -tutkimuksessa 847. Myös tässä arvioinnissa rajaudutaan tarkastelemaan kohtalaisen ja suuren riskin potilasjoukkoa.

Kohtalaisen ja suuren riskin potilasjoukossa (n = 847) mediaani-ikä oli hoitoryhmissä 61–62 vuotta (vaihteluväli 21–85 vuotta), ja miehiä oli 73 %. Kohtalaisen riskin potilaita oli 79 % ja

⁶ PubMed-haku 14.3.2019: ["nivolumab"[All Fields] AND "ipilimumab"[All Fields] AND ("renal cell carcinoma"[All Fields] OR "kidney cancer"[All Fields]) AND ("first line"[All Fields] OR "first-line"[All Fields] OR "untreated"[All Fields] OR "treatment naïve"[All Fields] OR "treatment-naïve"[All Fields])]. 35 hakutulosta, joista kolme liittyi CheckMate 214 -tutkimukseen (Cella ym. 2019, Motzer ym. 2018, Rexer 2015) ja yksi CheckMate 016 -tutkimukseen (Amin ym. 2018). Lisäksi yksi saksankielinen julkaisu (Rexer ym. 2017) liittyi meneillään olevaan faasin II SUNNIFORECAST-tutkimukseen, josta ei ole vielä julkaistu tuloksia.

⁷ IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium.

suuren riskin potilaita 21 %. Taudin etäpesäke sijaitti useimmiten keuhkoissa (70 %), imusolmukkeissa (48 %), luustossa (23 %) tai maksassa (21 %). Munuaisen poisto oli tehty 78 %:lle potilaista. Potilaiden ominaisuuksia on kuvattu tarkemmin **liitetaulukossa 4**.

Tutkittava hoito ja vertailuhoito

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 NI-ryhmään (nivolumabi + ipilimumabi) tai sunitinibi-ryhmään. Näitä hoitoja annosteltiin seuraavasti:

- nivolumabia 3 mg/kg ja ipilimumabia 1 mg/kg laskimonsisäisesti kolmen viikon välein yhteensä neljä kertaa. Tämän 12 viikkoa kestäväen induktiohoidon jälkeen ylläpito-hoito jatkui nivolumabi-monoterapiana (3 mg/kg), jota annosteltiin kahden viikon välein. Annoksen pienentämistä ei sallittu.
- sunitinibia 50 mg kerran päivässä suun kautta. Lääkettä annosteltiin kuuden viikon sykleissä siten, että neljän viikon hoitojaksoa seurasi kahden viikon tauko. Annosmuutokset sallittiin.

Molemmissa ryhmissä annostelua oli mahdollista viivästyttää, mikäli ilmeni haittavaikutuksia. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai jos ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Harkinnan mukaan hoidon jatkaminen oli kuitenkin mahdollista taudin etenemisestä huolimatta, mikäli hoidosta havaittiin olevan kliinistä hyötyä eikä häiritseviä haittavaikutuksia ollut (Motzer ym. 2018 appendix Study protocol). NI-hoitoa saaneista potilaista 29 % (157/550) ja sunitinibi-ryhmän potilaista 24 % (129/546) jatkoi hoitoa sen jälkeen, kun taudin oli ensimmäisen kerran todettu etenevän (initial investigator assessed RECIST-defined progression).

Marraskuussa 2017, kun ensisijaisen tulosuuttujan osalta tapahtumia oli protokollan mukaan riittävästi, tutkimusprotokollaa muutettiin. Tämän muutoksen jälkeen sunitinibi-ryhmän potilailla oli mahdollisuus saada nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa.

Ensisijaiset tulosuuttajat ja tulosten raportoinnin ajankohdat

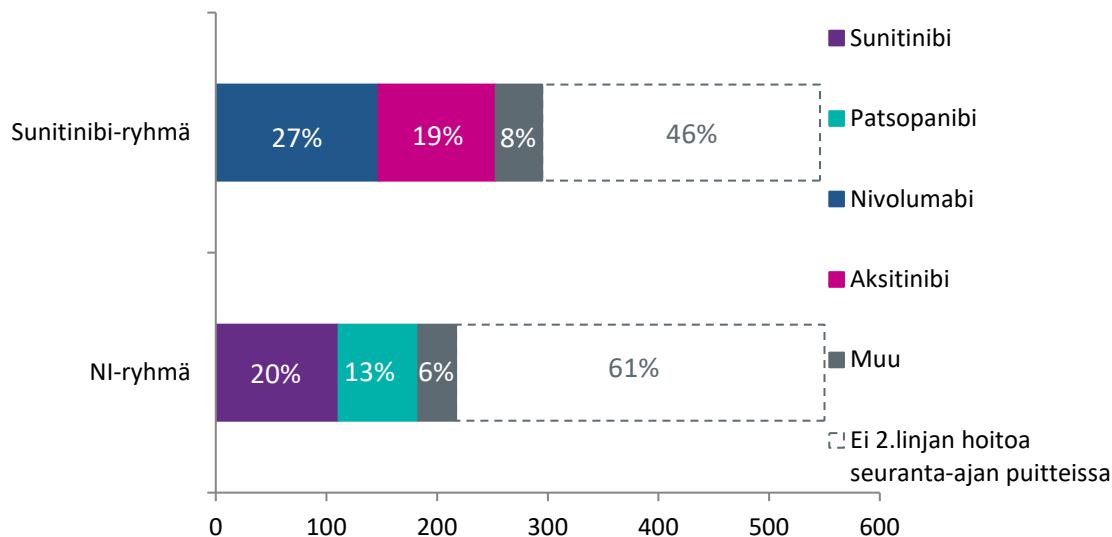
Tutkimuksessa oli kolme ensisijaista tulosuuttujaa, jotka kaikki koskivat kohtalaisen tai suuren riskin potilasjoukkoa: kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja objektiivinen hoitovaste (ORR).

CheckMate 214 -tutkimuksen tuloksia on pääasiallisesti raportoitu ennalta määritellyistä väli-analyysistä (database lock 7.8.2017), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 25,2 kuukautta ja kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 17,5 kuukautta. Kokonaiselossaoloon liittyviä tuloksia on raportoitu myös päivitetystä analyysistä (database lock 1.3.2018). Fimean arviointi NI-hoidon hoidollisten vaikutusten osalta perustuu näihin tuloksiin. (EPAR 2019, Motzer ym. 2018)

Lisäksi myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuus- ja budjettivaikutusanalyysit perustuvat CheckMate 214 -tutkimuksen aineistoon myöhemmästä analyysiajankohdasta (database lock 6.8.2018), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 32,4 kuukautta ja kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 30 kuukautta. Näitä tuloksia on julkaistu kongressiabstractina (Tannir ym. 2019). Abstractina julkaistut ORR- ja PFS-tulokset (Tannir ym. 2019) eivät kuitenkaan ole verrattavissa edellä mainittuihin aiempiin analyysihin, koska ne perustuvat tutkijan arvioimiin tuloksiin (investigator assessed) eivätkä riippumattoman arviointitoimikunnan (IRRC) arvioon.

Jatkohoidot

Välianalyysin ajankohtana (7.8.2017) hoito jatkui edelleen 23 %:lla NI-ryhmän potilaista ja 18 %:lla sunitinibi-ryhmän potilaista. Näissä luvuissa on mukana tutkimuksen kaikki potilaat taudin ennusteesta riippumatta. Seuraavan hoitolinjan systeemistä syöpähoitoa eli toisen linjan hoitoa oli ehtinyt saada 39 % (217/550) NI-ryhmän ja 54 % (295/546) sunitinibi-ryhmän potilaista. Kuten **kuvioista 2** nähdään, yleisimmät jatkohoidot NI-ryhmän potilailla olivat sunitinibi (51 % jatkohoitoa saaneista) ja patsopanibi (33 %). Vastaavasti sunitinibi-ryhmän potilailla yleisimmät jatkohoidot olivat nivolumabi (50 %) ja aksitinibi (36 %). Myös nämä luvut ovat tutkimuksen ITT-populaatiosta.



Kuvio 2. Potilaiden saamat toisen linjan hoidot CheckMate 214 -tutkimuksessa, ensimmäisen välianalyysin ajankohtaan mennessä (7.8.2017, seuranta-ajan mediaani 25,2 kk). Kuviossa ovat mukana kaikki ITT-populaation potilaat (n = 1 096) taudin ennusteesta riippumatta. Muokattu lähteestä Motzer ym. 2018.

3.1.2 CheckMate 016 -tutkimus

CheckMate 016 (NCT01472081, Amin ym. 2018, Hammers ym. 2017) on sokkouttamaton faasin I annosmääritystutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan 153 potilasta. Potilailla tuli olla edennyt tai metastasoinut munuaisen kirkassolusyöpä, ja suorituskky Karnofskyn asteikolla vähintään 80. Noin puolet potilaista oli saanut jotain aiempaa systeemistä syöpähoitoa, eli kyseessä ei ollut kaikilta osin käyttöaihetta vastaava ensilinjan hoito. Potilaat saivat nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa erilaisin annoksien tai nivolumabin ja tyrosiinikinaasi-inhibiittorin (sunitinibi tai patsopanibi) yhdistelmähoitoa. Ryhmiä oli yhteensä viisi, ja vain yhdessä ryhmässä (n = 47) annostelu vastasi CheckMate 214 -tutkimuksessa käytettyä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon annostelua.

CheckMate 016 -tutkimuksen hoitoprotokolla ja potilaspopulaatio eivät täysin vastaa arvioinnin kohteena olevaa käyttöaihetta, ja kyseessä on ensisijaisesti annosmäärittelytutkimus. Siksi tässä yhteydessä ei käsitellä tarkemmin CheckMate 016 -tutkimuksen tuloksia.

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Euroopan lääkevirasto (EMA) toteaa omassa arviointiraportissaan (EPAR 2019), että myyntiluvan haltija on velvollinen toteuttamaan satunnaistetun tutkimuksen, jossa nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta verrataan nivolumabi-monoterapiaan munuaisskarsinoman ensilinjan hoidossa kohtalaisen/suuren riskin potilailla. Lisäksi tutkimuksessa edellytetään huomioitavaksi kasvaimen PD-L1-ilmentymisen eri tasot. EMA:n asettama määraaika tulosten raportoinnille on syyskuun 2021 loppuun mennessä. Myyntiluvan haltija vastasi Fimean tietopyyntöön, että kyseinen tutkimus on suunnitteilla, kuten myyntilupaviranomaisen kanssa on sovittu. Tutkimuksen (NCT03873402) tiedot on esitetty tarkemmin **liitetaulukossa 2A**.

Myös muiden meneillään olevien tutkimusten kartoittamiseksi tehtiin kirjallisuushaku Clinical Trials -tietokantaan. Hakuprosessi ja haun tulokset on kuvattu tarkemmin **liitteessä 2**.

Meneillään on vain yksi faasin II biomarkeritutkimus, jossa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa verrataan nivolumabi-monoterapiaan (BIONIKK, NCT02960906). Tutkimuspopulaatio on pienehkö (n = 150), ja ensisijainen tulosmuuttuja on objektiivinen hoitovaste. Tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta päättyy toukokuussa 2020.

Useimmissa meneillään olevissa tutkimuksissa nivolumabia tutkitaan yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden tai esimerkiksi stereotaktisen sädehoidon (SBRT) kanssa. Osa tutkimuksista on yksiaaraisia eli niissä ei ole lainkaan vertailuhoitoa. Useammassa faasin II tutkimuksessa

(NCT02917772, NCT03117309, NCT03203473, NCT03177239) selvitetään erilaisten hoitostrategioiden vaikutusta. Hoitostrategia voi olla esimerkiksi sellainen, että hoito aloitetaan nivolumabi-monoterapiana. Hoitovasteesta riippuen hoitoa jatketaan monoterapiana tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitona.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa tutkitaan ensilinjan lisäksi myös myöhemmissä hoitolinjoissa.

3.3 NI-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

CheckMate 214 -tutkimuksen keskeiset tulokset on koottu **taulukkoon 2** ja niitä käsitellään tarkemmin **luvussa 3.3.1–3.3.4**. Ellei toisin maininta, tulokset ovat ennalta määritellystä väli-analyysistä (database lock 7.8.2017). Kokonaiselossaoloon liittyviä tuloksia raportoidaan myös päivitetystä analyysistä (database lock 1.3.2018).

Raportoinnissa keskitytään myyntiluvan mukaisen käyttöaiheen potilasjoukkoon eli potilaisiin, joilla taudin uusiutumisriski on kohtalainen tai suuri. Tällaisia potilaita oli 77 % CheckMate 214 -tutkimuksen ITT-populaatiosta. Matalan riskin potilasjoukkoa (23 %) käsitellään vain alaryhmäanalyyysien yhteydessä (**luku 3.4**). CheckMate 214 -tutkimuksen keskeiset tulokset potilailla, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin tauti (EPAR 2019, Motzer ym. 2018).

Taulukko 2. CheckMate 214 -tutkimuksen keskeiset tulokset potilailla, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin tauti (EPAR 2019, Motzer ym. 2018).

	Ensimmäinen välianalyysi (7.8.2017, seuranta-ajan mediaani 25,2 kk)	
Muuttuja	NI-ryhmä (n = 425)	Sunitinibi-ryhmä (n = 422)
OS-mediaani	ei saavutettu	26,0 kk
OS-hasardisuhde (luottamusväli)	0,63 (0,44–0,89) ^a	
12 kk:n elossaolo-osuus	80 %	72 %
18 kk:n elossaolo-osuus	75 %	60 %
PFS-mediaani	11,6 kk	8,4 kk
PFS-hasardisuhde (luottamusväli)	0,82 (0,64–1,05) ^b	
12 kk:n PFS-osuus	50 %	43 %
Hoitovaste, ^c täydellinen tai osittainen	42 %	27 %
Hoitovaste, täydellinen	9 %	1 %
Hoitovaste, osittainen	32 %	25 %
Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen	2,8 kk	3,0 kk
Vasteen keston mediaani	ei saavutettu	18,2 kk

OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

^aluottamusväli 99,8 %.

^bluottamusväli 99,1 %.

^criippumattoman arviointitoimikunnan (IRRC) arvio.

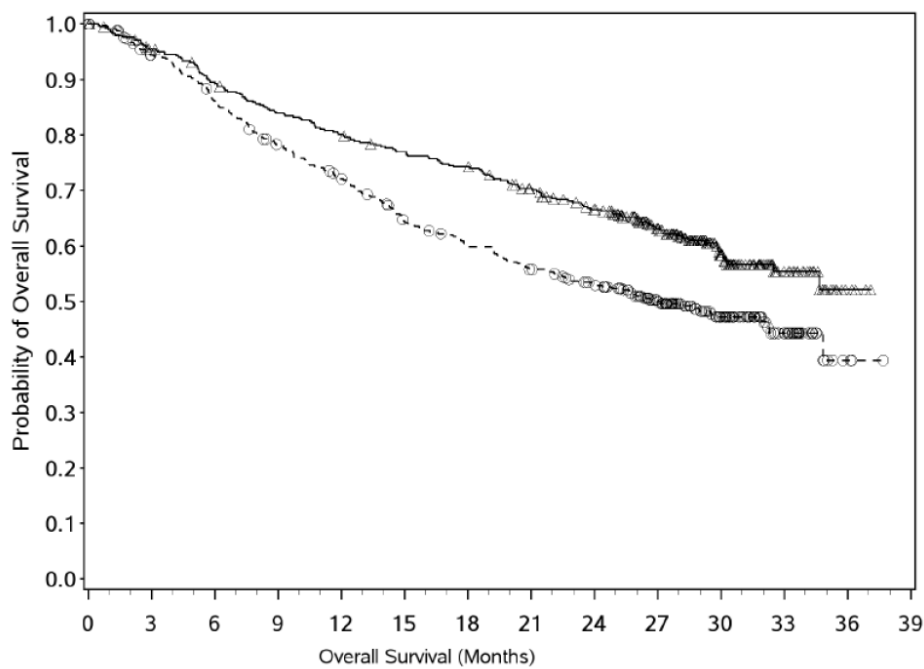
3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

CheckMate 214 -tutkimuksen välianalyysin (7.8.2017) tulokset viittaavat siihen, että NI-hoidolla on suotuisa vaikutus elossaoloaikaan sunitinibi-hoitoon verrattuna (HR 0,63; 99,8 % LV 0,44–0,89). Analyysiin mennessä 33 % NI-ryhmän ja 45 % sunitinibi-ryhmän potilaista oli kuolleet. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut saavutettu NI-ryhmässä. Sunitinibi-ryhmässä Kaplan-Meier-käyrän perusteella arvioitu OS-mediaani oli 26,0 kuukautta.

Noin seitsemän kuukautta pidemmän seurannan OS-tulokset on raportoitu **kuviossa 3** (database lock 1.3.2018). Tulokset ovat hyvin samankaltaiset kuin aiemmassa analyysissä (HR 0,66; 95 % LV 0,54–0,81). Kyseisen päivitetyn analyysin hetkellä NI-ryhmän potilaista 60 % (257/425) ja sunitinibi-ryhmän potilaista 46 % (196/422) oli edelleen elossa ja heitä oli seurattu vähintään kaksi vuotta satunnaistamisesta. (EPAR 2019)

OS-tulosten tulkintaa hankaloittaa se, että välianalyysiin mennessä merkittävä osa potilaista oli ehtinyt saada toisen linjan systeemistä syöpähoitoa. Lisäksi marraskuusta 2017 lähtien

sallittiin crossover-ilmio eli sunitinibi-ryhmän potilailla oli mahdollisuus siirtyä NI-hoittoon (Motzer ym. 2018).



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Sunitinib

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events: 166/425), median and 95% CI: N.A. (32.49, N.A.)

-○- Sunitinib (events: 209/422), median and 95% CI: 26.97 (22.08, 34.83)

Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 95% CI: 0.66 (0.54, 0.81); p-value: <0.0001

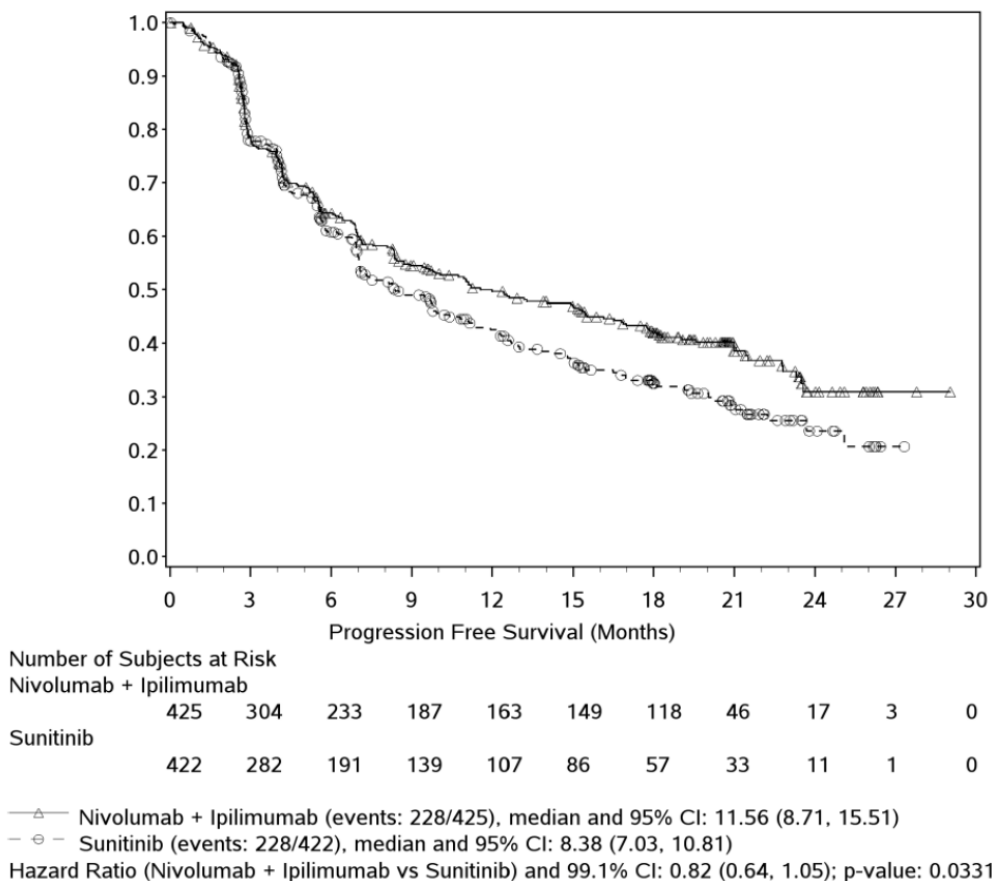
Kuvio 3. Kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät CheckMate 214 -tutkimuksen päivitettyssä analyysissä (database lock 1.3.2018). Tulokset ovat potilasjoukosta, jossa taudin uusiutumiseriski oli kohtalainen tai suuri ($n = 847$). (EPAR 2019)

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

NI-ryhmän potilailla PFS-mediaani oli 3,2 kuukautta pidempi kuin sunitinibi-ryhmän potilailla (11,6 kk vs. 8,4 kk). Ryhmien välinen ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (HR 0,82; 99,1 % LV 0,64–1,05). **Kuviosta 4** nähdään, että Kaplan-Meier-käyrät kulkevat päällekkäin ensimmäisen 6–7 kuukauden ajan, ja ryhmien välille alkaa syntyä eroa vasta tämän jälkeen.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä arvioitiin CheckMate 214 -tutkimuksessa RECIST⁸ v.1.1 -kriteerein riippumattoman arviointitoimikunnan (IRRC) toimesta.

⁸ RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.



Kuvio 4. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät CheckMate 214 -tutkimuksen välianalyysissä (database lock 7.8.2017). Tulokset ovat potilasjoukosta, jossa taudin uusiutumiseriski oli kohtalainen tai suuri (n = 847). (EPAR 2019)

3.3.3 Hoitovaste (ORR)

CheckMate 214 -tutkimuksen tulokset (analyysi 7.8.2017) viittaavat siihen, että NI-hoidolla on suotuisa vaikutus objektiivisen hoitovasteen saavuttamiseen. Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 42 % NI-ryhmän potilaista (95 %:n LV 37–47) ja 22 % sunitinibi-ryhmän potilaista (95 % LV 22–31). Ryhmien välinen ero on tilastollisesti merkitsevä. Täydellisiä hoitovasteita NI-ryhmässä oli 9 % (n = 40) ja sunitinibi-ryhmässä 1 % (n = 5).

Niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen, mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli NI-ryhmässä 2,8 kuukautta ja sunitinibi-ryhmässä 3,0 kuukautta. Vasteen keston mediaania ei ole seuranta-ajan puitteissa saavutettu NI-ryhmän potilailla. Sunitinibi-ryhmässä vasteen keston mediaani oli 18,2 kuukautta.

Hoitovasteen saavuttamista arvioitiin CheckMate 214 -tutkimuksessa RECIST⁹ v.1.1 -kriteerein riippumattoman arviointitoimikunnan (IRRC) toimesta.

3.3.4 Elämänlaatu

CheckMate 214 -tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin usealla eri mittarilla. **Taulukossa 3** on raportoitu pisteiden muutokset molemmissa hoitoryhmissä alkutilanteen ja viikon 103 välillä. NI-hoidolla näyttäisi olevan mahdollisesti suotuisa vaikutus munuaissyöpäspesifiin oireisiin (FKSI-19 total) ja syöpään liittyvään yleiseen elämänlaatuun (FACT-G total) sunitinibi-hoitoon verrattuna. Sen sijaan yleistä elämänlaatua kuvaavalla mittarilla (EQ-5D-3L) ei havaittu selkeää eroa ryhmien välillä. (Cella ym. 2019)

Näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista tehdä kovin täsmällisiä johtopäätöksiä NI-hoidon vaikutuksista elämänlaatuun. Tuloksia on raportoitu 103 viikon ajalta, mutta selkeimmät

⁹ RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

erot ryhmien välillä havaitaan FKSI-19 total- ja FACT-G total-mittareissa vasta viikosta 73 eteenpäin (Cella ym. 2019, figure 3). Lisäksi potilasmäärä vähenee seuranta-ajan pidentyessä siten, että viikon 103 kohdalla NI-ryhmässä tuloksia oli 47 potilaasta (11 %) ja sunitinibi-ryhmässä 23–25 potilaasta (5–6 %). Myös sokkouttamaton tutkimusasetelma voi vaikuttaa potilaiden raportointiin tulostuottuihin.

Taulukko 3. Potilaiden raportoimat elämänlaatu- ja oirekyselyjen tulokset CheckMate 214 -tutkimuksessa. Taulukossa on esitetty pisteiden muutos alkutilanteen ja viikon 103 välillä. Tulokset ovat potilasryhmästä, jolla taudin uusiutumisriski on kohtalainen tai suuri (n = 847). (Cella ym. 2019)

Elämänlaatumittari	Asteikko*	NI-ryhmä	Sunitinibi-ryhmä
Munuaissyöpäspesifinen oirekysely FKSI-19 total, pisteiden muutos (95 % LV)	0–76	4,00 (1,91–6,09)	-3,14 (-6,03–(-0,25))
Syöpään liittyvä yleinen elämänlaatu FACT-G total, pisteiden muutos (95 % LV)	0–108	4,77 (1,73–7,82)	-4,32 (-8,54–(-0,11))
Yleinen elämänlaatu EQ-5D-3L VAS, pisteiden muutos (95 % LV)	0–100	10,07 (4,35–15,80)	6,40 (-1,36–14,6)
Yleinen elämänlaatu EQ-5D-3L UK utility index, pisteiden muutos (95 % LV)	0–1	0,04 (-0,01–0,09)	-0,04 (-0,11–0,03)

*Kaikissa mittareissa suurempi pistemäärä tarkoittaa parempaa tilannetta eli vähäisempiä oireita tai parempaa elämänlaatua.

3.4 Alaryhmäanalyysit

Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen

CheckMate 214 -tutkimuksessa kasvain oli PD-L1-negatiivinen 66 %:lla ja PD-L1 positiivinen 25 %:lla kohtalaisen tai suuren riskin potilaista (n = 847). PD-L1 ilmentymisen tasoa ei pystytty määrittelemään 8 %:lla potilaista. PD-L1-positiivisella tarkoitetaan tässä yhteydessä kasvainta, jossa PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 % ja PD-L1-negatiivisissa kasvaimissa vastaavasti alle 1 %. Alaryhmäanalyysit tehtiin CheckMate 214 -tutkimuksessa myös kahdella muulla PD-L1-ilmentymisen kynnsarvolla (5 % ja 10 %). Näiden alaryhmäanalyysien tulokset on koottu **liitetaulukkoon 3A**.

Kasvaimen PD-L1-ilmentymisestä riippumatta NI-hoidolla on sunitinibiin verrattuna suotuisa vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (OS) ja hoitovasteen saavuttamiseen (ORR). NI-hoidon vaikutus hoitovasteen saavuttamiseen on kuitenkin selvästi suurempi PD-L1-positiivisilla kuin PD-L1-negatiivisilla kasvaimilla. Kokonaiselossaoloajan suhteen on havaittavissa saman-suuntaista trendiä, mutta ei yhtä voimakkaana kuin hoitovaste-muuttujan osalta.

PFS-muuttujan osalta näyttää siltä, että NI-hoidolla saavutetaan PFS-lisähyötyä vain PD-L1-positiivisten kasvainten hoidossa. PD-L1-negatiivisilla kasvaimilla PFS-tuloksissa ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa NI-hoidon ja sunitinibi-hoidon välillä. Tulokset ovat saman suuntaiset riippumatta siitä, onko PD-L1-ilmentymisen kynnsarvo 1 %, 5 % vai 10 %.

Yhteenvetona voidaan todeta, että kasvaimen PD-L1-status voi jossain määrin olla hoidon vaikutusta määrittelevä tekijä, kun tarkastellaan hoitovasteen saavuttamista tai elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Kokonaiselossaoloaika kuvaavissa tuloksissa PD-L1-statuksen rooli on edellisten kanssa saman suuntainen, mutta ei yhtä selkeä – NI-hoito tuo lisähyötyä sekä PD-L1-positiivisten että -negatiivisten kasvainten hoitoon. Myyntiluvan mukaan käyttöaihetta ei myöskään ole rajattu kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan.

Matalan riskin tauti (favourable risk)

CheckMate 214 -tutkimuksen hoitoaiepopulaatiosta 23 % (249/1096) oli potilaita, joilla taudin ennuste oli suotuisa, eli he saivat IMDC-luokittelussa nolla pistettä. Tässä potilasryhmässä sunitinibillä saavutettiin paremmat OS-, PFS- ja hoitovastetulokset kuin NI-hoidolla (**liitetaulukko 3B**).

Muut alaryhmät

Muiden keskeisimpien alaryhmäanalyysien tulokset kokonaiselossaoloaikaan (OS) liittyen on esitetty **liitetaulukossa 3C**. NI-hoidon OS-lisähyöty sunitinibiin verrattuna on lähes yhteneväinen kaikissa alaryhmissä. On mahdollista, että nuoret (alle 65-vuotiaat) ja erittäin hyväkuntoiset potilaat (Karnofsky 90–100 pistettä) hyötävät NI-hoidosta enemmän kuin iäkkäämmät potilaat tai potilaat, joiden suorituskyky on alentunut.

3.5 Epäsuora vertailu patsopanibiin

NI-hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu patsopanibi-hoitoon kliinisessä kokeessa. Englannin ja Walesin arviointiviranomainen (NICE) on omassa arviointidokumentaatioissaan (NICE 2019a) raportoinut järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ja verkostometa-analyysin. Yksinkertaiseen epäsuoraan vertailuun otettiin mukaan CheckMate 214 -tutkimuksen lisäksi COMPARZ-tutkimus (Motzer ym. 2013).

COMPARZ on faasin III avoin satunnaistettu non-inferioriteettitutkimus, jossa verrattiin patsopanibin ja sunitinibin tehoa ja turvallisuutta. Tutkimuspotilailla oli edennyt tai metastasoinut munuaisen kirkassolusyöpä, johon he eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Potilaiden ominaispiirteet on koottu **liitetaulukkoon 4**. Potilaat satunnaistettiin saamaan patsopanibia ($n = 557$) tai sunitinibia ($n = 553$). Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli riippumattoman radiologisen arviointitoimikunnan (IRRC, independent radiology review committee) arvioima PFS.

COMPARZ-tutkimuksessa osoitettiin, että patsopanibin teho ei ole huonompi kuin sunitinibin teho edenneen tai metastoineen munuaiskarsinoman hoidossa. Siksi myös NICE:n arviointilautakunta toteaa kannanotossaan (NICE 2019a), että patsopanibi ja sunitinibi ovat kliinisesti yhdenvertaisia edenneen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Näin ollen epäsuoran vertailun tuloksia ei huomioitu NICE:n kannanotossa. Fimea yhtyy NICE:n näkemykseen, ja siksi epäsuoran vertailun tuloksia ei raportoida myöskään tässä yhteydessä.

3.6 Turvallisuus

CheckMate 214 -tutkimuksen ensisijainen turvallisuuspopulaatio koostuu 1 082 potilaasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä (database lock 7.8.2017). Tässä joukossa on mukana matalan, kohtalaisen ja suuren riskin potilaita. Yhteenveto haittavaikutuksista on esitetty **taulukossa 4**. NI-ryhmässä ilmeni enemmän hoitoon liittyviä kuolemia ja vakavia haittavaikutuksia (SAE) kuin sunitinibi-ryhmässä. Myös annoksen viivästyminen ja hoidon lopettaminen haittavaikutuksen vuoksi oli yleisempää NI-ryhmässä kuin sunitinibi-ryhmässä.

Hoitoon liittyvät kuolemat

Hoitoon liittyviä kuolemia raportoitiin enemmän NI-ryhmässä (1,5 %, $n = 8$) kuin sunitinibi-ryhmässä (0,7 %, $n = 4$). Lisäksi "muu syy" -kategoriaan¹⁰ luokiteltuja kuolemia oli NI-ryhmässä enemmän kuin sunitinibi-ryhmässä (4,0 % vs. 2,4 %). NI-hoitoa saaneilla tässä kuolinsyykategoriasa oli useita infektiota tai sydän- ja verisuonitapahtumiin liittyviä kuolemia. Siksi EMA:n arviointilausunnon mukaan ei ole mahdollista varmuudella poissulkea näiden kuolemien yhteyttä NI-hoitoon. (EPAR 2019, Motzer ym. 2018)

Hoidon lopettaminen haittavaikutuksen vuoksi

Hoidon lopettaminen hoitoon liittyvän haittavaikutuksen vuoksi oli yleisempää NI-hoitoa saaneilla (22 %, $n = 118$) kuin sunitinibia saaneilla (12 %, $n = 63$) potilailla. Merkittävä osa lopettamiseen johtaneista haittavaikutuksista oli immunologisia haittoja (**taulukko 5**). Esimerkiksi pneumoniitin vuoksi 11 potilasta (2 %) NI-ryhmässä joutui lopettamaan hoidon, mutta sunitinibi-ryhmässä ei yhtään potilasta. Myös ripuli, koliitti ja hypofysiitti olivat lopettamisen syynä yleisempiä NI-hoitoa saaneilla potilailla.

¹⁰ CheckMate 214 -tutkimuksen turvallisuusraportoinnissa kuolinsyyt luokiteltiin neljään kategoriaan: taudista johtuva kuolema, tutkimuslääkkeen toksisuudesta johtuva kuolema, tuntematon (unknown) ja muu syy (other).

Taulukko 4. Yhteenveto haittavaikutuksista CheckMate 214 -tutkimuksessa. Luvuissa on mukana koko turvallisuuspopulaatio eli myös matalan riskin potilaat. (EPAR 2019, Motzer ym. 2018)

	NI-ryhmä (n = 547), % potilaista	Sunitinibi-ryhmä (n = 535), % potilaista
Hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset		
Vähintään yksi haittavaikutus	99	99
Vaikea tai henkeä uhkaava haitta (aste 3–4)	65	76
Vakava haittavaikutus (SAE)	56	40
Annoksen pienentämiseen tai viivästymiseen johtanut haitta ^a	54	43
Hoidon lopettamiseen johtanut haitta	31	21
Hoitoon liittyvät haittavaikutukset (treatment related)		
Vähintään yksi hoitoon liittyvä haitta	93	97
Vaikea tai henkeä uhkaava hoitoon liittyvä haitta (aste 3–4)	46	63
Vakava hoitoon liittyvä haittavaikutus (SAE)	30	15
Hoidon lopettamiseen johtanut hoitoon liittyvä haitta	22	12
Kuolemaan johtanut hoitoon liittyvä haitta	1,5 (n = 8)	0,7 (n = 4)

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

^aRiippumatta siitä, oliko haittavaikutus hoitoon liittyvä vai ei. Tutkimusprotokollan mukaan Molemmissa ryhmissä annostelua oli mahdollista viivästyttää, mikäli ilmeni haittavaikutuksia. Annoksen pienentäminen sallittiin ainoastaan sunitinibi-ryhmässä.

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

Taulukko 5. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset^a, joiden vuoksi hoito lopetettiin. Luvuissa on mukana CheckMate 214 -tutkimuksen koko turvallisuuspopulaatio eli myös matalan riskin potilaat. (EPAR 2019)

Haittavaikutus	NI-ryhmä (n = 547)		Sunitinibi-ryhmä (n = 535)	
	Haitta-aste 1–5 n (%)	Haitta-aste 3–4 n (%)	Haitta-aste 1–5 n (%)	Haitta-aste 3–4 n (%)
Kaikki haittavaikutuksen vuoksi keskeyttäneet	118 (22)	84 (15)	63 (12)	37 (7)
Tutkimukset / laboratoriolöydökset	27 (5)	22 (4)	10 (2)	7 (1)
ALAT	15 (3)	15 (3)	5 (1)	4 (1)
ASAT	12 (2)	10 (2)	3 (1)	2 (<1)
Maha-suolikanavan haitat	23 (4)	16 (3)	17 (3)	10 (2)
Ripuli	14 (3)	9 (2)	4 (1)	2 (<1)
Koliitti	7 (1)	7 (1)	0	0
Hengitystiet, rintakehä, mediastinum	14 (3)	6 (1)	3 (1)	2 (<1)
Pneumoniitti	11 (2)	5 (1)	0	0
Endokrinologiset haitat	12 (2)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Hypofysiitti	7 (1)	6 (1)	0	0
Yleisoireet ja annosteluun liittyvät oireet	4 (1)	2 (<1)	11 (2)	5 (1)
Uupumus	2 (<1)	1 (<1)	7 (1)	3 (1)

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

^aTässä on esitetty hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 1 %:lla potilaista vähintään yhdessä hoitoryhmässä.

Immunologiset haittavaikutukset

CheckMate 214 -tutkimuksessa 80 % (n = 436) NI-hoitoa saaneista potilaista koki vähintään yhden immunologisen haittavaikutuksen¹¹ (Motzer ym. 2018). Osa immunologisista haittavaikutuksista on pitkäaikaisia tai pysyviä. NI-hoitoa saaneilla potilailla yli puolet (57 %, n = 102) endokrinologisista haittavaikutuksista ei korjaantunut CheckMate 214 -tutkimuksen seuranta-ajan puiteissa. Vastaavasti ihoon liittyvistä haittavaikutuksista 23 % (n = 75) ja munuaisiin liittyvistä haittavaikutuksista 23 % (n = 11) ei korjaantunut.

Yleisimmät haittavaikutukset

NI-hoitoa saaneilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat uupumus (45 %), ripuli (38 %), kutina (33 %) ja pahoinvointi (30 %). Sunitinibi-ryhmässä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli (58 %), uupumus (54 %), käsi-jalkaoireyhtymä (44 %), korkea verenpaine (43 %) ja pahoinvointi (43 %).

Yleisimpiä *vaikeita tai henkeä uhkaavia* (aste 3–4) haittavaikutuksia NI-ryhmässä olivat lipaasi-arvon nousu (11 %), amylaasi-arvon nousu (6 %) ja uupumus (6 %). Sunitinibi-ryhmässä yleisimpiä *vaikeita tai henkeä uhkaavia* (aste 3–4) haittavaikutuksia olivat vastaavasti korkea verenpaine (18 %), uupumus (10 %), käsi-jalkaoireyhtymä (9 %) ja lipaasi-arvon nousu (8 %).

Yleisimpiä hoitoon liittyviä haittavaikutuksia käyttöaiheen mukaisesta eli kohtalaisen ja suuren riskin potilasjoukosta (n = 836) on kuvattu tarkemmin **liitetaulukossa 5**. EMA:n arviointilausunnon (EPAR 2019) mukaan turvallisuusprofiili tässä potilasjoukossa on yhteneväinen verrattuna populaatioon, jossa oli mukana myös matalan riskin potilaita (n = 1 082).

Myöhäisvaiheen haittavaikutukset

Myöhäisvaiheen haittavaikutuksella tarkoitettiin CheckMate 214 -tutkimuksessa sellaisia haittavaikutuksia, jotka ilmenivät sen jälkeen, kun tutkimuslääkkeen viimeisestä annosta oli kulu-
nut vähintään 100 vuorokautta. Hoitoon liittyvä myöhäisvaiheen haittavaikutus ilmeni 20:lla (3,7 %) NI-hoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (0,4 %) sunitinibi-ryhmän potilaalla. NI-ryhmässä näistä potilaista 15 oli kohtalaisen tai suuren riskin potilaita, ja kolmella henkilöllä (0,5 %) kyseinen haittavaikutus oli kuolemaan johtava.

lääkkäät potilaat

CheckMate 214 -tutkimuksessa 62 % (n = 338) NI-hoitoa saaneista potilaista oli alle 65-vuotiaita, 30 % oli 65–74-vuotiaita, 8 % oli 75–84-vuotiaita ja vain kolme potilasta (< 1 %) oli 85-vuotiaita tai vanhempia. Vakavia haittavaikutuksia (SAE) ilmeni alle 65-vuotiaiden ryhmässä 52 %:lla, 65–74-vuotiaiden ryhmässä 60 %:lla, 75–84-vuotiaiden ryhmässä 65 %:lla ja ≥85-vuotiaiden ryhmässä 67 %:lla. Myös henkeä uhkaavia, kuolemaan johtaneita tai sairaalahoittoa vaativia haittavaikutuksia ilmeni iäkkäillä potilailla enemmän kuin nuoremmilla. (EPAR 2019)

3.7 Lisänäytön kerääminen

NI-hoidon hoidolliseen arvoon liittyvän epävarmuuden vähentämiseksi tarvittaisiin:

- päivitetyt tulokset CheckMate 214 -tutkimuksesta erityisesti OS-tulosten ja nivolumabi-hoidon kokonaiskeston osalta.
- tulokset EMA:n edellyttämästä satunnaistetusta kliinisestä kokeesta, jossa NI-hoitoa verrataan nivolumabi-monoterapiaan (ks. **luku 3.2**).

Lisäksi Fimean näkemyksen mukaan olisi tarkoituksenmukaista kerätä seuraavia tietoja Suomessa hoitoa saaneista potilaista, joilla on edennyt munuaiskarsinoma:

¹¹ CheckMate 214 -tutkimuksessa erityisen tarkastelun kohteena (adverse events of special clinical interest) olivat haittavaikutukset, joiden tiedetään olevan tyypillisiä immunologisille hoidoille. Ne liittyvät useimmiten endokrinologiaan (esim. kilpirauhanen, lisämunuainen, aivolisäke), ruuansulatuskanavaan (ripuli, koliitti), maksaan, keuhkoihin (pneumoniitti), munuaisiin, ihoon tai ovat infuusioon liittyviä yliherkkyysoireita. (EPAR 2019)

- Kuinka monelle potilaalle on aloitettu ensilinjan hoito esimerkiksi vuosina 2019–2022?
- Mitä lääkkeitä potilaiden ensilinjan hoidossa on käytetty, mikä on ollut hoidon kesto ja hoidon lopettamisen syy?
- Miten hoidot ovat kohdentuneet
 - o potilaiden demografiset tiedot (esim. ikä, sukupuoli, maakunta/ERVA-alue),
 - o tautiin liittyvät tiedot (esim. diagnoosi ja diagnoosin päiväys)
 - o potilaiden toimintakyky ja muita prognostisia tietoja (esim. IMDC-riskiluokitus)
- Kuinka moni potilas on jo saanut toisen linjan hoitoa? Mitä toisen linjan hoitoja on käytetty? Kuinka pitkä aika kului ensilinjan hoidon aloittamisesta toisen linjan hoidon aloittamiseen?
- Mikä on hoidon tulos ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa? Hoitotulosten mittaamisessa ehdotetaan käytettävän kuolleisuutta ja aikaa seuraavan hoitoon.

3.8 Pohdinta

Suotuisat hoidolliset vaikutukset kohtalaisen tai suuren riskin potilailla

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolla (NI-hoidolla) on todettu sunitinibiin verrattuna suotuisat vaikutukset elossaoloaikaan ja hoitovasteeseen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Vaikutukset ovat suotuisat kohtalaisen tai suuren riskin potilailla, mutta eivät matalan riskin potilailla (IMDC-pisteet = 0). Siksi matalan riskin potilaat on rajattu myös myyntiluvassa määritellyn käyttöaiheen ulkopuolelle. NI-hoidon vaikutuksista elämänlaatuun ei ole mahdollista tehdä selkeitä johtopäätöksiä.

NI-hoidon vaikutuksia on verrattu satunnaistetussa tutkimuksessa vain sunitinibiin, mutta ei patsopanibiin tai muihin hoitovaihtoehtoihin. COMPARZ-tutkimuksessa (Motzer ym. 2013) on osoitettu, että patsopanibin teho ei ole huonompi kuin sunitinibin teho edenneen tai etäpesäkkeisen munuaiskarsinoman hoidossa. Siksi on oletettavissa, että patsopanibi ja sunitinibi ovat kliinisesti yhdenvertaisia edenneen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Tästä syystä varsinaista epäsuoraa vertailua NI-hoidon ja patsopanibin välillä ei tehty.

Ipilimumabin tuomaa lisähyötyä ei tunneta

Nivolumabi-monoterapialla ei ole käyttöaiheita munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. NI-hoitoa ei myöskään ole kliinisessä tutkimuksessa verrattu nivolumabi-monoterapiaan. Esimerkiksi EMA:n mukaan syöpälääkkeiden yhdistelmähoitoa tulisi aina verrata kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmän muodostaviin lääkeaineisiin monoterapiana ja tehokkailla hoitoannoksilla (EPAR 2019). CheckMate 214 -tutkimuksessa vertailuhoitona oli ainoastaan sunitinibi.

EMA:n arviointilausunnon (EPAR 2019) mukaan nivolumabi-monoterapian teho on osoitettu aiemmissa tutkimuksissa munuaiskarsinoman toisen linjan hoitona, mutta ipilimumabi-monoterapialla ei ole osoitettu riittävää tehoa munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Näin ollen jää epäselväksi, mitä hoidollista lisäarvoa ipilimumabi tuo nivolumabiin yhdistettynä munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. On todennäköistä, että ipilimumabi ainakin jossain määrin lisää hoidon haittavaikutuksia.

Muun muassa näiden epävarmuustekijöiden vuoksi Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitea (CHMP) ei ollut yksimielinen omassa päätöksenteossään. Myyntiluvan myöntämistä tälle käyttöaiheelle kannatti 24 jäsentä 31:stä. (EPAR 2019)

Yhdistelmähoito lisää vakavia haittavaikutuksia ja hoidon keskeytyksiä

CheckMate 214 -tutkimuksessa hoidon lopettaminen hoitoon liittyvän haittavaikutuksen vuoksi oli yleisempää NI-hoitoa kuin sunitinibia saaneilla potilailla. Myös vakavat haittavaikutukset (SAE) olivat yleisempiä NI-ryhmässä. Lisäksi hoitoon liittyviä kuolemia sekä ”muu syy”-kategoriaan luokiteltuja kuolemia raportoitiin enemmän NI-ryhmässä kuin sunitinibi-ryhmässä.

Immunologiset haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (80 %) NI-hoitoa saaneilla potilailla. Immunologisten haittavaikutusten hoitaminen voi vaatia pitkiä kortikosteroidihoitoja, ja osa haitoista

voi jäädä pysyviksi. Osa haittavaikutuksista ilmenee pitkällä viiveellä (yli 100 päivää hoidon päättymisestä), minkä vuoksi potilaita tulisi seurata riittävän pitkään.

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella ei tiedetä, mitkä yhdistelmähoitoon liittyvistä haittavaikutuksista ovat nivolumabin ja mitkä ipilimumabin aiheuttamia. Ensilinjan hoitona annettavaan yhdistelmähoitoon (CheckMate 214 -tutkimus) näyttäisi kuitenkin liittyvän enemmän haittavaikutuksia kuin nivolumabi-monoterapiaan toisen linjan hoitona (CheckMate 025 -tutkimus): Yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 45 %:lla ilmeni vähintään yksi vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3–4) hoitoon liittyvä haittavaikutus, kun vastaava osuus toisen hoitolinjan nivolumabi-monoterapiassa oli 19 % (Rannanheimo ym. 2016). Hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten osuudet olivat vastaavasti 22 % ja 8 %.

Nivolumabi-ylläpitohoidon optimaalista kestoa ei tiedetä

Neljän ensimmäisen NI-hoitosyklin jälkeen ylläpitohoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana. Ylläpitohoidon optimaalista kestoa ei kuitenkaan tunneta. CheckMate 214 -tutkimus on vielä kesken, ja sen seuranta-aika on toistaiseksi lyhyt. Välianalyysin ajankohtana (7.8.2017, seuranta-ajan mediaani 25,2 kk) hoito jatkui edelleen 23 %:lla NI-ryhmän potilaista.

Valmisteyhteenvedon mukaan hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. Joissakin muissa nivolumabin käyttöaiheissa¹² esimerkiksi Englannin ja Walesin (NICE) sekä Skotlannin (SMC) viranomaiset ovat rajanneet hoidon enimmäiskeston kahteen vuoteen. Toistaiseksi ei tiedetä, saavutettaisiinko hoidon keston rajauksella munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa samanlaisia hoitotuloksia kuin CheckMate 214 -tutkimuksessa, jossa hoidon kestoa ei rajoitettu aikaperusteisesti.

Syöpähoitojen optimaalisesta kestosta käydään myös laajempaa keskustelua Euroopan tasolla. Kalliiden uusien syöpähoitojen optimaalisen keston ja annostuksen tunteminen on välttämätöntä, jos halutaan maksimoida potilaiden terveyshyötyjä ja välttää tarpeettomasta hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia sekä ylläpitää edellytyksiä kustannusvaikuttavalle ja taloudellisesti kestäväälle lääkkeiden käytölle. (EORTC 2019)

Hoitolinjojen järjestys muuttuu – miten se vaikuttaa elossaoloaikaan?

Mikäli NI-hoito tulee käyttöön munuaiskarsinooman ensilinjan hoitovaihtoehtona, se aiheuttaa merkittäviä muutoksia nykyisiin hoitokäytäntöihin. Aiemmin ensilinjan vaihtoehtoja olivat muun muassa sunitinibi ja patsopanibi, ja toisen linjan hoitona oli mahdollista käyttää nivolumabi-monoterapiaa (esim. Escudier ym. 2016). Nivolumabi-pohjaisen hoidon (NI-hoidon) tullessa ensilinjan vaihtoehtoksi, hoitolinjojen järjestys todennäköisesti muuttuu näiden lääkkeiden osalta (Ayyray ym. 2019, Escudier ym. 2019, Ljungberg ym. 2019). Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa siitä, miten tämä vaikuttaa esimerkiksi kokonaiselossaoloaikaan. Toistaiseksi ei tiedetä kannattaako nivolumabia antaa yhdessä ipilimumabin kanssa ensilinjassa vai monoterapiana vasta toisessa tai myöhemmässä hoitolinjassa.

CheckMate 214 -tutkimuksen seuranta-aikana (database lock 7.8.2017) 39 % NI-ryhmän ja 54 % sunitinibi-ryhmän potilaista oli saanut jotakin toisen linjan hoitoa tutkimuslääkkeen jälkeen. Yleisimmät jatkohoidot NI-ryhmän potilailla olivat sunitinibi tai patsopanibi, ja vastavasti sunitinibi-ryhmän potilailla nivolumabi tai aksitinibi. On epäselvää, missä määrin nämä toisen linjan hoidot vaikuttavat elossaolotuloksiin.

Tutkimustulosten sovellettavuus ja hoidon kohdentaminen

On todennäköistä, että suomalaiset munuaissyöpäpotilaat ovat jossain määrin iäkkäämpiä ja huonokuntoisempia kuin CheckMate 214 -tutkimuksen potilaat. Suomessa 33 % munuaissyöpädiagnoosin saaneista on vähintään 75-vuotiaita (Suomen Syöpärekisteri 2019). CheckMate 214 -tutkimuksessa kohtalaisen tai suuren riskin potilaista vain 8 % kuului tähän ikäryhmään. Tutkimuspotilaista 69 %:lla suorituskyky oli erittäin hyvä, 90–100 pistettä Karnofskyn asteikolla.

CheckMate 214 -tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä ilmeni viitteitä siitä, että suurin hyöty NI-hoidosta saavutetaan PD-L1-positiivisten kasvainten hoidossa (PD-L1-ilmentymisen taso

¹²NICE ja SMC ovat asettaneet hoidon kestolle kahden vuoden ylärajan pään ja kaulan levyepiteelisyövän toisen linjan hoidossa (NICE 2017c, SMC 2017) sekä ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa (NICE 2017b, SMC 2016). NICE on rajannut hoidon keston enintään kahteen vuoteen myös levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (NICE 2017a).

≥ 1 %), alle 65-vuotiailla tai hyväkuntoisilla potilailla (Karnofsky-pisteet 90–100). Nämä signaalit eivät kuitenkaan ole riittävän vahvoja, jotta niitä voitaisiin käyttää hoidon rajaamisen perusteena.

CheckMate 214 -tutkimuksessa ja myös faasin I CheckMate 016 -tutkimuksessa kaikilla potilailla oli kirkassoluinen munuaiskarsinoma. Käyttöaihetta ei kuitenkaan ole rajattu pelkästään tähän syöpätyyppiin. Arviolta 75 % munuaissolusyövistä on kirkassolusyöpiä (Cancer Research UK 2016), eli noin neljännes on oletettavasti "ei-kirkassoluisia". Toistaiseksi ei tunneta tarkkaan NI-hoidon vaikutuksia ei-kirkassoluisen munuaiskarsinoman hoidossa. Muutamissa tutkimuksissa on ollut mukana ei-kirkassoluista munuaiskarsinoomaa sairastavia potilaita, mutta näyttöä on lähinnä toisen tai myöhemmän linjan nivolumabi-monoterapiahoidosta (De Giorgi ym. 2019, Koshkin ym. 2018, Yip ym. 2018).

4 KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin. Myyntiluvan haltija on analyysissään verrannut nivolumabia yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (NI-hoito) sunitinibi-hoitoon edenneen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Analyysi on rajattu NI-hoidon käyttöaiheen mukaisesti aikuisiin, joilla on kohtalaisen tai huonon ennusteen munuaiskarsinoma.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on **luvussa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio NI-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Menetelmät (myyntiluvan haltijan analyysi)

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 6**.

Taulukko 6. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Aikuispotilaat, joilla on kohtalaisen tai huonon ennusteen (IMDC ≥ 1) paikallisesti edennyt tai metastasoinut munuaiskarsinoma. Potilaille aloitetaan ensilinjan hoito. • Iän mediaani hoidon alussa 61,0 vuotta • Potilaan paino: keskiarvo 81,3 kg
Lääkehoito	• Induktiohoito: nivolumabi 3 mg/kg + ipilimumabi 1 mg/kg. Laskimonsisäinen (i.v.) infuusio annetaan joka 3. viikko (yhteensä 4 annosta / 12 viikkoa) • Ylläpitohoito: nivolumabi 240 mg 2 viikon välein (i.v.) • Nivolumabi-hoidon kokonaiskesto (induktio + ylläpitohoito) enintään 2 vuotta
Vertailuhoito	• sunitinibi-hoito^a: 50 mg kerran vuorokaudessa 4 perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen on 2 viikon hoitotauko (28 tabl. / 6 viikkoa)
Lopputulokset	• Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) • Inkrementaaliset kustannukset • Hoidon kustannukset (lääke-, annostelu- ja seurantakustannukset) • Haittojen hoidon kustannukset • Laaturapainotetut lisäelinvuodet (QALY) • Lisäelinvuodet (LYG) • Elossaolevien potilaiden osuus 1, 2, 5 ja 10 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta • PFS-, OS- ja TTD-keskiarvot ja mediaanit
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG) Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Sekä kustannusten että terveysvaikutusten diskonttokorkona käytettiin 3 %
Aikahorisontti	25 vuotta
Herkkyysanalyysit	Propabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysit
Alaryhmäanalyysit	Ei raportoitu

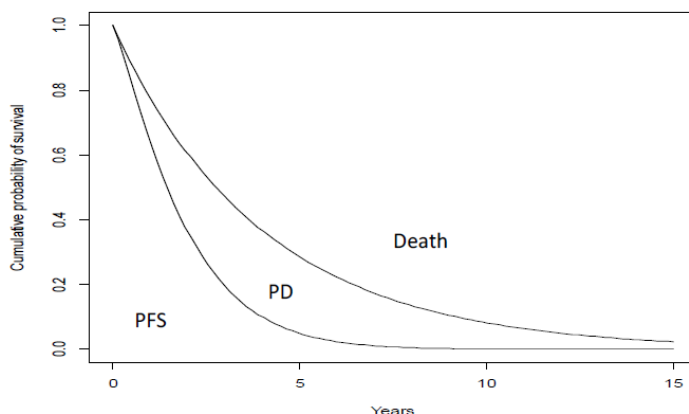
^aVertailuhoidon valinta perustuu kliinisen asiantuntijan arvioon, jonka mukaan Suomessa suurin osa potilaista saa sunitinibia ensilinjan hoidossa (myyntiluvan haltijan toteuttama kliinisen asiantuntijan haastattelu 18.3.2019).

IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium; LY = elinvuosi; LYG = lisäelinvuosi; OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä; QALY = laaturapainotettu elinvuosi; TTD = aika hoidon lopettamiseen.

4.1.1 Mallin rakenne

Lääkehoitojen vaikutusta munuaiskarsinooman etenemiseen, potilaiden kuolleisuuteen ja hoidon kokonaiskustannuksiin arvioitiin kohorttiin perustuvan ositetun elinaikamallin (cohort-based survival partition model) avulla (**kuvio 5**). Mallissa on kolme eri tilaa: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), edennyt tauti (PD) ja kuolema.

Mallissa hypoteettisen kohortin potilaat aloittavat ensimmäisen hoitolinjan (NI- tai sunitinibi-hoito) mallin PFS-tilassa. Mallin PFS-, PD- ja kuolema-tilassa olevien potilaiden osuus eri ajanhetkinä perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen OS- ja PFS-tulosten ekstrapolointiin **kuvi**on 5 esimerkin mukaisesti. Eri tiloissa olevien potilaiden osuus on arvioitu neljän viikon sykleissä.



Kuvio 5. Esimerkki ositetun elinaikamallin lähestymistavasta. **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä 1. linjan hoidossa; **PD** = edennyt tauti; **Death** = kuolema. Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

OS-, PFS- ja TTD¹³-tulosten mallinnus (ekstrapolointi) sekä mallissa käytetyt utiliteettiparametrit perustuvat CheckMate 214 -tutkimuksen päivitetyn analyysin tuloksiin (6.8.2018, seuranta-ajan mediaani 32,4 kk). Myyntiluvan haltija ekstrapoloi tutkimuksen Kaplan-Meier tulokset 25 vuoden seuranta-ajalle sovittamalla potilastason dataan erilaisia parametrisia elossaolofunktioita (eksponentti-, gamma, yleistetty gamma, Gompertzin, log-normaali-, log-logistinen ja Weibullin funktio).

Yhteenveto mallinukseen perustuvista OS- ja PFS-tuloksista on **kuvi**ossa 6. Yhteenveto perustuu seuraavissa kappaleissa (elossaoloaika ennen taudin etenemistä ja kokonaiselossaoloaika) kuvattuun lähestymistapaan.

Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Perusanalyysissä PFS-tulosten ekstrapolointi perustuu log-normaali jakaumiin (**kuvio 7**), jotka mallinnettiin erikseen kummallekin hoidolle (independent parametric survival model). Myyntiluvan haltija perusteli itsenäisten jakaumien käyttöä sillä, että CheckMate 214 -tutkimuksessa PFS:n suhteellinen riskiteho ei ole vakio seurannan aikana. Toisin sanoen suhteellisen vaaran oletus ei täyty.

Tilastollisessa mielessä osuvimmat sovitteet (pienimmät AIC¹⁴- ja BIC¹⁵-arvot) perustuivat molemmilla hoitovaihtoehdoilla yleistettyyn gammajakaumaan ja log-normaali jakaumaan. Yleistetty gammafunktio oli tilastollisessa mielessä osuvin NI-hoidolle ja log-normaali funktio sunitinibi-hoidolle. Yleistettyyn gammajakaumaan perustuva ekstrapolaatio ei myyntiluvan haltijan mukaan ollut NI-hoidon osalta kliinisesti uskottava (96 kk PFS-osuus: 16 % ja 120 kk

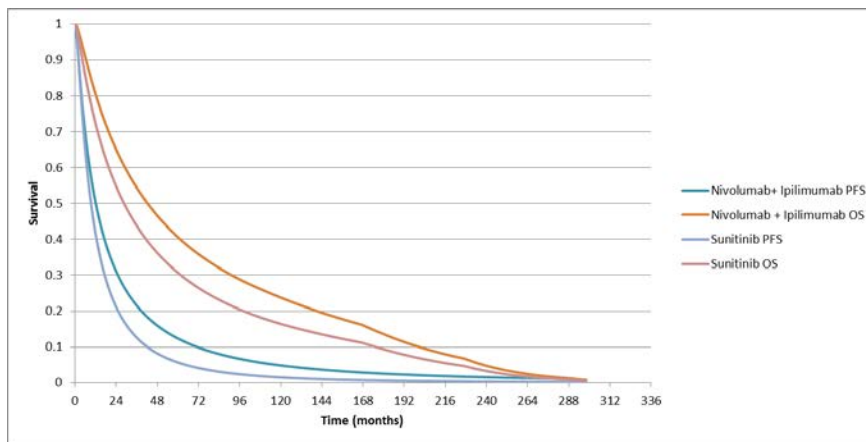
¹³ TTD = aika hoidon lopettamiseen.

¹⁴ AIC = Akaike information criterion.

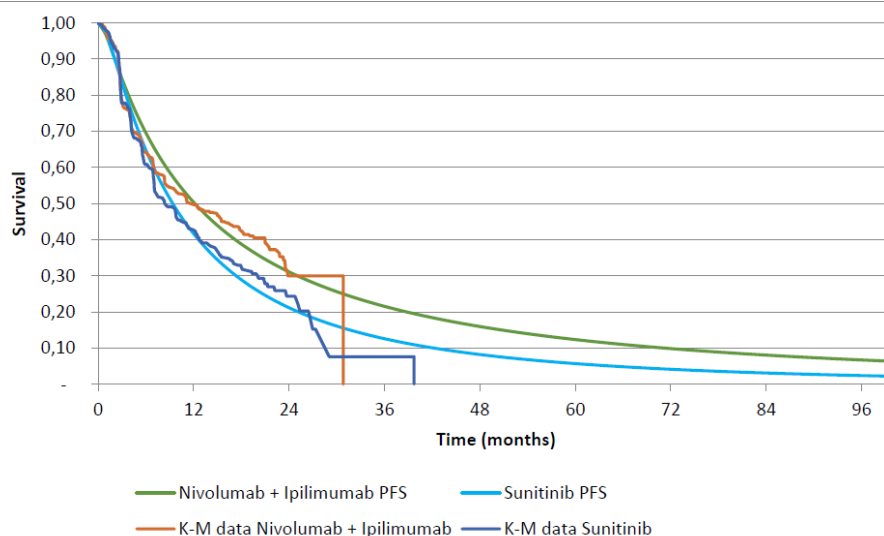
¹⁵ BIC = Bayesian information criterion.

PFS-osuus: 14 %). Kliinisesti uskottavampi ekstrapolaatio saatiin käyttämällä myös NI-hoidolle log-normaalijakaumaa (96 kk PFS-osuus: 7 % ja 120 kk PFS-osuus: 5 %).

Skenaarioanalyysissä käytettiin yleistettyä gammajakaumaa molemmille hoidoille.



Kuvio 6. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt arviot potilaiden elossaolosta (OS, overall survival) ja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS, progression free survival) 25 vuoden seurannassa (300 kk). Arvio perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen tuloksiin lyhyeltä aikaväliltä ja näiden tulosten ekstrapolointiin pidemmälle aikavälille. **OS** = kokonaiselossaoloaika; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä. Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.



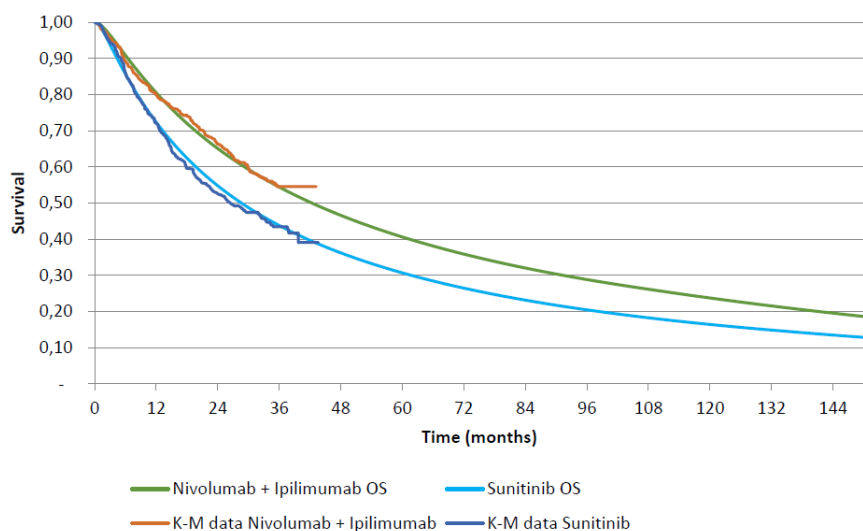
Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa PFS-tulosten (elossaoloaika ennen taudin etenemistä) ekstrapolointiin. Ekstrapolaatio perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen potilastason dataan, johon on sovitettu log-normaali-funktio erikseen kummallekin hoidolle (indendent parametric survival model). **K-M** = Kaplan-Meier; **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä. Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Perusanalyyseissä OS-tulosten ekstrapolointi perustuu log-normaali-jakaumiin (**kuvio 8**), jotka mallinnettiin yhdessä kummallekin hoidolle (dependent parametric survival model). Myyntiluvan haltija perusteli funktion valintaa parhaalla tilastollisella osuvuudella (pienin AIC- ja BIC-arvo), osuvuuden visuaalisella tarkastelulla ja oletuksella siitä, että suhteellisen vaaran oletus (proportional hazards) täyttyy.

Lisäksi myyntiluvan haltija on tehnyt ekstrapolaatioon rajoitteen, jonka perusteella hoidossa olevien potilaiden kuolemanvaara ei voi olla pienempi kuin vastaavan ikäisen normaaliväestön. Normaali väestön kuolemanvaara on arvioitu ruotsalaiseen aineistoon perustuen. Tämän rajoitteen vaikutus alkaa mallissa ensimmäisen kerran 14 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta, jolloin elossa olevien potilaiden (NI-ryhmässä 16 % potilaista ja sunitinibi-ryhmässä 11 % potilaista) iän keskiarvo on 75 vuotta.

Skenaarioanalyyseissä käytettiin yleistettyä gammajakaumaa ja log-logistista jakaumaa.



Kuvio 8. Myyntiluvan haltijan lähestymistapa OS-tulosten (kokonaiselossaoloaika) ekstrapolointiin. Ekstrapolaatio perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen potilastason dataan, johon on sovitettu log-normaali-funktio yhdessä kummallekin hoidolle (dependent parametric survival model). **K-M** = Kaplan-Meier. Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Hoidon kesto

NI- ja sunitinibi-hoidon kesto perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen TTD-havaintoihin (time to treatment discontinuation). TTD:llä tarkoitetaan aikaa, joka kuluu tutkimukseen satunnais-tamisesta hoidon lopettamiseen. Perusanalyyseissä TTD-tulosten ekstrapolointi perustuu yleistettyihin gamma-jakaumiin (**kuvio 9**), jotka mallinnettiin erikseen kummallekin hoidolle (independent parametric survival model). Lisäksi myyntiluvan haltija on käyttänyt perusanalyyseissään 24 kuukauden keskeytysääntöä NI-hoidolle. Sen perusteella potilaiden nivolumabi-hoidon kokonaiskesto ei voi olla suurempi kuin 24 kuukautta. Vastaavaa rajausta ei ole tehty sunitinibi-hoidolle.

Tilastollisesti osuvin sovite NI-hoidolle perustuu log-logistiseen funktioon ja toiseksi paras sovite yleistettyyn gammafunktioon. Vastaavasti sunitinibi-hoidolle osuvin sovite saadaan yleistetyllä gammafunktiolla ja Gompertzin funktiolla, kolmanneksi paras sovite perustuu log-logistiseen funktioon.

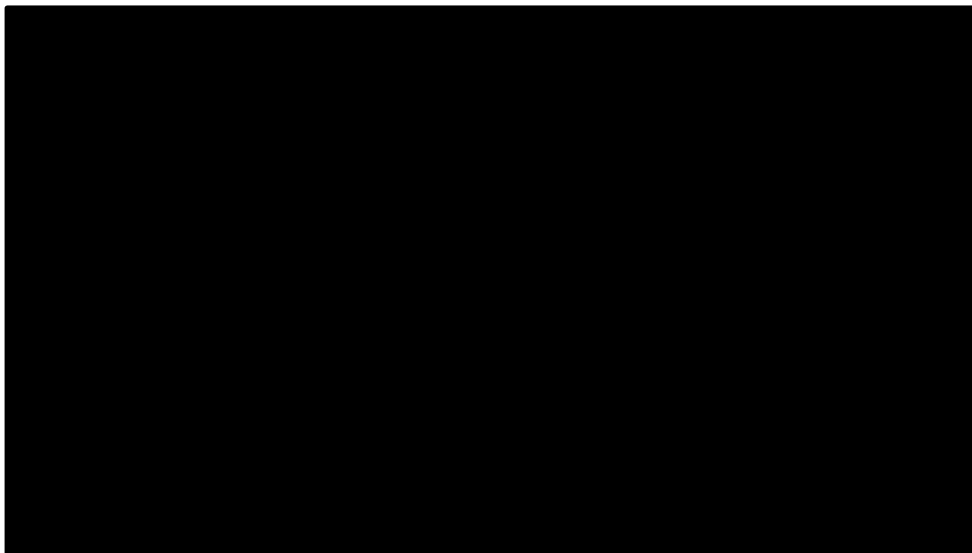
CheckMate 214 -tutkimuksen perusteella nivolumabi-hoito jatkuu noin 37 %:lla potilaista 12 kuukauden ja noin 14 %:lla 24 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Jos hoidon keston ekstrapolaatiossa käytetään log-logistista funktiota, nivolumabi-hoito jatkuisi edelleen 11 %:lla potilaista 4 vuoden kuluttua ja 6 %:lla potilaista 10 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Se on myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan epätodennäköistä. Perusanalyyseissään myyntiluvan haltija valitsi yleistetyn gammafunktion, johon perustuvan ekstrapolaation mukaan nivolumabi-hoito jatkuisi edelleen 11 %:lla potilaista 4 vuoden kuluttua ja 3 %:lla potilaista 10 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä nivolumabi-hoidon keston rajausta 24 kuukauteen vaikuttaa lääke- ja annostelukustannuksiin. Rajauksella ei ole vaikutusta hoidon hyötyjen mallintamiseen eli myyntiluvan haltija on olettanut, että aikaperusteisesti rajatulla hoidon kestolla saavutetaan CheckMate 214 -tutkimusta vastaavat hoitotulokset. Tähän oletukseen liittyen myyntiluvan haltija on toimittanut Fimealle seuraavat tiedot:

- "CheckMate-214 -tutkimuksen tutkimussuunnitelma kirjoitettiin v. 2014, jolloin hoidon keston rajausta ei vielä oltu harkittu, toisin kuin tällä hetkellä
- tutkimussuunnitelmaa muutettiin marraskuussa 2017 siten että hoidon rajaaminen kahteen vuoteen tuli mahdolliseksi
- immuunihoidon optimaalista kestoja ei vielä tunneta, mutta sitä selvitetään
- vaste yhdistelmähoitolle saavutetaan melko nopeasti, 2–4 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta, ja useissa tapauksissa saavutettu vaste säilyy hoidon keskeytyksestä huolimatta
- edenneen melanooman hoidossa enemmistöllä yhdistelmähoitoon haittavaikutusten vuoksi lopettaneista potilaista vaste säilyy hoidon keskeyttämisestä huolimatta

CheckMate-214 tutkimuksessa vähintään 9 % yhdistelmähoitoon potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen ja siksi arvioitaessa hoitoaikaa tästä voi syntyä yliarvio. Täydellisen vasteen saavuttaneet potilaat hyötyivät parhaiten yhdistelmähoitosta ja voidaan olettaa, että juuri nämä potilaat jatkoivat tutkimuksessa/nivolumabihoitossa pitkäkestoisesti. Normaleissa hoitotilanteissa lienee harvinaista jatkaa täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden hoitoa vuosia."

Skenaarioanalyysissä on käytetty itsenäistä log-logistic mallia kummallekin hoidolle.



Kuvio 9. *Myyntiluvan haltijan lähestymistapa hoidon keston ekstrapolointiin (TTD = aika hoidon lopettamiseen). Ekstrapolaatio perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen potilastason dataan, johon on sovitettu yleistetty gammafunktio yhdessä kummallekin hoidolle (dependent parametric survival model). (Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi. Kuvio on peitetty salassa pidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä.)*

4.1.3 Haittavaikutukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin ne asteen 3 ja 4 haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli ≥ 5 % CheckMate 214 -tutkimuksessa (päivitetty analyysi, 6.8.2018). Käytännössä huomioitiin seuraavat haitat: uupumus, ripuli, anemia, kohonnut verenpaine, käsi-jalkaoireyhtymä ja neutropenia. Haittojen oletettiin vaikuttavan sekä potilaiden elämänlaatuun (luku 4.1.4) että hoidon kustannuksiin (luku 4.1.5). Haittojen hoidon kustannukset ja vaikutukset utiliteettiin huomioitiin mallissa kertaalleen hoidon alussa.

Seurantakustannukset

Hoidon seurannan kustannuksilla tarkoitetaan laboratoriotutkimuksista aiheutuneita kustannuksia. Analyysissä huomioitua lääkkeitä kohtaiset seurantakustannukset ja tutkimusten lukumäärät on raportoitu **liitetaulukossa 6D**. Tutkimusten lukumäärät perustuvat kliinisen asiantuntijan¹⁷ arvioon.

Terveystilaan liittyvät kustannukset

Myyntiluvan haltija oletti mallin PFS- ja PD-tiloihin liittyvän seuraavat kustannukset:

- PFS-tila: erikoislääkärin vastaanotot ja tietokonekerroskuvaus
- PD-tila: erikoislääkärin vastaanotot, tietokonekerroskuvaus, sädehoito, erikoissairaanhoidajan vastaanotot.

Tarkempi kuvaus kustannuksista on **liitetaulukossa 6E**. Resurssien käyttöön liittyvät oletukset perustuvat kliinisen asiantuntijan¹⁸ arvioon.

Haittojen hoidon kustannukset

Kliinisen asiantuntijan¹⁹ arvioon perustuvat estimaatit haittojen hoitoon liittyvästä resurssitarpeesta sekä DRG-hinnat on raportoitu **liitetaulukossa 6F**.

Terminaalihoidon kustannus

Terminaalihoidon kustannus (6 064 €) huomioitiin mallissa kertaluontoisesti potilaiden siirtyessä mallin kuolema-tilaan. Terminaalihoidon kustannuksen arvioinnissa käytetty lähestymistapa on kuvattu **liitetaulukossa 6G**.

4.1.6 Herkkyysanalyysit

Myyntiluvan haltija testasi analyysiin liittyvää parametripävarmuutta sekä deterministisen että probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Lisäksi myyntiluvan haltija raportoi skenaarioanalyysin tuloksia, jossa testattiin muun muassa aikahorisontin, diskonttokoron, potilaiden painon, utiliteettien, hoidon keston, toisen linjan hoidon, PFS-, OS- ja TTD-ekstrapolaation sekä lääkkeen hinnanalennuksen vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

4.2 Tulokset (myyntiluvan haltijan analyysi)

4.2.1 Perusanalyysi

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset on koottu **taulukoihin 8 ja 9**. Perusanalyysi on tehty diskonttaamalla sekä kustannukset että terveysvaikutukset 3 %:n korolla ja olettaen, että nivolumabi-hoito voi kestää enintään 24 kuukautta.

Mallinnuksen perusteella NI-hoidon lisäkustannukset sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin 62 000 € potilasta kohden ja NI-hoidolla saavutetaan keskimäärin 1,1 lisäelinvuotta ja 1,0 laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY). Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 61 000 €/QALY. Diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %) on raportoitu **liitetaulukoissa 7A ja 7B**.

¹⁷ Myyntiluvan haltijan toteuttama kliinisen asiantuntijan haastattelu 18.3.2019.

¹⁸ Myyntiluvan haltijan toteuttama kliinisen asiantuntijan haastattelu 18.3.2019.

¹⁹ Myyntiluvan haltijan toteuttama kliinisen asiantuntijan haastattelu 18.3.2019.

Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan raportoimat perusanalyysin tulokset hoitovaihtoehtojen kustannuksista ja lopputuloksista. Analyysissä on oletettu, että nivolumabi-hoito voi kestää enintään 24 kuukautta. Sekä kustannukset että hoitotulokset on diskontattu 3 %:n vuotuisella korolla.

		NI-hoito	Sunitinibi-hoito
Kustannukset, €			
Kustannukset yhteensä		165 756	104 222
Terveystila	PFS	5 837	3 891
	PD	16 544	15 422
1. linjan hoito	Lääkekustannukset	106 706	39 571
	Annostelukustannukset	6 507	0
	Seurantakustannukset	1 814	495
2. linjan hoito	Lääkekustannukset	28 052	41 686
	Annostelukustannukset	0	2 044
	Seurantakustannukset	167	688
Haittavaikutukset	Haittojen hoidon kustannukset	129	425
Lopputulokset			
Laatupainotetut elinvuodet (QALYt) yhteensä		4,255	3,25
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	PFS	1,802	1,137
	PD	2,453	2,113
	AE	0	0
Elinvuodet (LY) yhteensä		5,286	4,198

NI = nivolumabi ja ipilimumabi; PFS = elin aika ennen taudin etenemistä; PD = edennyt tauti.
Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

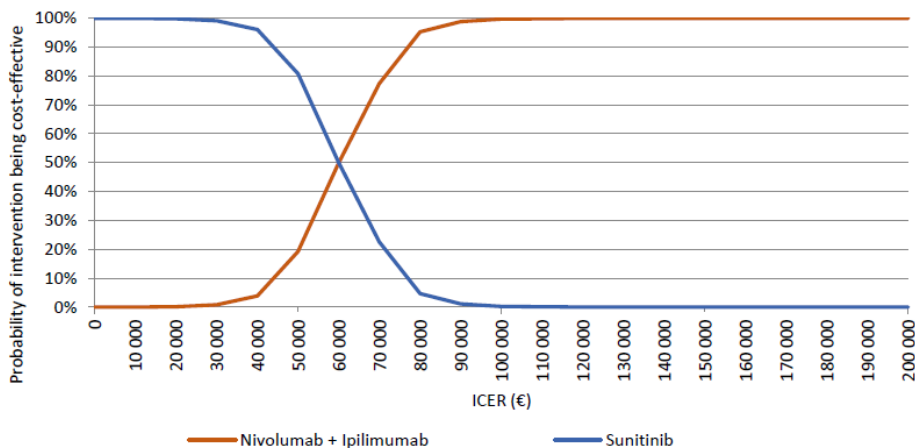
Taulukko 9. Myyntiluvan haltijan raportoimat inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Perusanalyysissä on oletettu, että nivolumabi-hoito voi kestää enintään 24 kuukautta. Sekä kustannukset että hoitotulokset on diskontattu 3 %:n vuotuisella korolla.

Nivolumabi + ipilimumabi vs.	lisäkustannukset (€)	Lisäelinvuodet (LYG)	Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	ICER (€/QALY)
Sunitinibi	61 534	1,088	1,005	61 208

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi

4.2.2 Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija on tarkastellut kustannusvaikuttavuusanalyysin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Sen tulokset on raportoitu **kuviossa 10**. Jos kustannusvaikuttavuuden kynnsarvo olisi esimerkiksi 50 000 €/QALY, on NI-hoito kustannusvaikuttavin vaihtoehto 19 %:n todennäköisyydellä. Vastaavasti, kynnsarvon ollessa 100 000 €/QALY, on NI-hoito kustannusvaikuttavin hoitovaihtoehto lähes 100 % todennäköisyydellä.



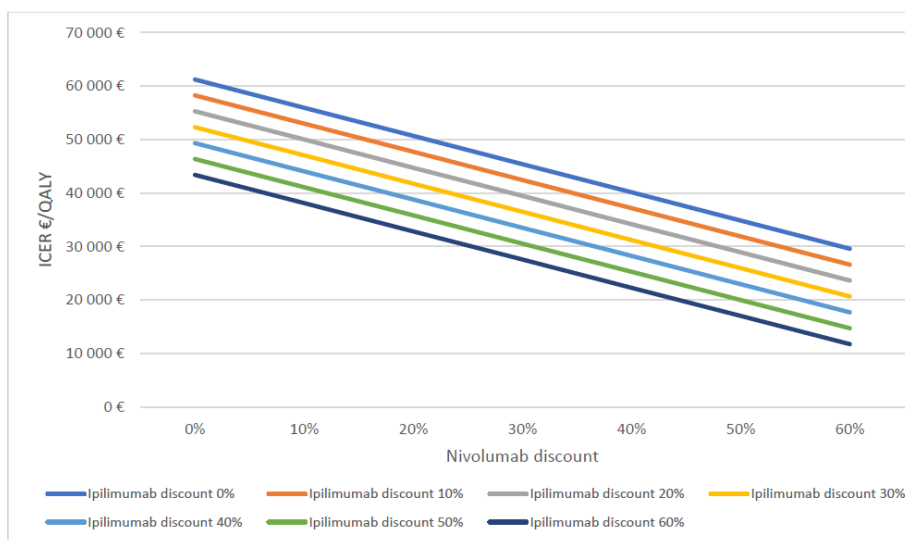
Kuvio 10. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrä (cost effectiveness acceptability curve, CEAC), joka kuvaa NI- ja sunitinibi-hoidon todennäköisyyden olla kustannusvaikuttavin hoitovaihtoehto kustannusvaikuttavuuden kynnysarvon mukaan. Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Yksisuuntaisten determinististen herkkyyksianalyysien perusteella muutokset mallin kustannuksiin ja utiliteetteihin liittyvissä parametreissa eivät aiheuta yli 10 % poikkeamaa perusanalyysin tuloksiin (liitetaulukko 7C ja liitekuvio 7). Sen sijaan skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ovat herkkiä (suurempi kuin ± 10 % poikkeama perusanalyysistä) muutoksille:

- mallin aikahorisontissa (5, 10, 15 vuotta)
- diskonttokorossa
- NI-hoitoa seuraavassa toisen linjan hoidoissa
- Hoidon keston (TTD) ekstrapoloinnissa
- Nivolumabi-hoidon keston rajauksessa (1 vuosi, ei rajausta)
- NI-hoidon hinnanalennuksessa.

Skenaarioanalyysin tulokset on raportoitu liitetaulukossa 7D.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysi on tehty verottomin tukkumyyntihinnoin (hintaa maaliskuussa 2019). Mahdollisten alennusten vaikutusta NI-hoidon kustannuksiin on havainnollistettu kuviossa 11. Kuviosta nähdään esimerkiksi, että NI-hoito on myyntiluvan haltijan arvion mukaan kustannusvaikuttavaa, jos ipilimumabia hankitaan 30 % alennuksella ja nivolumabia 5–10 % alennuksella tukkuhinnasta, ja kustannusvaikuttavuuden kynnysarvona käytetään 50 000 €/QALY.



Kuvio 11. Nivolumabin ja ipilimumabin hinnasta annettavan alennuksen vaikutus NI-hoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (€/QALY) sunitinibi-hoitoon verrattuna. Arvio perustuu myyntiluvan haltijan perusanalyysiin.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tekninen toteutus on asianmukainen ja sen menetelmät ja tulokset on raportoitu riittävällä tarkkuudella. NI-hoidon käyttöön liittyvän päätöksenteon näkökulmasta keskeisiä kysymyksiä ovat:

- Miten päätöksentekijät²⁰ suhtautuvat nivolumabi-hoidon keston aikaperusteiseen rajaukseen?
- Onko mallinnukseen perustuva tulos NI-hoidon odotetusta elinaikahyödyistä sunitinibi-hoitoon verrattuna uskottava?

Seuraavassa on yhteenveto Fimean näkemyksen mukaan keskeisistä tekijöistä, jotka aiheuttavat epävarmuutta myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä oletetaan, että nivolumabi-hoidon kokonaiskesto voi olla enintään 24 kuukautta. Vastaavaa rajausta ei ole määritelty nivolumabin valmisteyhteenvedossa tai CheckMate 214 -tutkimuksessa.

Vaikka hoidon keston rajaaminen kahteen vuoteen voi vastata terveydenhuollon käytäntöä, on epävarmaa, saavutetaanko rajatulla hoidon kestolla samankaltaiset tulokset kuin CheckMate 214 -tutkimuksessa, jossa hoidon kesto ei rajoitettu aikaperusteisesti. CheckMate 214 -tutkimuksessa nivolumabi-hoito jatkui noin 14 %:lla potilaista 24 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta.

Hoidon keston rajauksella on merkittävä vaikutus NI-hoidon kustannuksiin ja kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin: jos 24 kuukauden rajausta käytetään, ICER on 61 000 €/QALY. Ilman rajausta ICER on noin 130 000 €/QALY, ja nivolumabi-hoito jatkuisi edelleen 11 %:lla potilaista 4 vuoden kuluttua, 3 %:lla potilaista 10 vuoden kuluttua ja 1 % 20 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta.

Myyntiluvan haltija ei ole toimittanut Fimealle näyttöä siitä, että aikaperusteisesti rajatulla hoidon kestolla saavutettaisiin CheckMate 214 -tutkimuksen hoitotulokset. Myyntiluvan haltijan

²⁰ Päätöksentekijällä tarkoitetaan esimerkiksi Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostoa, joka tekee kansallisia suosituksia uusien sairaalalääkkeiden käytöstä.

perusteluja nivolumabi-hoidon aikaan perustuvalle rajaukselle on raportoitu **luvussa 4.1.2** (hoidon kesto).

Esimerkiksi NICE ei ole omassa arvioinnissaan hyväksynyt myyntiluvan haltijan ehdottamaa hoidon keston rajausta viiteen vuoteen (NICE 2019a). Sen sijaan NICE:n suositus perustuu kustannusvaikuttavuusanalyysiin, jossa nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti. Myöskään Ruotsin arviointiviranomaisen perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti (TLV 2019).

Elinaikahyöty

Fimea pitää myyntiluvan haltijan valitsemaa lähestymistapaa OS-ekstrapolaatioon perusteltuna ja teknisesti asianmukaisena. OS-ekstrapolaatioon liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta ja lähestymistapa, jota myyntiluvan haltija on käyttänyt erityisesti pitkän aikavälin tulosten mallintamisessa, voi yliarvioida NI-hoidon hyötyjä. Myyntiluvan haltijan esittämä arvio NI-hoidon OS-hyödyistä on kuitenkin kohtuullinen, kun sitä verrataan esimerkiksi Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen NICE:n esittämiin tuloksiin (NICE 2019a). Tästä syystä Fimea ei näe tarpeelliseksi tehdä OS-ekstrapolaatiota koskevia muutoksia omaan perusanalyysiinsä, jonka tulokset raportoidaan **luvussa 4.4**.

Myyntiluvan haltijan mallinnuksen perusteella ensilinjassa NI-hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloajan (OS) keskiarvo oli 6,2 vuotta (mediaani 28,6 kk) ja sunitinibi saaneiden potilaiden 4,9 vuotta (mediaani 42,4 kk). Toisin sanoen, mallinnuksen perusteella, NI-hoidon odotetaan pidentävän potilaiden elinikää keskimäärin 1,3 vuotta (mediaani 1,1 vuotta) sunitinibihoitoon verrattuna.

CheckMate 214 -tutkimus on vielä keskeneräinen OS-tulosten osalta: NI-ryhmän potilaista oli elossa 60 % ja sunitinibi-ryhmän potilaista 47 % 30 kuukauden kuluttua satunnaistamisesta päivitetyn analyysin ajankohtana (Tannir ym. 2019). Visuaalisen ja tilastollisen tarkastelun perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetty malli ennustaa NI-hoitoa saaneiden potilaiden OS-mediaania hyvin. Kustannusvaikuttavuuden arvioinnin näkökulmasta keskeistä on myös se, miten uskottavasti malli kuvaa potilaiden kuolleisuutta sen jälkeen, kun ensilinjan hoidon aloituksesta on kulunut 4–5 vuotta. Mallin aikahorisontti on 25 vuotta.

Mallinukseen perustuvien OS-tulosten (**kuviot 6 ja 8**) uskottavuuden arviointia vaikeuttaa se, ettei arvioinnin tueksi ole käytettävissä pitkän aikavälin seurantatietoa: Myyntiluvan haltija ei ole verrannut OS-ekstrapolaation tuloksia historialliseen aineistoon. Myöskään Fimea ei ole tunnistanut tutkimuksia, jossa kohtalaisen tai huonon ennusteen edennyttä munuaiskarsinomaan sairastavien potilaiden elossaolo-osuuksia olisi kuvattu esimerkiksi viiden vuoden kuluttua ensilinjan hoidon aloituksesta.

Vertailu muiden maiden kustannusvaikuttavuusanalyysihin antaa jonkinlaista suuntaa OS-hyötyjen uskottavuuden arviointiin. Esimerkiksi NICE:n dokumentaatiossa viitataan myyntiluvan haltijan arvioon, jonka mukaan NI-hoidolla odotetaan saavutettavan 3,5 lisäelinvuotta sunitinibihoitoon verrattuna (NICE 2019a). NICE:n akateemisen arviointiryhmän (ERG, evidence review group) mukaan NI-hoidolla taas odotetaan saavutettava 1,8 lisäelinvuotta. Erot elinaikaa koskevissa tuloksissa osoittavat, että elinaikahyödyn mallintamiseen liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Myyntiluvan haltija on OS-ekstrapolaatiossaan käyttänyt rajoitetta, jonka mukaan elossaolevien potilaiden kuolemanvaara ei voi olla pienempi kuin vastaavan ikäisen normaaliväestön. Rajoitteen vaikutus alkaa mallissa ensimmäisen kerran 14 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Vaikka rajoitteen käyttö on perusteltua, on epätodennäköistä, että vakavan sairauden ja intensiivisen hoidon läpikäyneiden potilaiden kuolleisuus koskaan palautuisi vastaamaan niin sanotun normaaliväestön keskimääräistä kuolleisuutta. Tästä syystä Fimea on muokannut rajoitetta skenaarioanalyysissä (**luku 4.4.2**). Fimea on kiinnittänyt asiaan huomiota myös muita syöpähoitoja koskevissa arvioinneissa (esim. Rannanheimo ym. 2019).

Toisen linjan hoidot

Myyntiluvan haltijan oletuksen mukaan ensilinjan hoidon jälkeen hoitoa saavista potilaista 90 % saa kabotsantinibia NI-ryhmässä ja 40 % sunitinibi-ryhmässä. Arvio perustuu myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntija näkemykseen.

Kabotsantinibin käyttöaihe ja korvausoikeus edenneen munuaissyvän hoidossa on rajattu potilaisiin, joiden tauti on edennyt VEGF-estohoidon (endoteelikasvutekijäreseptorin estohoidon

kuten patsopanibi- tai sunitinibihoidon) aikana tai sen jälkeen (Valmisteyhteenveto, kabotsantinibi; Kela 2019). Tästä syystä Fimea pitää epätodennäköisenä sitä, että NI-hoidon jälkeen suurin osa toisen linjan hoitoa saavista potilaista käyttäisi kabotsantinibia. Fimean näkemyksen mukaan on tarkoituksenmukaisempaa olettaa NI-hoidon jälkeen annettavien toisen linjan hoitojen toteutuminen CheckMate 214 -tutkimuksen perusteella (**kuvio 2**).

Potilaiden paino ja induktiohoidon annos

Fimea pitää todennäköisenä, että myyntiluvan haltija on analyysissään yliarvioinut potilaan painon ja nivolumabin kulutuksen induktiohoidon aikana. Fimean arvion mukaan potilaan keskimääräinen paino voisi olla alle 80 kg. Esimerkiksi sukupuolivakioitu sekä munuaissyövän (C64) esiintyvyydellä ikäluokittain painotettu suomalaisten keskimääräinen paino on 78,9 kg. Paino on laskettu FinTerveys 2017 -raportin (Koponen ym. 2018) ja Syöpärekisterin tietojen (2019) avulla.

Potilaiden ikä

Potilaskohortin keskimääräinen ikä perustuu CheckMate 214 -tutkimukseen, jonka alussa kohtalaisen ja huonon ennusteen potilaiden mediaani-ikä oli 61 vuotta. Suomessa 64 % munuaissyöpädiagnosin saaneista potilaista on vähintään 65-vuotiaita (Suomen Syöpärekisteri 2019).

Myyntiluvan haltija ei ole arvioinut iän vaikutusta mallinnuksen tuloksiin skenaarioanalyysissään. Fimea raportoi nämä omissa herkkyysanalyysissään.

4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 10**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Lisäksi Fimea on skenaarioanalyysissään muokannut OS-ekstrapolaatiota siten, että elosaolevien potilaiden kuolemanvaara on aina vähintään kaksi tai kolme kertaa suurempi kuin vastaavan ikäisen normaaliväestön kuolemanvaara. Skenaarioanalyysissä on testattu myös iän vaikutusta tuloksiin.

Taulukko 10. Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten ero.

	Myyntiluvan haltija	Fimea
Toisen linjan hoito NI-hoidon jälkeen	47,3 % ^a saa toisen linjan hoidon. Heistä ^b • 90 % saa kabotsantinibia • 8 % saa sunitinibia ja • 2 % saa patsopanibia.	47,3 % ^a saa toisen linjan hoidon. Heistä ^c • 51 % saa sunitinibia • 33 % saa patsopanibia ja • 16 % saa kabotsantinibia.
Potilaan paino	81,3 kg Nivolumabin kerta-annos induktiohoidon aikana: 244 mg (100 mg + 4 x 40 mg)	78,9 kg Nivolumabin kerta-annos induktiohoidon aikana: 237 mg (240 mg)
Nivolumabihoidon enimmäiskesto	Perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen TTD (time to treatment discontinuation) havaintoihin. TTD-tulosten ekstrapolointi perustuu yleistettyyn gamma-jakaumaan. Hoidon kokonaiskesto ei voi olla suurempi kuin 24 kk.	Perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen TTD (time to treatment discontinuation) havaintoihin. TTD-tulosten ekstrapolointi perustuu yleistettyyn gamma-jakaumaan. Ei aikaan perustuvaa rajausta hoidon enimmäiskestolle.

^a CheckMate 214 -tutkimuksen päivitetyn analyysin tulos.

^b Myyntiluvan haltijan konsultoiman klinisen asiantuntijan arvio.

^c Mallin tekninen toteutus mahdollisti toisen linjan hoitojen valinnan seuraavista hoitovaihtoehtoista: nivolumabi, sunitinibi, kabotsantinibi ja patsopanibi. CheckMate 214 -tutkimuksessa (Motzer ym. 2018) NI-ryhmän potilaista 217 oli saanut toisen linjan hoitoa ensimmäisen analyysin ajankohtana: sunitinibia 111/217 (51 %) potilaista ja patsopanibia 72/217 (33 %) potilasta.

4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukkoissa 11 ja 12**. Fimean arvion mukaan NI-hoidon ICER on noin 124 000 €/QALY sunitinibi-hoitoon verrattuna. Diskonttaamaton ICER on 113 000 €/QALY (**liitetaulukko 8A ja 8B**).

Taulukko 11. Fimean perusanalyysin tulokset hoitovaihtoehtojen lopputuloksista ja kustannuksista. Perusanalyysissä ei ole rajattu nivolumabi-hoidon kestoa aikaperusteisesti. Sekä kustannukset että hoitotulokset on diskontattu 3 %:n vuotuisella korolla.

		NI-hoito	Suntinibi-hoito
Kustannukset, €			
Kustannukset yhteensä		228 862	104 222
Terveystila	PFS	5 837	3 891
	PD	16 544	15 422
1. linjan hoito	Lääkekustannukset	171 424	39 571
	Annostelukustannukset	12 150	0
	Seurantakustannukset	2 759	495
Myöhempi hoito	Lääkekustannukset	19 816	41 686
	Annostelukustannukset	0	2 044
	Seurantakustannukset	203	688
Haittavaikutukset	Haittojen hoidon kustannukset	129	425
Lopputulokset			
Laatupainotetut elinvuodet (QALY) yhteensä		4,255	3,250
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	PFS	1,802	1,137
	PD	2,453	2,113
	AE	0	0
Elinvuodet (LY) yhteensä		5,286	4,198

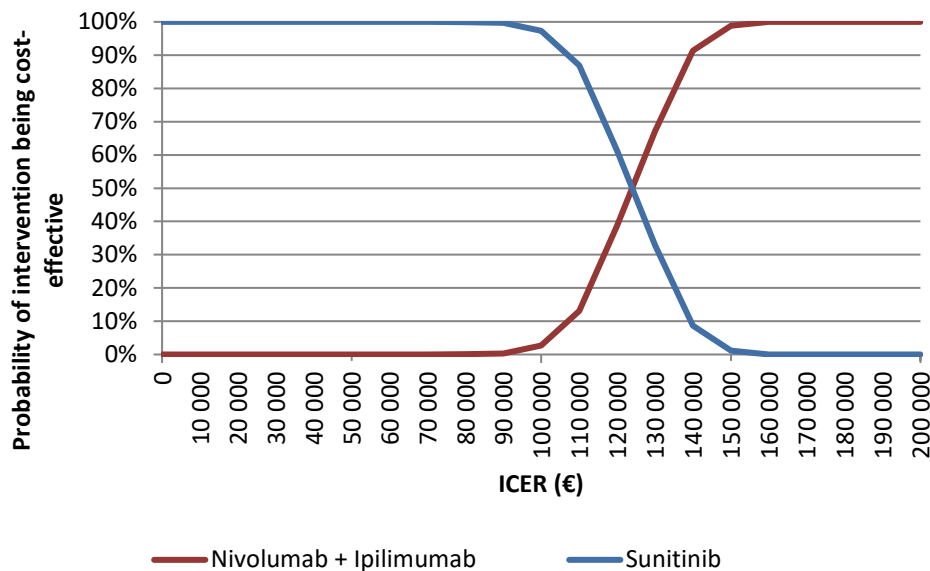
NI = nivolumabi ja ipilimumabi; PFS = elin aika ennen taudin etenemistä; PD = edennyt tauti; AE = haittavaikutus.

Taulukko 12. Inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Fimean perusanalyysissä ei ole rajattu nivolumabi-hoidon kestoa aikaperusteisesti. Sekä kustannukset että hoitotulokset on diskontattu 3 % vuotuisella korolla.

Nivolumabi + ipilimumabi vs.	lisäkustannukset (€)	Lisäelinvuodet (LYG)	Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	ICER (€/QALY)
Suntinibi	124 640	1,088	1,005	123 979

4.4.2 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija on omissa herkkyysanalyysissään osoittanut, että kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset eivät ole kovin herkkiä muutoksille kustannuksiin ja utiliteetteihin liittyvissä parametreissa. Sen takia Fimea raportoi ainoastaan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset (kuvio 12).



Kuvio 12. Fimean peruanalyysi: Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäikä (cost effectiveness acceptability curve, CEAC), joka kuvaa NI- ja sunitinibi-hoidon todennäköisyyden olla kustannusvaikuttavin hoitovaihtoehto kustannusvaikuttavuuden kynnsarvon mukaan.

Skenaarioanalyysissä (taulukko 13) Fimea on kiinnittänyt huomiota seuraaviin asioihin:

- **Vaihtoehtoinen kesto nivolumabi-hoidolle:** hoidon kokonaiskeston rajaaminen enintään yhteen tai kahteen vuoteen vaikuttaa merkittävästi NI-hoidon kustannuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen. Epävarmaa kuitenkin on, saavutetaanko rajatulla hoidon kestolla samanlaisia hoitotuloksia kuin nivolumabi-hoidolla, jonka kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti.
- **Potilaiden ikä:** Mitä iäkkäämmille potilaille hoitoa annetaan, sitä pienempi on NI-hoidon absoluuttinen hyöty (lisä-QALYt) ja suurempi ICER sunitinibi-hoitoon verrattuna. Mallinnuksen perusteella ikä ei vaikuta merkittävästi hoidon kustannuksiin.
- **Vaihtoehtoinen aikahorisontti:** suurin osa kustannuksista syntyy ensimmäisen viiden vuoden kuluessa ensilinjan hoidon aloituksesta. Sen sijaan hoidon hyödyt (lisä-elinvuodet ja QALYt) kumuloituvat seurannan loppuun saakka. Mitä pidempi seuranta-aika on, sitä enemmän epävarmuutta odotettujen hyötyjen suuruuteen liittyy.
- **Vaihtoehtoinen kuolemanvaara:** OS-ekstrapolaatiota on muokattu siten, että elossaolevien potilaiden kuolemanvaara on aina vähintään kaksi tai kolme kertaa suurempi kuin vastaavan ikäisen normaaliväestön kuolemanvaara. Muokattu rajoite vaikuttaa NI-hoidon pitkän aikavälin hyötyihin.
- **Vaihtoehtoiset utiliteettiarvot** mallin eri tiloille: mikäli NI- ja sunitinibi-hoidolle käytetään samoja utiliteettiarvoja mallin eri tiloissa, NI-hoidon hyödyt (lisä QALYt) jäävät hiukan pienemmäksi kuin perusanalyysissä.

Taulukossa 13 raportoitu skenaarioanalyysi, jossa nivolumabi-hoidon kokonaiskesto on rajattu enintään kahteen vuoteen, vastaa myyntiluvan haltijan käyttämää oletusta nivolumabi-hoidon kestosta. Tässä skenaarioanalyysissä NI-hoidon ICER on noin 52 000 €/QALY sunitinibi-hoitoon verrattuna.

Taulukko 13. Fimean skenaarioanalyysit.

Skenaario	Fimean perusanalyysi	Skeaarion arvot	Lisä-kustannukset	Lisä-QALYt	ICER (€/QALY)
Perusanalyysi			124 640	1,005	123 979
Vaihtoehtoinen kesto nivolumabi-hoidolle	Ei rajausta	1 vuosi	31 182	1,005	31 017
		2 vuotta	52 318	1,005	52 040
Potilaiden ikä	61 vuotta	65 vuotta	124 415	0,933	133 287
		70 vuotta	123 646	0,738	167 570
Vaihtoehtoinen aikahorisontti	25 vuotta	5 vuotta	90 537	0,432	209 692
		10 vuotta	111 724	0,739	151 127
		15 vuotta	119 651	0,915	130 797
		20 vuotta	123 064	0,988	124 550
Vaihtoehtoinen kuolemanvaara	Ei voi ylittää normaaliväestön kuolemanvaaraa	2x kuolemanvaara ^a	122 674	0,944	131 794
		3 x kuolemanvaara ^a	123 976	0,827	149 896
Vaihtoehtoiset utiliteetti-arvot mallin eri tiloille	<u>NI-hoito:</u> PFS = 0,828 PD = 0,789 <u>Sunitinibi:</u> PFS = 0,784 PD = 0,769	<u>Molemmat hoidot^b:</u> PFS = 0,807 PD = 0,780	124 640	0,956	130 411

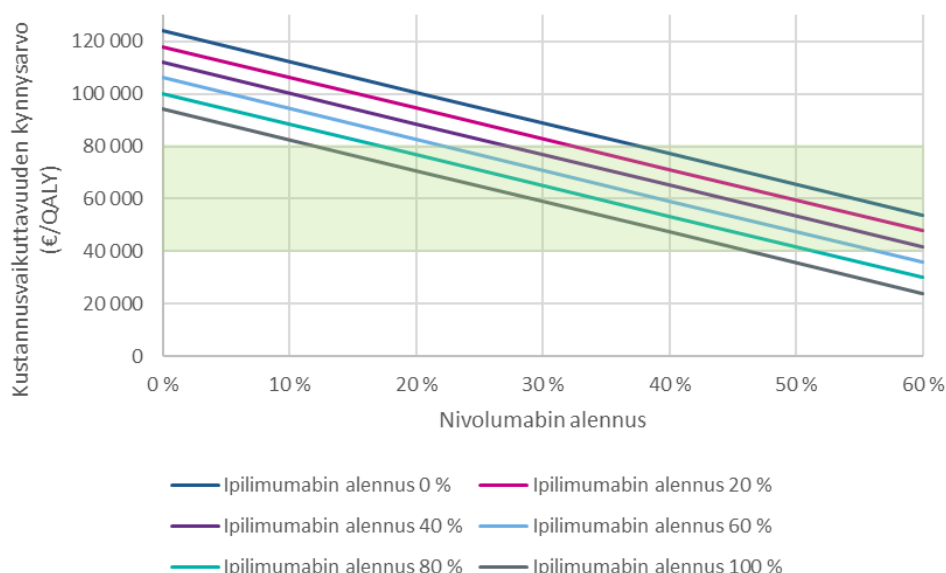
^a Munuaissyöpään sairastuneiden potilaiden ikä ja sukupuoliavioitu kuolleisuus oletetaan vähintään 2- tai 3-ker-
taiseksi normaaliväestöön verrattuna.

^b Lähde: CheckMate 214 -tutkimus.

NI = nivolumabi ja ipilimumabi; **PFS** = elinika ennen taudin etenemistä; **PD** = edennyt tauti.

Sekä Fimean että myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi on tehty sairaalalääk-
keiden osalta verottomin tukkumyyntihinnoin ja avohoidossa käytettävien lääkkeiden osalta
verottomin vähittäismyyntihinnoin (hinta maaliskuussa 2019). Mahdollisten alennusten vaiku-
tusta NI-hoidon kustannusvaikuttavuuteen on havainnollistettu **kuviossa 13**. Kuviosta näh-
dään esimerkiksi, että NI-hoito on Fimean arvion mukaan kustannusvaikuttavaa, jos kaikki
alla esitetyt ehdot täyttyvät:

- nivolumabin alennus on noin 40 % ja
- ipilimumabin alennus on noin 80 % ja
- kustannusvaikuttavuuden kynnsarvona käytetään 50 000 €/QALY.



Kuvio 13. Nivolumabin ja ipilimumabin hinnasta annettavan alennuksen vaikutus NI-
hoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (€/QALY)
sunitinibi-hoitoon verrattuna. Arvio perustuu Fimean perusanalyysiin, jossa
nivolumabi-hoidon kestoja ei ole rajoitettu aikaperusteisesti.

4.5 Pohdinta

Fimean arvion mukaan NI-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) sunitinibi-hoitoon verrattuna on 124 000 €/QALY. Arvio perustuu oletukseen, että nivolumabi-hoidon kesto ei rajata aikaperusteisesti ja hoito jatkuisi edelleen 11 %:lla potilaista 4 vuoden kuluttua, 3 %:lla potilaista 10 vuoden kuluttua ja 1 %:lla 20 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Mikäli nivolumabi-hoidon kesto rajataan enintään kahteen vuoteen, on ICER Fimean arvion mukaan 52 000 €/QALY. Epävarmaa kuitenkin on, saavutetaanko rajatulla hoidon kestolla samanlaisia hoitotuloksia kuin nivolumabi-hoidolla, jonka kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti.

Nivolumabi-hoidon keston lisäksi NI-hoidon kustannusvaikuttavuus riippuu vertailtavien hoitojen lopputuloksista pitkällä aikavälillä. Sekä myyntiluvan haltijan että Fimean perusanalyysissä oletetaan, että noin 41 % NI-hoitoa saaneista potilaista on elossa 5 vuoden kuluttua, 24 % 10 vuoden kuluttua ja 5 % 20 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta. Arvioon pitkän aikavälin hyödyistä liittyy huomattavaa epävarmuutta.

5 KUSTANNUKSET JA BUDJETTIVAIKUTUS

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutusmallin, jossa NI-hoitoa verrataan sunitinibi-hoitoon. Tässä luvussa esitetään Fimean kuvaus myyntiluvan haltijan toimittamasta mallista (**luku 5.1**) ja keskeisistä tuloksista (**5.2**) sekä Fimean kommentit mallinnukseen liittyen (**5.3**). Lisäksi esitetään Fimean arvio NI-hoidon kustannuksista, budjettivaikutuksesta ja niihin liittyvistä epävarmuustekijöistä myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**5.4**).

5.1 Myyntiluvan haltijan mallissa käytetyt menetelmät

5.1.1 Mallin rakenne

Budjettivaikutusmallissa huomioitiin ensimmäisen ja toisen hoitolinjan kustannukset terveydenhuollon näkökulmasta (suorat terveydenhuollon kustannukset). Diskonttokorko oli 3 %. Lääkekustannukset laskettiin esimerkkipotilaalle, jonka paino oli 81,3 kg ja oletettu ihon pinta-ala 1,86 m².

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kokonaiskesto on rajattu enintään kahteen vuoteen, mutta sunitinibi-hoidolle ei käytetä vastaavaa rajoitetta. Analyysin aikahorisontti on 5 vuotta. Se tarkoittaa, että potilaalle voi aiheutua kustannuksia hoidon aloitusvuonna ja enintään neljänä vuonna tämän jälkeen (ns. "carry over approach"). Lopputuloksena raportoidaan keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset viiden vuoden ajalta. Lisäksi budjettivaikutus raportoidaan vuosilta 2020–2024.

5.1.2 Mallissa huomioidut kustannukset

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallissa huomioitiin seuraavat kustannukset:

- **Lääkekustannukset:** infuusiona annosteltaville lääkkeille käytettiin tukkumyyntihintaa ja suun kautta annosteltaville lääkkeille verotonta vähittäismyyntihintaa
- **Annostelukustannukset:** Laskimoon annosteltaville lääkkeille 304,01 euroa annostelukertaa kohden. Suun kautta annosteltaville lääkkeille laskettiin vain kertaluontoinen konsultaatiokäynnin kustannus hoidon aloitukseen liittyen (304,01 euroa).
- **Seurantaan liittyvät kustannukset** (esim. laboratoriotutkimukset)
- **Terveydenhuollon resurssien käyttöön liittyvät kustannukset** (disease management costs) potilaan terveydentilan mukaisesti luokiteltuna: edennyt tai etenemisvaapaa tauti
- **Haittavaikutusten hoidon kustannukset:** Mallissa huomioitiin vähintään asteen 3 haittavaikutukset, joita ilmeni CheckMate 214 -tutkimuksessa vähintään 1 %:lla potilaista jossakin hoitoryhmässä ja joiden hoitaminen ei oletettavasti ollut mahdollista tavanomaisten seurantakäyntien yhteydessä. Tällaisia haittavaikutuksia olivat uupumus ja ripuli.

5.1.3 Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan arvio hoidon kestoista perustuu CheckMate 214 -tutkimuksen TTD-havaintoihin (time to treatment discontinuation). Tämän muuttujan mallintamista on kuvattu tarkemmin kustannusvaikuttavuusanalyysin yhteydessä (**luku 4.1.2**). Perusanalyysissä hoidon kesto rajoitettiin NI-ryhmässä enintään kahteen vuoteen, jolloin hoidon keston keskiarvoksi saatiin 10,5 kuukautta (mediaani 7,3 kk). Sunitinibi-ryhmässä vastaavaa rajoitusta ei ollut, ja hoidon keston keskiarvo oli 11,2 kuukautta (mediaani 6,0 kk).

5.1.4 Potilasmäärä ja NI-hoidon markkinaosuus

Munuaissyöpä todetaan Suomessa vuosittain 960²¹ henkilöllä. Myyntiluvan haltija on esittänyt kaksi erilaista lähestymistapaa potilasmäärän arviointiin (**taulukko 14**). Molemmissa päädytään samankaltaiseen lopputulokseen, eli 20–24 uutta potilasta vuosittain aloittaisi NI-hoidon.

Budjettivaikutusmallissa myyntiluvan haltija on käyttänyt lähestymistapaa 2. Sen mukaisesti NI-hoidon markkinaosuus on 5 prosenttia (12 potilasta) vuonna 2020, ja osuus kasvaa asteittain 10 prosenttiin (24 potilaaseen) vuoteen 2024 mennessä. Vastaavasti 95–90 % potilaista (n = 228–216) oletetaan saavan sunitinibin ensilinjan hoitona.

Taulukko 14. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä ja NI-hoidon markkinaosuudesta.

Lähestymistapa 1	Lähestymistapa 2
Vuosittain ensilinjan hoitoa saa 80–100 uutta potilasta, joilla • taudin uusiutumisriski on kohtalainen tai suuri ja • suorituskyky on riittävän hyvä (ECOG 0–1) immuunihoidon varten. Näistä potilaista NI-hoito voitaisiin aloittaa noin 25 %:lle eli 20–25 potilaalle . Potilaita karsiutuu hoidosta korkean iän ja muiden samanaikaisten sairauksien, erityisesti autoimmuunisairauksien, vuoksi.	Vuosittain 300 uutta potilasta, jotka saavat ensilinjan hoitoa etäpesäkkeeseen tautiin. Näistä potilaista 80 % (n = 240) on kohtalaisen tai suuren riskin potilaita Näistä potilaista 5 % (n = 12) saa NI-hoitoa vuonna 2020 ja 10 % (n = 24) vuonna 2024.

5.1.5 Toisen linjan hoito

CheckMate 214 -tutkimuksen seuranta-ajan puitteissa (database lock 6.8.2018) NI-ryhmän potilaista 47 % ja sunitinibi-ryhmän potilaista 61 % oli saanut jotain jatkohoitoa tutkimuslääkkeen jälkeen. Mallinnuksessa NI-ryhmän potilaat saivat toisen linjan hoitona kabotsantinibia (90 %), sunitinibia (8 %) tai patsopanibia (2 %). Sunitinibi-ryhmän potilaat saivat nivolumabia (50 %), kabotsantinibia (40 %) tai patsopanibia (10 %). Nämä hoito-osuudet perustuvat myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan arvioon kuten kustannusvaikuttavuusanalyysissäkin. Hoidon keston keskiarvot eri hoitovaihtoehtojen osalta on esitetty **liitetaulukossa 6C**.

5.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

5.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kesto rajattiin enintään kahteen vuoteen. Tällöin keskimääräiset kustannukset potilasta kohden ensimmäisen viiden hoitovuoden ajalta ovat NI-hoidossa noin 150 000 euroa ja sunitinibi-hoidossa noin 89 000 euroa. NI-hoidon lisäkustannukset sunitinibiin verrattuna ovat siis noin 61 000 euroa. Kustannukset on esitetty yksityiskohtaisemmin ensimmäisen ja toisen hoitolinjan osalta **taulukossa 15**. Suurin osa kustannuksista (esim. lääkekustannukset) syntyy kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana. Vuosina 3–5 syntyy lähinnä seurantakustannuksia sekä lääkekustannuksia toisen hoitolinjan osalta.

Budjettivaikutusanalyysin tulokset on raportoitu **taulukossa 16**. Laskelman mukaan uusia potilaita ilmenee vuosittain 240, ja 5–10 % heistä saa NI-hoitoa vuosina 2020–2024. Tällöin NI-hoidon budjettivaikutus eli lisäkustannus sunitinibi-hoitoon verrattuna on vastaavalta ajanjaksolta 0,7–1,5 miljoonaa euroa.

²¹ Tämä oli uusien syöpien keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus diagnoosikoodilla C64 vuosina 2013–2017 (Suomen Syöpärekisteri 2019).

Taulukko 15. Keskimääräiset kustannukset potilasta kohden NI-hoidossa ja sunitinibi-hoidossa ensimmäisen viiden^a hoitovuoden ajalta. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset. Perusanalyysissä nivolumabi-hoidon enimmäiskesto rajattiin kahteen vuoteen.

NI-haaran kustannukset	
1L Nivolumabi-lääkekustannukset, induktiohoito	15 371 €
1L Ipilimumabi, induktiohoito	34 820 €
1L Nivolumabi-lääkekustannukset, ylläpitohoito (monoterapia)	58 831 €
1L Muu resurssien käyttö ^b	13 305 €
2L lääkekustannukset	27 851 €
2L annostelu- ja seurantakustannukset	-
Yhteensä	150 178 €
Sunitinibi-haaran kustannukset	
1L Sunitinibi-lääkekustannukset	39 620 €
1L Muu resurssien käyttö ^b	8 136 €
2L lääkekustannukset	40 422 €
2L annostelukustannukset	989 €
2L seurantakustannukset	-
Yhteensä	89 167 €
NI-haaran lisäkustannukset	61 011 €

^aSuurin osa kustannuksista (esim. lääkekustannukset) syntyy kahden ensimmäisen hoito-vuoden aikana. Vuosina 3–5 syntyy lähinnä seurantakustannuksia sekä lääkekustannuksia toisen hoitolinjan osalta.

^bMuiden resurssien käytöllä tarkoitetaan mm. annostelukustannuksia, hoitajien hoidon kustannuksia, lääkärikäyntejä sekä laboratorio- ja kuvantamistutkimuksia.

NI = nivolumabi + ipilimumabi; 1L = ensilinjan hoito; 2L = toisen linjan hoito.

Taulukko 16. NI-hoidon budjettivaikutus vuosina 2020–2024. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin^a tulokset.

	Vuosi 2020	Vuosi 2021	Vuosi 2022	Vuosi 2023	Vuosi 2024
Nivolumabi + ipilimumabi (NI)					
Hoidon aloittavien potilaiden määrä	12	17	22	24	24
Kustannukset yhteensä, milj.€	1,1	2,0	2,7	3,3	3,5
• Uusien potilaiden kustannukset, milj.€	1,1	1,5	2,0	2,2	2,2
• Edellisiltä vuosilta jatkavien potilaiden kustannukset, milj.€	-	0,4	0,7	1,0	1,3
Sunitinibi					
Hoidon aloittavien potilaiden määrä	228	223	218	216	216
Kustannukset yhteensä, milj.€	7,8	12,3	15,6	18,1	20,3
• Uusien potilaiden kustannukset, milj.€	7,8	7,6	7,4	7,4	7,4
• Edellisiltä vuosilta jatkavien potilaiden kustannukset, milj.€	-	4,7	8,1	10,8	12,9
Kokonaiskustannukset, milj.€ (NI + sunitinibi)	8,9	14,3	18,3	21,4	23,8
Budjettivaikutus^b, milj. € (NI-hoidon lisäkustannus)	0,7	1,2	1,4	1,6	1,5

^aPerusanalyysissä oletettiin, että 240 uutta potilasta vuosittain aloittaa NI-hoidon tai sunitinibi-hoidon.

^bBudjettivaikutuksella tarkoitetaan lisäkustannusta, joka syntyy verrattuna tilanteeseen, että kaikki 240 potilasta saisivat sunitinibi-hoitoa.

5.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltijan esittämät skenaarioanalyysien tulokset ovat liitetaulukossa 9A. Liitetaulukossa 9B on esitetty, miten nivolumabin ja ipilimumabin hinnanalennus vaikuttaisi potilaskohtaiseen lisäkustannukseen. Hinnanalennuksia käsitellään myös kustannusvaikutusanalyysin yhteydessä (luku 4).

Lisäksi myyntiluvan haltija toteutti yksisuuntaisia herkkyysanalyyskejä, joissa yksikkökustannuksia²² muutettiin +/- 20%. Näiden muutosten vaikutus NI-hoidon lisäkustannukseen on kuitenkin vaatimaton.

5.3 Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin tekninen toteutus on asianmukainen ja sen menetelmät ja tulokset on raportoitu riittävällä tarkkuudella. Laskelmassa on käytetty asianmukaisia yksikkökustannuksia. Kustannusten ja budjettivaikutuksen näkökulmasta keskeisimpiä epävarmuustekijöitä ovat hoidon kesto, potilasmäärä ja NI-hoidon markkinaosuus.

Hoidon kestoa, esimerkkipotilaan painoa ja ikää sekä toisen linjan hoitovaihtoehtoja on kommentoitu jo aiemmin kustannusvaikuttavuusanalyysin yhteydessä (**luku 4.3**). Siksi kommentteja ei ole tarpeen toistaa tässä yhteydessä. Toisen linjan hoitovaihtoehtojen lisäksi kiinnitämme kuitenkin huomiota toisen linjan hoidon kesto.

Potilasmäärä ja NI-hoidon markkinaosuus

Myyntiluvan haltija käyttää budjettivaikutusmallissa lähestymistapaa (lähestymistapa 2, **taulukossa 14**), jonka mukaan 240 kohtalaisen tai suuren riskin potilasta aloittaa vuosittain ensilinjan hoidon etäpesäkkeiseen munuaiskarsinomaan. Näistä potilaista 5–10 % saa NI-hoitoa ja 95–90 % saa sunitinibi-hoitoa vuosina 2020–2024.

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä (240) on yliarvio, koska laskelmassa ei ole huomioitu immunologiseen hoitoon soveltuvuutta eikä sitä, että tutkimusnäyttöä on vain kirkassoluisen munuaiskarsinoman hoidosta. Potilaan alentunut suorituskyky tai muut sairaudet voivat olla este NI-hoidolle. Fimea on samaa mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että immunologiseen hoitoon soveltuvia kohtalaisen tai suuren riskin potilaita olisi vuosittain noin 100 (lähestymistapa 1, **taulukossa 14**). Fimean lähestymistapa potilasmäärän laskemiseen on esitetty **liitetaulukossa 10**.

Fimean näkemyksen mukaan budjettivaikutuslaskelmassa tulisi huomioida vain sellaiset potilaat, jotka täyttävät käyttöaiheen mukaiset kriteerit ja jotka ovat riittävän hyväkuntoisia eikä heillä ole hoidon vasta-aiheita. Tällöin on oletettavaa, että myös NI-hoidon markkinaosuus voisi olla suurempi kuin 5–10 %. Fimea esittää omassa perusanalyysissään (**luvussa 5.4**) laskelman, joka perustuu 15–30 %:n oletukseen. Sadan potilaan määrästä laskettuna tämä tarkoittaa, että NI-hoidon aloitaisi 15–30 uutta potilasta vuosittain aikavälillä 2020–2024.

Toisen linjan hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan mallissa ensimmäisen ja toisen linjan hoidot ovat suurin piirtein saman pituisia, 10,5–11,5 kuukautta (**luku 5.1.3** ja **liitetaulukko 6C**). Fimean näkemyksen mukaan voidaan olettaa, että edettäessä toiseen hoitolinjaan taudin ennuste voi olla huonompi ja potilaan yleistila alentunut. Siksi hoidon kesto saattaa olla lyhyempi kuin ensilinjan hoidossa. Esimerkiksi Fimea on aiemmin arvioinut (Rannanheimo ym. 2016) nivolumabi-monoterapian kestoksi 5,5–8,9 kuukautta munuaissyövän toisen linjan hoidossa.

Myyntiluvan haltijan mallissa oli mahdollista valita skenaario, jossa toisen linjan hoito kestää 7,11 kuukautta hoitovaihtoehdosta riippumatta. (ks. skenaario 2 **liitetaulukossa 9A**). Fimea toteutti vastaavan skenaarion myös omassa skenaarioanalyysissään (**luku 5.4.2**).

5.4 Fimean arvio NI-hoidon kustannuksista ja budjettivaikutuksesta

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 17**. Muutokset ovat pääpiirteissään samat kuin Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**luku 4.4**), ja niiden lisäksi on muutettu potilasmäärää ja NI-hoidon markkinaosuutta. Perustelut muutoksille on kirjattu lukuun 5.3. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

²² Laskelmassa muutettiin annostelukustannuksia, haittavaikutusten hoidon kustannuksia, seurantakustannuksia ja terveydentilaan liittyviä kustannuksia.

Lisäksi Fimea on skenaarioanalyysissään muokannut NI-hoidon markkinaosuutta siten, että NI-hoidon aloittaa 20–60 potilasta vuosittain (markkinaosuus 20–60%). Erillinen skenaarioanalyysi tehtiin myös toisen linjan hoidon kestosta siten, että kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta toisen linjan hoito kestää 7,11 kuukautta.

Mahdollisia hinnanalennuksia ei huomioitu Fimean perus- tai skenaarioanalyysissä. Hinnanalennuksen vaikutuksia on käsitelty tarkemmin kustannusvaikuttavuusanalyysin yhteydessä (luku 4.4.2).

Taulukko 17. Fimean ja myyntiluvan haltijan kustannuslaskelman ja budjettivaikutuksen perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

	Myyntiluvan haltija	Fimea
Toisen linjan hoito NI-hoidon jälkeen	47,3 % ^a saa myöhemmän systeemisen hoidon. Heistä ^b • 90 % saa kabotsantinibia • 8 % saa sunitinibia ja • 2 % saa patsopanibia.	47,3 % ^a saa myöhemmän systeemisen hoidon. Heistä ^c • 51 % saa sunitinibia • 33 % saa patsopanibia ja • 16 % saa kabotsantinibia.
Potilaan paino	81,3 kg Nivolumabin kerta-annos induktiohoidon aikana: 244 mg (100 mg + 4 x 40 mg)	78,9 kg ^d Nivolumabin kerta-annos induktiohoidon aikana: 237 mg (240 mg)
Nivolumabi-hoidon enimmäiskesto	24 kk	ei rajattu aikaperusteisesti ^{de}
Uusien potilaiden vuosittainen määrä	240	100
NI-hoidon markkinaosuus	5–10 % vuosina 2020–2024	15–30 % vuosina 2020–2024

^a CheckMate 214 -tutkimuksen päivitetyn analyysin tulos.

^b Myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntija arvio.

^c Mallin tekninen toteutus mahdollisti toisen linjan hoitojen valinnan seuraavista hoitovaihtoehtoista: nivolumabi, sunitinibi, kabotsantinibi ja patsopanibi. CheckMate 214 -tutkimuksessa (Motzer ym. 2018) NI-ryhmän potilaista 217 oli saanut toisen linjan hoitoa ensimmäisen analyysin ajankohtana: sunitinibia 111/217 (51 %) potilaista ja patsopanibia 72/217 (33 %) potilasta.

^d Perustelut Fimean valinnalle on esitetty **luvussa 4.3**.

^e Myös tässä budjettivaikutusanalyysissä hoidon keston ekstrapolointi (TTD-muuttuja, time to treatment discontinuation) perustui yleistettyyn gammafunktioon samoin kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**kuvio 9**).

5.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kokonaiskestolle ei asetettu aikaan perustuvaa rajoitetta. Tällöin keskimääräiset kustannukset potilasta kohden ensimmäisen viiden hoitovuoden ajalta ovat NI-hoidossa noin 182 000 euroa ja sunitinibi-hoidossa noin 89 000 euroa. NI-hoidon lisäkustannukset sunitinibiin verrattuna ovat siis noin 93 000 euroa.

Kustannukset on esitetty yksityiskohtaisemmin ensimmäisen ja toisen hoitolinjan osalta **taulukossa 18**. Suurin osa kustannuksista (esim. lääkekustannukset) syntyy kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana. Vuosina 3–5 syntyy lähinnä seurantakustannuksia sekä lääkekustannuksia toisen hoitolinjan osalta.

Budjettivaikutusanalyysin tulokset on raportoitu **taulukossa 19**. Laskelman mukaan uusia potilaita ilmenee vuosittain 100, ja 15–30 % heistä saa NI-hoitoa vuosina 2020–2024. Tällöin NI-hoidon budjettivaikutus eli lisäkustannus sunitinibi-hoitoon verrattuna on vastaavalta ajanjaksoilta 0,9–2,7 miljoonaa euroa.

Taulukko 18. Keskimääräiset kustannukset potilasta kohden NI-hoidossa ja sunitinibi-hoidossa ensimmäisen viiden^a hoitovuoden ajalta. Fimean perusanalyysin tulokset. Perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kesto ei rajoitettu aikaperusteisesti.

NI-haaran kustannukset	
1L Nivolumabi-lääkekustannukset, induktiohoito	14 189 €
1L Ipilimumabi, induktiohoito	34 820 €
1L Nivolumabi-lääkekustannukset, ylläpitohoito (monoterapia)	98 161 €
1L Muu resurssien käyttö*	15 006 €
2L lääkekustannukset	19 674 €
2L annostelu- ja seurantakustannukset	-
Yhteensä	181 850 €
Sunitinibi-haaran kustannukset	
1L Sunitinibi-lääkekustannukset	39 620 €
1L Muu resurssien käyttö ^b	8 136 €
2L lääkekustannukset	40 422 €
2L annostelukustannukset	989 €
2L seurantakustannukset	-
Yhteensä	89 167 €
NI-haaran lisäkustannukset	92 683 €

^a Suurin osa kustannuksista (esim. lääkekustannukset) syntyy kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana. Vuosina 3–5 syntyy lähinnä seurantakustannuksia sekä lääkekustannuksia toisen hoitolinjan osalta.

^b Muiden resurssien käytöllä tarkoitetaan mm. annostelukustannuksia, haittojen hoidon kustannuksia, lääkärikäyntejä sekä laboratorio- ja kuvantamistutkimuksia.

NI = nivolumabi + ipilimumabi; 1L = ensilinjän hoito; 2L = toisen linjan hoito.

Taulukko 19. NI-hoidon budjettivaikutus vuosina 2020–2024. Fimean perusanalyysin^a tulokset. Perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kesto ei rajoitettu aikaperusteisesti.

	Vuosi 2020	Vuosi 2021	Vuosi 2022	Vuosi 2023	Vuosi 2024
Nivolumabi + ipilimumabi (NI)					
Hoidon aloittavien potilaiden määrä	15	20	25	30	30
Kustannukset yhteensä, milj.€	1,4	2,4	3,4	4,5	5,1
• Uusien potilaiden kustannukset, milj.€	1,4	1,9	2,3	2,8	2,8
• Edellisiltä vuosilta jatkavien potilaiden kustannukset, milj.€	-	0,5	1,1	1,7	2,3
Sunitinibi					
Hoidon aloittavien potilaiden määrä	85	80	75	70	70
Kustannukset yhteensä, milj.€	2,9	4,5	5,5	6,2	6,9
• Uusien potilaiden kustannukset, milj.€	2,9	2,7	2,6	2,4	2,4
• Edellisiltä vuosilta jatkavien potilaiden kustannukset, milj.€	-	1,8	3,0	3,8	4,5
Kokonaiskustannukset, milj.€ (NI + sunitinibi)	4,3	6,9	9,0	10,7	12,0
Budjettivaikutus^b, milj. €	0,9	1,4	1,9	2,5	2,7

^a Perusanalyysissä oletettiin, että 100 uutta potilasta vuosittain aloittaa NI-hoidon tai sunitinibi-hoidon.

^b Budjettivaikutuksella tarkoitetaan lisäkustannusta, joka syntyy verrattuna tilanteeseen, että kaikki 100 potilasta saisivat sunitinibi-hoitoa.

5.4.2 Fimean skenaarioanalyysit

NI-hoidon markkinaosuus

Taulukossa 20 on esitetty NI-hoidon budjettivaikutus eri markkinaosuuksien mukaan. Jos potilaat (n = 100) jakautuisivat esimerkiksi siten että puolet potilaista saa NI-hoitoa ja puolet sunitinibi-hoitoa, budjettivaikutus vuonna 2024 olisi 4,7 miljoonaa euroa.

Taulukko 20. NI-hoidon budjettivaikutus viidentenä vuonna (v. 2024), hoidon markkinaosuuden mukaan^a. Fimean skenaarioanalyysin tulokset.

NI-hoitoa saavat potilaat	Sunitinibi-hoitoa saavat potilaat	Budjettivaikutus ^b , milj. €
20	80	1,9
30	70	2,8
40	60	3,8
50	50	4,7
60	40	5,7

^aLaskelmassa on oletettu, että NI- ja sunitinibi-hoitojen välinen potilasjakauma säilyy muuttumattomana vuosina 2020–2024.

^bBudjettivaikutuksella tarkoitetaan lisäkustannusta, joka syntyy verrattuna tilanteeseen, että kaikki 100 potilasta saisivat sunitinibi-hoitoa.

Toisen linjan hoidon kesto 7,11 kuukautta

Mikäli toisen linjan hoito kestäisi keskimäärin 7,11 kuukautta hoitovaihtoehdosta riippumatta, NI-hoidon potilaskohtainen lisäkustannus viiden ensimmäisen hoitovuoden ajalta olisi noin 99 000 euroa. NI-hoidon budjettivaikutus eli lisäkustannus sunitinibi-hoitoon verrattuna olisi vastaavasti 0,9–2,9 miljoonaa euroa vuosina 2020–2024. Perusanalyysissä suuremmat lisäkustannukset selittyvät pääosin sillä, että tämä oletus pienentää erityisesti sunitinibi-haaran kustannuksia.

5.5 Pohdinta

Fimean arvion mukaan NI-hoidon potilaskohtaiset lisäkustannukset sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat noin 93 000 euroa, kun nivolumabi-hoidon kesto ei rajoiteta aikaperusteisesti. NI-hoidon ensilinjan lääkekustannukset potilasta kohden ovat noin 147 000 euroa, josta ipilimumabin osuus on 24 % (noin 35 000 euroa). Ipilimumabi aiheuttaa siis merkittävän osan lisäkustannuksista, mutta sen hoidolliseen lisäarvoon liittyy merkittävää epävarmuutta (**luku 3.8**).

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 100 uutta potilasta, joilla on edennyt kohtalaisen tai suuren riskin munuaiskarsinoma ja jotka suorituskyvyn ja muun terveydentilan puolesta soveltuisivat saamaan immunologista hoitoa ensilinjan vaihtoehtona. Jos näistä potilaista 15–30 % saa NI-hoitoa (ja vastaavasti 85–70 % saa sunitinibi-hoitoa) vuosina 2020–2024, tällöin NI-hoidon budjettivaikutus kyseiseltä ajanjaksolta on 0,9–2,7 miljoonaa euroa. Budjettivaikutus voi olla arvioitua pienempi tai suurempi, koska potilasmäärään ja erityisesti markkinaosuuksien ennustamiseen liittyy huomattavaa epävarmuutta.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

CheckMate 214 -tutkimuksessa on osoitettu, että NI-hoidon vaikutukset elossaoloaikaan ja hoitovasteen saavuttamiseen ovat suotuisat sunitinibi-hoitoon verrattuna kohtalaisen tai suuren riskin potilailla. Tutkimuksen seuranta-aika on toistaiseksi kuitenkin melko lyhyt (mediaani 32,4 kk), ja pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä. Lisäksi NI-hoitoon liittyy enemmän vakavia (SAE) ja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia.

NI-hoitoa ei ole kliinisissä kokeissa verrattu nivolumabi-monoterapiaan. Näin ollen ei tiedetä, mitä hoidollista lisäarvoa ipilimumabi tuo nivolumabiin yhdistettynä. Ipilimumabi kuitenkin lisää hoidon kustannuksia ja oletettavasti myös hoidon haittavaikutuksia.

Yhden potilaan NI-hoidon lääkekustannukset ensilinjan hoidon osalta ovat 147 000 euroa, josta ipilimumabi-lääkekustannusten osuus on noin neljännes (35 000 euroa). Arviossa oletuksena on, että nivolumabi-hoidon enimmäiskestolle ei aseteta aikaan perustuvaa rajoitetta. NI-hoitoa saavan potilaan kokonaiskustannukset ensimmäisen ja toisen hoitolinjan osalta ovat 182 000 euroa. Lisäkustannukset sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat 93 000 euroa. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 100 uutta immunologiseen hoitoon soveltuvaa potilasta. Näistä potilaista osa, Fimean arvion mukaan 15–30, voisi aloittaa NI-hoidon.

Nivolumabi-hoidon enimmäiskestolle ei ole asetettu aikaan perustuvaa rajoitetta CheckMate 214 -tutkimuksessa, eikä myöskään nivolumabin valmisteyhteenvedossa. CheckMate 214 -tutkimuksessa 14 % NI-ryhmän potilasta jatkoi nivolumabi-hoitoa vielä 24 kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta. Tutkimuksen perusteella ei tiedetä, saavutetaanko esimerkiksi 24 kuukauden rajoitetulla hoidolla samanlaisia hoitotuloksia kuin nivolumabi-hoidolla, jonka kesto ei ole rajattu. Arvio hoidon optimaalisesta kestosta olisi päätöksenteon näkökulmasta tärkeää. Pitkäaikaisesta ylläpito-hoidosta aiheutuu merkittäviä kustannuksia ja se altistaa potilaat hoidon haittavaikutuksille.

Fimea on kustannusvaikuttavuusanalyysissään olettanut, että nivolumabi-hoidon kesto ei rajoiteta aikaperusteisesti. Tällöin ICER on Fimean arvion mukaan noin 124 000 €/QALY sunitinibi-hoitoon verrattuna. Jos nivolumabi-hoidon kokonaiskesto rajataan enintään 24 kuukauden, NI-hoidon ICER on Fimean arvion mukaan vastaavasti 52 000 €/QALY.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten perusteella NI-hoidon käyttö ei ole perusteltua ilman merkittävää alennusta sekä nivolumabin että ipilimumabin hinnassa – erityisesti, jos nivolumabi-hoidon kestolle ei aseteta aikaan perustuvaa rajoitetta. Riippumatta siitä, rajoitetaanko hoidon kesto vai ei, alennusta tukevat myös seuraavat perustelut:

- ipilimumabin hoidollista lisäarvoa NI-hoidossa ei ole osoitettu ja
- nivolumabi-ylläpito-hoidon optimaalista kesto ei tiedetä ja
- NI-hoidon elossaolohyötyyn pitkällä aikavälillä liittyy merkittävää epävarmuutta.

Hoidon keston ja hoidolliseen lisäarvon liittyvä epävarmuus voisi olla peruste myös valmisteiden hankinnalle hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa. Esimerkkejä hinnan alennukseen perustuvista sopimuksista ovat hoidon aloitus alennetulla hinnalla tai käyttökatto, jossa hinta muuttuu sen jälkeen, kun määrätty hoidon kesto on ylittynyt.

- Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, ym. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):109.
- Arai E, Kanai Y. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(1):58–73.
- Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, ym. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;108:33–40.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma. Final recommendation issued: November 1, 2018 [siteerattu 4.6.2019]. <https://cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details>
- Cancer Research UK. Types of kidney cancer. Last reviewed: 07 Jan 2016 [siteerattu 15.5.2019]. <https://www.cancer-researchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/stages-types-grades/types-grades>
- Cella D, Grünwald V, Escudier B, ym. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):297–310.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, ym. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814–23.
- De Giorgi U, Carteni G, Giannarelli D, ym. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. *BJU Int*. 2019;123(1):98–105.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl_5):v58–v68.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, mdz056, e-publication 21 February 2019.
- European Medicines Agency. Assessment report. Opdivo/Yervoy (EPAR). International non-proprietary name: nivolumab/ipilimumab [päivitetty 22.1.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Manifesto for a new approach for better medicine in Europe Establishing Treatment Optimization as part of personalized medicine development (version 18th March 2019) [siteerattu 15.5.2019]. <https://www.eortc.org/app/uploads/2019/03/manifesto-EORTC-26032019.pdf>
- 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. *Palliat Med*. 2018;32(2):493–499.
- Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, ym. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3851–3858.
- Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos 2014. <http://www.julkari.fi/handle/10024/114683>
- Kela. Lääkkeiden korvausoikeudet [päivitetty 1.5.2019]. www.kela.fi/laakkeet-ja-laakekorvaukset_kelan-paatokset
- Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym.. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017 -tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2018. <http://www.julkari.fi/handle/10024/136223>
- Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, ym. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):9.
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, ym. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology* 2019;75(5):799–810.
- Medicinerådet. Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i combination [siteerattu 4.6.2019]. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser/h-n-anbefalinger/nivolumab-opdivo-og-ipilimumab-yervoy>
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, ym. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–31.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, ym. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–1290.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance, ta483. Published: 1 November 2017 [siteerattu 14.5.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta483/resources/nivolumab-for-previously-treated-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82605024809413>. Tekstiviite (NICE 2017a)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated nonsquamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance, ta484. Published: 1 November 2017 [siteerattu 14.5.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484/resources/nivolumab-for-previously-treated-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82605026489029>. Tekstiviite (NICE 2017b)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance, ta490. Published: 22 November 2017 [siteerattu 14.5.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta490/resources/nivolumab-for-treating-squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82605080236741>. Tekstiviite (NICE 2017c)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance, ta581. Published: 15 May 2019 [siteerattu 15.5.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/>. Tekstiviite (NICE 2019a)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cancer Drugs Fund – Managed Access Agreement. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [TA581]. Issue date: May 2019 [siteerattu 4.6.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/resources/managed-access-agreement-may-2019-pdf-6780890989>. Tekstiviite (NICE 2019b)

Nye metoder. Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo). Kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom [siteerattu 4.6.2019]. <https://nyemeter.no/metoder/ipilimumab-yervoy-i-kombinasjon-med-nivolumab-opdivo>

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, ym. Nivolumabi edenneen munuaissyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2016. 30 s. ISBN 978-952-5624-62-5 [siteerattu 30.4.2019]. https://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+5_2016.pdf/e2e9b304-d66d-4dde-81aa-eeadae6ffe70

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Rahkonen A, ym. Daratumumabi-yhdistelmähoito (D-VMP) äskettäin diagnosoidun multipelien myelooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2019 [siteerattu 4.6.2019]. https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/KAI+3+2019_Daratumumabi-yhdistelm%C3%A4hoito+%28D-VMP%29+%C3%A4skett%C3%A4in+diagnosoidun+multipelin+myelooman+hoidossa.pdf/0650360f-4021-8d14-680f-88affb0cc50c

Rexer H. Therapy of untreated local advanced or metastatic renal cell carcinoma. Phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, local advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214 - AN 36/15 of the AUO). Urologe A. 2015;54(10):1443–5.

Rexer H, Steiner T, Bergmann L. Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy-SUNNIFORE-CAST AN 41/16 of the AUO: A phase 2, randomized, open-label study in subjects with previously untreated and advanced (unresectable or metastatic) non-clear cell renal cell carcinoma. Urologe A. 2017;56(6):802–803.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC No. (1180/16). Published 10 October 2016. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-118016/>

Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC No 1261/17. Published 11 September 2017 [siteerattu 14.5.2019]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-126117/>

Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab (Opdivo). Indication: in combination with ipilimumab for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor-risk advanced renal cell carcinoma. SMC ID SMC2153 [siteerattu 4.6.2019]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-smc2153/>

Suomen Syöpärekisteri [siteerattu 19.2.2019 ja 7.6.2019]. <https://syoparekisteri.fi>

Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, ym. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1091–6.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut i regionerna. Opdivo (nivolumab) Yervoy (ipilimumab) kombinations-behandling. Datum för expediering av underlag: 2019-05-15 [siteerattu 4.6.2019]. https://tlv.se/download/18.2e325bfb16afd0e62b51fb11/1559116883979/bes190515_opdivo_yervoy.pdf

Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, ym. 30-Month Follow-Up of the Phase 3 CheckMate 214 Trial of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Presented at the 2019 Genitourinary Cancers Symposium; February 14–16, 2019; San Francisco, CA, USA.

Yip SM, Wells C, Moreira R, ym. Checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Cancer. 2018;124(18):3677–3683.

Valmisteyhteenveto, ipilimumabi (Yervoy®) [päivitetty 5.3.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fi.pdf

Valmisteyhteenveto, kabotsantinibi (Cometriq®) [päivitetty 10.4.2019]. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information_fi.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 22.1.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fi.pdf

LIITTEET

Liite 1. Muiden maiden arvioinnit ja suositukset

Liitetaulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoon munuaiskarsinooman ensilinjan hoitona.

Arviointiviranomainen	Suositus tai arvioinnin keskeiset tulokset
Englanti ja Wales (NICE)	Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa suositellaan yhdeksi hoitovaihtoehtoksi käyttöaiheen mukaisen potilasjoukon hoitoon (edennyt munuaiskarsinooma, kohtalaisen tai suuren riskin potilaat). Käyttö rahoitetaan syöpärahas-ton (Cancer Drugs Fund) kautta, ja käytön edellytyksenä on hallitun käyttöön oton sopimuksen (Managed Access Agreement, NICE 2019b) noudattaminen. (NICE 2019a)
Kanada (CADTH)	Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa suositellaan kohtalaisen ja suuren riskin potilaille seuraavin edellytyksin (CADTH 2018): - kustannusvaikuttavuus saadaan hyväksyttävälle tasolle (arvioinnissa käytetyllä hinnalla tämä ehto ei toteutunut) - hoitoa saavien potilaiden suorituskyky on hyvä eivätkä he ole saaneet aiempaa hoitoa etäpesäkkeiseen tautiin - hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia
Norja (Nye Metoder)	Arviointi on meneillään, valmistumisaikataulusta ei tietoa (Nye metoder 2019)
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ruotsissa TLV on julkaissut arviointiraportin toukokuussa 2019, mutta NT-rådet ei vielä ole antanut varsinaista suositusta. TLV:n arvioinnissa vertailuhoidoina käytettiin sunitibia, patsopanibia ja kabotsantinibia. Sunitinin ja patsopanibin hoidolliset vaikutukset oletettiin yhdenvertaisiksi, joten kustannusvaikuttavuuslaskelmassa käytettiin vertailuhoitona hinnaltaan edullisempaa patsopanibia. TLV:n mukaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon ICER on patsopanibiin verrattuna 1,25 milj.Kr/QALY ja kabotsantinibiin verrattuna 1,4 milj.Kr/QALY. ICER-arvot ovat pienemmät, jos hoidon kestolle asetetaan aikaan perustuva rajoite. (TLV 2019)
Skotlanti (SMC)	Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa suositellaan yhdeksi hoitovaihtoehtoksi kohtalaisen tai suuren riskin potilaille. Suosituksessa on huomioitu PAS-protokolla (Patient Access Scheme), jonka avulla kustannusvaikuttavuus saadaan hyväksyttävälle tasolle. Skotlannissa arvioidaan olevan ensimmäisenä vuonna 106 hoitoon soveltuvaa potilasta ja viidentenä vuonna 120 potilasta. (SMC 2019)
Tanska (Medicinnrådet)	Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa suositellaan hoitovaihtoehtoksi kohtalaisen ja suuren riskin potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa. Kliinisen käytön yhteydessä tulisi systemaattisesti kerätä tietoa hoidon tehosta, haittavaikutuksista ja mahdollisista jatkohoidoista. Suosituksen voimassaoloa arvioidaan uudelleen kahden vuoden kuluttua. Tanskassa arvioidaan olevan vuosittain 150 uutta potilasta, jotka soveltuisivat saamaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa. (Medicinnrådet 2019)

Liite 2. Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta haettiin meneillään olevia tutkimuksia, joiden tuloksia ei ole vielä julkaistu. Haun tavoitteena oli löytää faasin II–IV tutkimukset, joissa nivolumabia käytetään munuaissyövän ensilinjan hoitoon monoterapiana tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.

Hakulauseke 8.3.2019: ["nivolumab" AND ("first line" OR "first-line" OR "untreated" OR "treatment naïve" OR "treat-ment-naïve") | Interventional Studies | Renal Cell Carcinoma | Phase 1, 2, 3, 4]. Hakutuloksia oli 17, joista 7 karsiutui pois seuraavin kriteerein:

- Tutkimuksesta on julkaistu tuloksia (1 tutkimus: CheckMate 214)
- Potilaiden rekrytointi tutkimukseen ei ole vielä käynnistynyt (2 tutkimusta: NCT03598816 ja NCT03793166)
- Tutkimus ei käsittele ensilinjan munuaissyövän hoitoa tai käsittelee sitä vain faasin I osalta (4 tutkimusta: NCT03444766, NCT02771626, NCT01358721, NCT03228667)

Jäljelle jääneet 10 tutkimusta on koottu alla oleviin **liitetaulukoihin 2A ja 2B**. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti listan 13 meneillään olevasta tutkimuksesta, joista osa oli samoja kuin Fimean kirjallisuushaussa tunnistetut tutkimukset. Näiden joukosta mukaan hyväksyttiin neljä kappaletta Fimean hakukriteerit täyttäviä faasin II tutkimuksia ja yksi faasin III tutkimus. Ne on merkitty b-yläviitteellä **liitetaulukoihin 2A ja 2B**.

Liitetaulukko 2A. Meneillään olevat faasin III ja IV tutkimukset nivolumabista munuaissyövän ensilinjan hoidossa.

Tutkimuksen NCT-koodi (tutkimuksen nimi)	Tutkimuspopulaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijaisen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ^a
Faasin IV tutkimus					
NCT02982954 (CheckMate 920)	Edennyt tai metastasoinut ccRCC tai nccRCC, ensilinjan hoito	• nivolumabi + ipilimumabi	200	Turvallisuus (IMAEs)	3/2020
Faasin III tutkimukset					
NCT03873402^b	Edennyt tai metastasoinut ccRCC, kohtalaisen tai suuren riskin potilaat ensilinjan hoito	• nivolumabi + ipilimumabi • nivolumabi + ipilimumabi-lume	418	PFS, ORR	1/2022
NCT03141177 (CheckMate 9ER)	Edennyt tai metastasoinut ccRCC, ensilinjan hoito	• nivolumabi + kabotsantinibi • nivolumabi + ipilimumabi+ kabotsantinibi • sunitinibi	630	PFS	9/2019
NCT03138512 (CheckMate 914)	Paikallinen RCC, suuri uusiutumisen riski radikaalin tai osittaisen munuaisenpoiston jälkeen	• nivolumabi + ipilimumabi • lume	800	DFS	9/2022
NCT03729245	Edennyt tai metastasoinut ccRCC, kohtalaisen tai suuren riskin potilaat, ensilinjan hoito	• nivolumabi + NKTR-214 • sunitinibi tai kabotsantinibi	600	ORR, OS	12/2024

^aEnsisijaisen tulosmuuttujan osalta.

^bMyyntiluvan haltijan ilmoittama tutkimus, joka ei sisällynyt Fimean tekemään kirjallisuushakuun.

RCC = munuaissolusyöpä; **ccRCC** = kirkassolutyypinen munuaissolusyöpä (clear-cell RCC); **nccRCC** = ei-kirkassolutyypinen munuaissolusyöpä (non-clear cell); **PFS** = elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **IMAEs** = immunologiset haittavaikutukset (immune-mediated adverse events); **ORR** = objektiivisesti arvioitu hoitovaste; **DFS** = tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival).

Liitetaulukko 2B. Meneillään olevat faasin II tutkimukset nivolumabista munuaissyövän ensilinjan hoidossa.

Tutkimuksen NCT-koodi (tutkimuksen nimi)	Tutkimuspopulaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijaisen tuloksen muuttaja	Tiedonkeruu päättyy ^a
NCT03172754	Edennyt RCC, 1. tai 2. linjan hoito	• nivolumabi + akstinibi	98	Haittavai- kutukset, ORR	4/2019
NCT02917772 (TITAN-RCC)	Edennyt tai metastasoinut ccRCC, kohtalaisen tai suuren riskin potilaat, 1. tai 2. linjan hoito	Induktihoito nivolumabi-monoterapiana. Hoitovasteesta riippuen jatketaan monoterapiana tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitona (boost)	200	ORR	10/2018
NCT02996110 (FRACTION-RCC)	Edennyt RCC	• nivolumabi + ipilimumabi • nivolumabi + relatlimabi • nivolumabi + BMS-986205	200	ORR, DOR PFS-rate	1/2022
NCT02960906 (BIONIKK)	Metastasoinut ccRCC, ensilinjan hoito	Biomarkeritutkimus, jossa useita eri alaryhmiä (molecular subgroups). Hoitovaihtoehtot: • nivolumabi • nivolumabi + ipilimumabi • sunitinibi tai patsopanibi	150	ORR	5/2020
NCT03075423 (SUNIFORECAST)	Edennyt tai metastasoinut nccRCC, ensilinjan hoito	• nivolumabi + ipilimumabi • sunitinibi	306	12kk :n OS-rate	12/2021
NCT03117309	Edennyt ccRCC tai nccRCC, ensilinjan hoito	Nivolumabi-monoterapia (osa A). Jos tauti etenee, voidaan harkita nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (osa B)	120	PFS-rate	2/2020
NCT03203473^b (OMNIVORE)	Edennyt tai metastasoinut ccRCC tai nccRCC. Ensilinjan tai myöhemmän linjan hoito.	Nivolumabi-monoterapia tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito. Tutkitaan erilaisia hoitostrategioita tilanteissa, joissa tauti etenee, on stabiili tai saavutetaan osittainen/täydellinen hoitovaste.	58	Hoito- vaste	11/2020
NCT03177239^b (ANZUP1602, UNISoN)	Metastasoinut tai leikkaushoitoon soveltumaton RCC (useita erilaisia histologisia alatyyppejä). Ensilinjan tai myöhemmän linjan hoito.	Nivolumabi-monoterapia. Jos hoito ei tehoa, voidaan antaa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa.	85	Hoito- vaste	12/2021
NCT03297593^b	Paikallisesti edennyt ja/tai metastasoinut ccRCC, ei sovellu leikkaus- tai sädehoitoon (definitive radiotherapy). Voi olla toisen linjan hoito, kunhan edeltävä hoito on loppunut vähintään 2 viikkoa edeltävästi.	• nivolumabi + ipilimumabi	37	ORR	3/2020
NCT03065179^b	Metastasoinut ccRCC (stage IV). Ensilinjan tai myöhemmän linjan hoito.	• nivolumabi + ipilimumabi + stereotactic body radiation therapy (SBRT)	25	Turvalli- suus	1/2020

^aEnsisijaisen tuloksen muuttajan osalta.

^bMyyntiluvan haltijan ilmoittama tutkimus, joka ei sisältynyt Fimean tekemään kirjallisuushakuun.

RCC = munuaissolusyöpä; **ccRCC** = kirkassolutyypinen munuaissolusyöpä (clear-cell RCC); **nccRCC** = ei-kirkassolutyypinen munuaissolusyöpä (non-clear cell); **OS-rate** = elossaolo-osuus; **ORR** = objektiivisesti arvioitu hoitovaste; **DFS** = tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival); **DOR** = hoitovasteen kesto; **PFS-rate** = elossaolo-osuus ennen taudin etenemistä.

Liite 3. Alaryhmäanalyysit

Liitetaulukko 3A. Kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja objektiivinen hoitovaste (ORR) kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan CheckMate 214 -tutkimuksessa. Tulokset ovat potilasjoukosta, jossa taudin uusiutumisriski on kohtalainen tai suuri (n = 847). (EPAR 2019)

	PD-L1-ilmentymisen taso	NI-ryhmä (tapahtumia ^b / potilaita)	Sunitinibi-ryhmä (tapahtumia ^b / potilaita)	Hasardisuhde (95 %-n LV)
OS	Kaikki potilaat ^a	140 / 425	188 / 422	0,66 (0,53–0,82)
	≥ 1 %	28 / 100	57 / 114	0,45 (0,29–0,71)
	< 1 %	93 / 284	114 / 278	0,73 (0,56–0,96)
	≥ 5 %	21 / 63	42 / 80	0,53 (0,31–0,89)
	< 5 %	100 / 321	129 / 312	0,68 (0,52–0,88)
	≥ 10 %	18 / 55	38 / 70	0,50 (0,28–0,88)
	< 10 %	103 / 329	133 / 322	0,68 (0,52–0,88)
	PD-L1-ilmentymisen taso	NI-ryhmä (tapahtumia ^c / potilaita)	Sunitinibi-ryhmä (tapahtumia ^c / potilaita)	Hasardisuhde (95 %-n LV)
PFS	Kaikki potilaat ^a	228 / 425	228 / 422	0,82 (0,68–0,99)
	≥ 1 %	45 / 100	66 / 114	0,46 (0,31–0,67)
	< 1 %	160 / 284	143 / 278	1,00 (0,80–1,26)
	≥ 5 %	28 / 63	51 / 80	0,43 (0,27–0,69)
	< 5 %	177 / 321	158 / 312	0,95 (0,76–1,17)
	≥ 10 %	25 / 55	46 / 70	0,43 (0,26–0,71)
	< 10 %	180 / 329	163 / 322	0,93 (0,75–1,15)
	PD-L1-ilmentymisen taso	NI-ryhmä ORR, % potilaista (vasteita ^d / potilaita)	Sunitinibi-ryhmä ORR, % potilaista (vasteita ^d / potilaita)	Ryhmiä välinen ero (ORR difference), % (95 %-n LV)
ORR	Kaikki potilaat ^a	41,6 % (177 / 425)	26,5 % (112 / 422)	15,1 (8,7–21,3)
	≥ 1 %	58,0 % (58 / 100)	21,9 % (25 / 114)	36,1 (23,1–47,4)
	< 1 %	37,3 % (106 / 284)	28,4 % (79 / 278)	8,9 (1,1–16,5)
	≥ 5 %	58,7 % (37 / 63)	21,3 % (17 / 80)	37,5 (21,5–51,5)
	< 5 %	39,6 % (127 / 321)	27,9 % (87 / 312)	11,7 (4,3–18,9)
	≥ 10 %	61,8 % (34 / 55)	20,0 % (14 / 70)	41,8 (24,7–55,8)
	< 10 %	39,5 % (130 / 329)	28,0 % (90 / 322)	11,6 (4,3–18,7)

^akaikki potilaat tarkoittaa tässä yhteydessä potilasjoukkoa, jossa taudin uusiutumisriski oli kohtainen tai suuri.

^btapahtumalla tarkoitetaan kuolemaa.

^ctapahtumalla tarkoitetaan kuolemaa tai taudin etenemistä.

^dvasteella tarkoitetaan niitä potilaita, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen.

Liitetaulukko 3B. CheckMate 214 -tutkimuksen keskeiset tulokset potilailla, joilla taudin enuste oli suotuisa (Motzer ym. 2018).

Muuttuja	NI-ryhmä (n = 125)	Sunitinibi-ryhmä (n = 124)	Hasardisuhde (luottamusväli)
OS-mediaani	ei saavutettu	32,9 kk	1,45 (0,51–4,12) ^a
12 kk:n elossaolo-osuus	94 %	96 %	-
18 kk:n elossaolo-osuus	88 %	93 %	-
PFS-mediaani	15,3 kk	25,1 kk	2,18 (1,29–3,68) ^b
Hoitovaste ^c , täydellinen tai osittainen	29 %	52 %	-

^aluottamusväli 99,8 %.

^bluottamusväli 99,1 %.

^criippumattoman arviointitoimikunnan (IRRC) arvio.

Liitetaulukko 3C. Kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat keskeisimmät alaryhmäanalyysit CheckMate 214 -tutkimuksessa. Tulokset ovat potilasjoukosta, jossa taudin uusiutumiskirsi on kohtalainen tai suuri (n = 847). (EPAR 2019, Motzer ym. 2018)

Alaryhmä		n	OS-hasardisuhde, NI-hoito vs. sunitinibi-hoito (95 %:n LV)
Kaikki kohtalaisen/suuren riskin potilaat		847	0,66 (0,53–0,82)
Ikä	Ikä < 65	524	0,53 (0,40–0,71)
	Ikä 65–74	258	0,86 (0,58–1,27)
	Ikä ≥ 75	65	0,97 (0,48–1,95)
Sukuoli	Mies	615	0,71 (0,55–0,92)
	Nainen	232	0,52 (0,34–0,78)
Suorituskyky (Karnofsky Performance Score)	90–100	581	0,55 (0,41–0,73)
	< 90	266	0,86 (0,61–1,20)
Taudin ennuste (IMDC-pisteet)	Kohtalainen (1–2 p)	631	0,66 (0,50–0,87)
	Huono (3–6 p)	199	0,57 (0,39–0,82)
Munuaisen poisto	Kyllä	660	0,69 (0,53–0,89)
	Ei	187	0,63 (0,42–0,94)
Aiempi sädehoito	Kyllä	104	0,64 (0,36–1,14)
	Ei	743	0,66 (0,52–0,83)
Aika diagnoosista sa-tunnaistamiseen	< 1 vuosi	590	0,61 (0,48–0,80)
	≥ 1 vuosi	257	0,77 (0,50–1,16)
Luustometastaasi	Kyllä	173	0,71 (0,47–1,08)
	Ei	674	0,64 (0,49–0,82)
Maksametastaasi	Kyllä	177	0,64 (0,42–0,96)
	Ei	670	0,66 (0,51–0,85)
Keuhkometastaasi	Kyllä	590	0,61 (0,47–0,78)
	Ei	257	0,81 (0,53–1,22)
Imusolmukemetastaasi	Kyllä	406	0,79 (0,59–1,07)
	Ei	441	0,55 (0,40–0,76)

Liite 4. CheckMate 214- ja COMPARZ-tutkimusten tutkimuspopulaatioiden ominaispiirteet

Liitetaulukko 4. CheckMate 214- ja COMPARZ-tutkimusten^a tutkimuspopulaatioiden ominaispiirteet.

	CheckMate 214 intermediate / poor risk		CheckMate 214 all patients (ITT)		COMPARZ	
	NIVO + IPI (n = 425)	Sunitinib (n = 422)	NIVO + IPI (n = 550)	Sunitinib (n = 546)	Pazopanib (n=557)	Sunitinib (n=553)
Median age, years (range)	62 (26–85)	61 (21–85)	62 (26–85)	62 (21–85)	61 (18–88)	62 (23–86)
Male, n (%)	314 (74)	301 (71)	413 (75)	395 (72)	398 (71)	415 (75)
KPS, n (%)						
• 90 – 100	295 (69)	286 (68)	NR	NR	416 (75)	423 (76)
• 70 – 80	129 (30)	135 (32)	NR	NR	141 (25)	130 (24)
• < 70	1 (< 1)	1 (< 1)	NR	NR	0	0
Risk category, n (%) ^a						
• Favorable	0	0	125 (23)	124 (23)	151 (27)	152 (27)
• Intermediate	334 (79)	333 (79)	334 (61)	333 (61)	322 (58)	328 (59)
• Poor	91 (21)	89 (21)	91 (17)	89 (16)	67 (12)	52 (9)
• Unknown	n/a	n/a	n/a	n/a	17 (3)	21 (4)
Number of sites with at least one target or non-target lesion, n (%)						
• 1	90 (21)	84 (20)	123 (22)	118 (22)	117 (21)	108 (20)
• ≥2	335 (97)	338 (80)	427 (78)	427 (78)	439 (79)	445 (80)
Most common metastatic site, n (%)						
• Lung	294 (69)	296 (70)	381 (69)	373 (68)	424 (76)	425 (77)
• Lymph node	190 (45)	216 (51)	246 (45)	268 (49)	223 (40)	247 (45)
• Liver	88 (21)	97 (23)	112 (20)	119 (22)	86 (15)	110 (20)
• Bone	95 (22)	89 (21)	99 (18)	107 (20)	110(20)	85 (15)
Prior nephrectomy, n (%)	341 (80,2)	319 (76)	453 (82)	437 (80)	459 (82)	465 (84)
Prior radiation therapy, n (%)	52 (12)	52 (12)	63 (11)	70 (13)	46 (8)	42 (8)
Baseline PD-L1 -status, n / total number of evaluable data (%)						
• < 1 %	284 / 384 (74)	278 / 392 (71)	386 / 449 (77)	386 / 499 (77)	NR	NR
• ≥ 1 %	100 / 384 (26)	114 / 392 (29)	113 /449 (23)	113 /499 (23)	NR	NR

Lähde: CheckMate 214 (EPAR 2019 ja Motzer ym. 2018) ja COMPARZ (NICE 2019a).

^aCOMPARZ-tutkimuksen avulla olisi ollut mahdollista tehdä epäsuora vertailu NI-hoidon ja pazopanibin välillä. Vertailua ei kuitenkaan tehty, koska se katsottiin tarpeettomaksi (ks. luku 3.5).

NR = ei raportoitu.

Liite 5. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset kohtalaisen tai suuren riskin potilailla

Liitetaulukko 5. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 15 %:lla kohtalaisen tai suuren riskin potilaista CheckMate 214 -tutkimuksessa (EPAR 2019).

Haittavaikutus	NI-ryhmä (n = 423)		Sunitinibi-ryhmä (n = 416)	
	Haitta-aste 1–5 (% potilaista)	Haitta-aste 3–4 (% potilaista)	Haitta-aste 1–5 (% potilaista)	Haitta-aste 3–4 (% potilaista)
Vähintään yksi hoitoon liittyvä haittavaikutus	91,7	44,9	96,9	61,1
Uupumus (fatigue)	33,1	3,8	44,0	8,2
Kutina	28,8	0,7	8,4	0
Ripuli	24,1	3,5	47,8	4,6
Ihottuma	19,9	1,9	11,3	0
Pahoinvointi	18,4	1,4	34,1	1,2
Lipaasi-arvon nousu	15,8	9,5	10,3	6,3
Kilpirauhasen vajaatoiminta	15,4	0,5	23,3	0,2
Alentunut ruokahalu	13,0	0,9	24,5	1
Heikkous (asthenia)	13,0	1,4	15,4	2,4
Oksentelu	9,9	0,7	21,2	2,2
Anemia	6,4	0,5	18,0	5,3
Makuhäiriö (dysgeusia)	5,7	0	30,8	0,2
Suutulehdus	3,3	0	24,0	2,9
Limakalvojen inflammaatio	2,6	0	27,2	2,6
Ruuansulatushäiriö (dyspepsia)	1,9	0	15,9	0
Kohonnut verenpaine	1,7	0,2	36,3	14,4
Käsi-jalkaoireyhtymä (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)	0,5	0	38,9	7,7
Trombosytopenia	0,5	0	16,6	4,6

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

Liite 6. Parametrejä, joita myyntiluvan haltija on käyttänyt kustannusvaikuttavuus analyysissä

Liitetaulukko 6A. Drug acquisition costs used in the base case model – induction phase, nivolumab plus ipilimumab.

Treatment	Formulation per vial/cap	Vial size or tablets per pack	Unit cost per vial or pack	Acquisition cost per 4 weeks (induction phase)	Reference
Nivolumab	100 mg	1 vial	1478 €	16729,81 €	AFP database 3/2019
Nivolumab	40 mg	1 vial	591,20 €		
Ipilimumab	50 mg	1 vial	4352,28 €		

AFP = Association of Finnish Pharmacies.

Liitetaulukko 6B. Drug acquisition costs used in the base case model – maintenance phase.

Treatment	Formulation per vial/cap	Vial size or tablets per pack	Unit cost per vial or pack	Acquisition cost per 4 weeks (induction phase)	Reference
Nivolumab	100 mg	1 vial	1478 €	7094,40	AFP database 3/2019
Nivolumab	40 mg	1 vial	591,20 €		
Nivolumab	240 mg	1 vial	3547,20 €		
Sunitinib	50 mg	28 tablets	4964,80	3309,87 €	
Subsequent treatment only					
Pazopanib	400 mg	60 tablets	3556,65 €	3319,54 €	AFP database 3/2019
Cabozantinib	60 mg	30 tablets	5866,65 €	5475,54 €	

AFP = Association of Finnish Pharmacies.

Liitetaulukko 6C. Duration of subsequent therapy.

Subsequent treatment	Average duration of therapy (months)	Source
Nivolumab ^a	10,45	CheckMate 025, data on file
Sunitinib	10,96	Motzer et al 2013
Pazopanib	11,54	Motzer et al 2013
Cabozantinib	10,96	Choueiri et al 2015

^aIf the maximum treatment duration of first line N+I is set to 2 years the average duration of second line is 10,45 months and if the maximum duration of first line N+I is set to 1 year the average duration of second line is 7,11 months (CheckMate 025, data on file).

Liitetaulukko 6D. Monitoring costs per treatment.

Treatment	Resource name	Number required per first 12-weeks	Number required per 4 weeks	Unit cost (€)	Reference
Nivolumab + ipilimumab	IO Lab during treatment	4	1,33	51,01	EPSHP laboratory prices 2019; NordLab price list 2017
Nivolumab + ipilimumab	IO Lab beginning of the treatment	1	0	145	
Sunitinib	TKI lab package	3	1	28,7	
Pazopanib	TKI lab package	3	1	112	
Cabozantinib	TKI lab package	3	1	112	

Liitetaulukko 6E. Disease management costs (PFS and PD health states).

Resource name	Number required per 4 weeks	Unit cost (€)	Reference
PFS			
Specialist visit	0,4	101	Päiväosasto 4, Syöpätautien klinikka 1182010. HUS palveluhinnasto 2019
CT scan	0,4	413	Munuaisen kudoshäyte, TT-ohjaus KA3CT. HUS Kuvantaminen ja hinnasto 2018.
PD			
Specialist visit	0,4	101	Päiväosasto 4, Syöpätautien klinikka 1182010. HUS palveluhinnasto 2019
CT scan	0,5	413	Munuaisen kudoshäyte, TT-ohjaus KA3CT. HUS Kuvantaminen ja hinnasto 2018.
Radiotherapy	0,065	184,50	Average of: Etäpesäkkeen sädehoito, isosentrinen hoito WF049ZX012 & Etäpesäkkeen sädehoito, muu sädehoidon tekniikka WF049ZX090. HUS palveluhinnasto 2019
Specialist nurse	0,5	50,7	Kapiainen et al 2014 p. 27

Liitetaulukko 6F. Cost of drug-related adverse events.

Adverse event	Level of treatment required			Weighted unit cost	Reference
	No treatment	Out-patient	In-patient		
Fatigue	10 %	40 %	50 %	1 140 €	923O (Muu ongelma, lyh h); 464 (Epämäär oire,dg määrittämättä,eik)
Anaemia		70 %	30 %	1 136 €	916O (Hematologia, lyh h); 395 (Punasolusairaus,aikuinen)
Diarrhoea		10 %	90 %	1 793 €	906O (Ruuansulatuskanavan sairaus, lyh h); 183 (Ruuansul.kan häir,aik,eikompl)
Hypertension		90 %	10 %	462 €	905O (Sydän- ja verisuonisairaus, lyh h); 134 (Hypertensio)
Neutropenia	10 %	70 %	20 %	1 006 €	916O (Hematologia, lyh h); 399 (Retikuloendoteliaali/imm.järj sair,eik)
Hand-foot syndrome		95 %	5 %	285 €	909O (Ihosairaus, lyh h); 284A (Ihon muu sairaus, ei komplisoitunut, >16v)

Source: Expert interview & DRG 2016.

Liitetaulukko 6G. End of life/terminal care costs.

Resource	Proportion of patients	Frequency	Unit cost (€)	Total cost (€)	Reference
Hospitalization (14 days)	20%	1	8932	1786,40	HUS service cost 2019. Cancer ward day V1182005 p. 450
ASIH (30 days)	60%	30	6720	4032	Kapiainen et al 2014 s. 42
Hospice care (21 days)	20%	1	1229	245,75	Haltia et al 2018
Total	6064,15 €				

ASIH = Advanced home care (Avancerad sjukvård I hemmet).

Liite 7. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia

Liitetaulukko 7A. Myyntiluvan haltijan raportoimat tulokset hoitovaihtoehtojen kustannuksista ja lopputuloksista. Analyysissä on oletettu, että nivolumabi-hoito voi kestää enintään 24 kuukautta. Diskonttaamattomat tulokset (0 % vuotuinen diskonttokorko).

		NI-hoito	Sunitinibi-hoito
Kustannukset, €			
Yhteensä		171 906	109 340
Terveydentila	PFS	6 484	4 119
	PD	19 852	18 157
1. linjan hoito	Lääkekustannukset	107 430	40 419
	Annostelukustannukset	6 569	0
	Seurantakustannukset	1 824	502
Myöhempi hoito	Lääkekustannukset	29 443	42 906
	Annostelukustannukset	0	2 104
	Seurantakustannukset	176	708
Haittavaikutukset	Haittojen hoidon kustannukset	129	425
Lopputulokset			
Laatupainotetut elinvuodet (QALY) yhteensä		4,990	3,757
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	PFS	2,002	1,204
	PD	2,998	2,552
	AE	0	0
Elinvuodet (LY)	Yhteensä	6,204	4,855

NI = nivolumabi ja ipilimumabi; PFS = elin aika ennen taudin etenemistä; PD = edennyt tauti; AE = haittavaikutus
Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Liitetaulukko 7B. Myyntiluvan haltijan raportoimat inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Analyysissä on oletettu, että nivolumabi-hoito voi kestää enintään 24 kuukautta. Diskonttaamattomat tulokset (0 % vuotuinen diskonttokorko).

Nivolumabi + ipilimumabi vs.	lisäkustannukset (€)	Lisäelinvuodet (LYG)	Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	ICER (€/QALY)
Sunitinibi	62 566	1,233	1,349	50 741

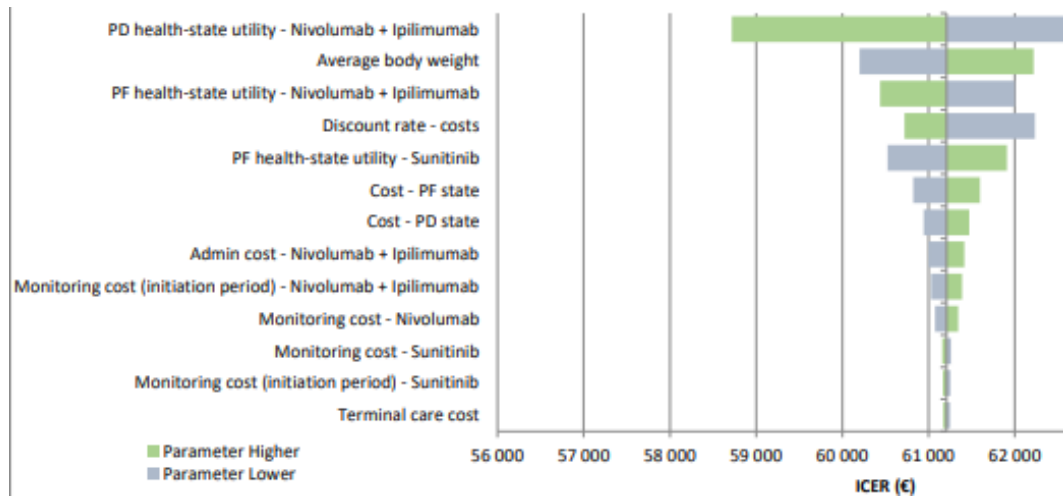
Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Liitetaulukko 7C. Lower and upper bound estimates evaluated in deterministic sensitivity analysis.

		Mean	Lower	Upper
General	Discount rate - costs	0,03	0	0,05
	Discount rate - outcomes	0,03	0	0,05
	Average body weight	81,3	73,17	89,43
Costs	Cost - PF state	206	164	247
	Cost - PD state	280	224	336
	Terminal care cost	6 064	4 851	7 277
	Admin cost - Nivolumab + Ipilimumab	305	244	365
	Admin cost - Sunitinib	0	0	0
	Monitoring cost (initiation period) - Nivolumab + Ipilimumab	349	279	419
	Monitoring cost (initiation period) - Sunitinib	86	69	103
	Monitoring cost - Nivolumab	102	82	122
	Monitoring cost - Sunitinib	29	23	34
Outcomes	PF health-state utility - Nivolumab + Ipilimumab	0,828	0,822	0,834
	PD health-state utility - Nivolumab + Ipilimumab	0,789	0,775	0,803
	PF health-state utility - Sunitinib	0,784	0,776	0,792
	PD health-state utility - Sunitinib	0,769	0,753	0,785

PD = progressed disease; PF = progression free.

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.



Liitekuvio 7. Tornado plot of the DSA for nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib, showing impact on the ICER.

Liitetäulukko 7D. Overview of scenario analyses.

Scenario	Base case	Value(s) in scenario	Incremental costs (€)	Incremental QALYs	ICER (€/QALY)
Base case			61 534	1,005	61 208
Alternative time horizons	25 years	5 years	59 377	0,432	137 524
		10 years	59 969	0,739	81 119
		15 years	60 894	0,915	66 567
		20 years	61 353	0,988	62 094
Alternative discount rates	3% for costs, 3% for effects	0 % for costs, 3 % for effects	62 566	1,233	50 741
		5 % for costs, 5 % for effects	61 045	0,891	68 481
		3 % for costs and 0 % for effects	61 534	1,233	49 904
Alternative body weights	CA-209-214 mean of 81.3kg	77kg	60 519	1,005	60 198
		81.3kg +5% (85.4kg)	61 534	1,005	61 208
		81.3kg – 5% (77.2kg)	60 519	1,005	60 198
Alternative durations of subsequent treatment (in months)	Nivolumab - 10,45	Duration of subsequent treatment +20%	56 293	1,005	55 995
		Duration of subsequent treatment -20%	66 775	1,005	66 421
	Sunitinib - 10,96	Duration of subsequent treatment +20%	61 817	1,005	61 489
		Duration of subsequent treatment -20%	61 251	1,005	60 927
	Pazopanib - 11,54	Duration of subsequent treatment + 20%	61 111	1,005	60 787
		Duration of subsequent treatment - 20%	61 957	1,005	61 629
	Cabozantinib - 10,96	Duration of subsequent treatment +20%	63 715	1,005	63 377
		Duration of subsequent treatment - 20%	59 354	1,005	59 039
Second line treatment after N+I	sunitinib - 8%, cabozatinib - 90%, pazopanib - 2%	sunitinib - 100%	51 194	1,005	50 923
Alternative PFS curve	Independent lognormal curves for both arms	Independent generalized-gamma curves for both arms	59 877	1,047	57 183
		Dependent generalized-gamma curves	62 921	1,005	62 618
Alternative OS curve	Dependent lognormal curves	Dependent generalized-gamma curves	61 425	0,982	62 531
		Dependent log-logistic curves	61 831	1,067	57 956
Alternative TTD curve (nivolumab)	Independent generalized-gamma curves for both arms	Independent log-logistic curves for both arms	50 176	1,005	49 910
Limiting nivolumab acquisition and monitoring costs	2-year stopping rule	No stopping rule	133 856	1,005	133 146
		1-year stopping rule	40 399	1,005	40 184
Alternative price for nivolumab & ipilimumab	No discount	5% discount	57 389	1,005	57 085
		10% discount	53 245	1,005	52 962
		20% discount	44 955	1,005	44 717
		30% discount	36 666	1,005	36 471
		40% discount	28 376	1,005	28 226
		50% discount	20 087	1,005	19 980

Liite 8. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia

Liitetaulukko 8A. Fimean raportoimat tulokset hoitovaihtoehtojen kustannuksista ja lopputuloksista. Analyysissä nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajoitettu aikaperusteisesti. Diskonttaamattomat tulokset (0 % vuotuinen diskonttokorko).

		NI-hoito	Suntinibi-hoito
Kustannukset, €			
Kustannukset yhteensä		248 427	109 340
Terveystila	PFS	6 484	4 119
	PD	19 852	18 157
1. linjan hoito	Lääkekustannukset	184 712	40 419
	Annostelukustannukset	13 290	0
	Seurantakustannukset	2 950	502
Myöhempi hoito	Lääkekustannukset	20 798	42 906
	Annostelukustannukset	0	2 104
	Seurantakustannukset	213	708
Haittavaikutukset	Haittojen hoidon kustannukset	129	425
Lopputulokset			
Laatupainotetut elinvuodet (QALY) yhteensä		4,990	3,757
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	PFS	2,002	1,204
	PD	2,988	2,552
	AE	0	0
Elinvuodet (LY) yhteensä		6,204	4,855

NI = nivolumabi ja ipilimumabi; PFS = elin aika ennen taudin etenemistä; PD = edennyt tauti; AE = haittavaikutus.
Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Liitetaulukko 8B. Inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset. Fimean perusanalyysissä nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajoitettu aikaperusteisesti. Diskonttaamattomat tulokset (0 % vuotuinen diskonttokorko).

Nivolumabi + ipilimumabi vs.	Lisäkustannukset (€)	Lisäelinvuodet (LYG)	Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	ICER (€/QALY)
Suntinibi	139 087	1,349	1,233	112 799

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi.

Liite 9. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin tuloksia

Liitetaulukko 9A. *Scenario analyses inputs and results, N+I vs sunitinib.*

Parameters	Input	Location of input cell in the model	Cost analyses difference (EUR)	Year 2020	Year 2021	Year 2022	Year 2023	Year 2024
Base case			61 011	694 630	1 171 432	1 448 468	1 582 723	1 533 273
Proportion of second-line treatment scenarios								
Equal proportions: same as N+I	47%	'Subsequent treatment' sheet cell F8	70 463	709 934	1 221 613	1 544 518	1 730 185	1 730 732
Equal proportions: same as sunitinib	61%	'Subsequent treatment' sheet cell F8	69 085 €	707 410	1 212 698	1 528 046	1 706 199	1 700 643
Duration of second-line treatment scenarios								
Scenario 1	avg. duration 10,45 months for all STs	'Settings' sheet cells D55	60 621 €	694 045	1 169 620	1 444 903	1 577 040	1 525 335
Scenario 2	avg. duration 7,11 months for all STs	'Settings' sheet cells D55	65 080 €	701 574	1 194 980	1 492 823	1 649 239	1 619 881
N+I Market Share Scenario								
15 % market share per year	15 %	'Settings' sheet cells G16:G20	61 011	2 083 889	2 680 740	2 439 552	2 283 275	2 174 541
Treatment duration estimation								
TTD estimation for treatment duration	trial duration	'Settings' sheet cell D67:D68	87 639 €	716 994	1 197 967	1 701 330	2 017 882	2 104 261
TTD estimation for treatment duration	1-year stopping rule	'Settings' sheet cell D67	40 960	704 009	868 198	1 045 442	1 085 035	1 008 344

Liitetaulukko 9B. *Hinnanalennuksen vaikutus NI-hoidon potilaskohtaiseen lisäkustannukseen sunitinibi-hoitoon verrattuna.*

Nivolumab discount	0% Ipilimumab discount	10% Ipilimumab discount	20% Ipilimumab discount	30% Ipilimumab discount	40% Ipilimumab discount	50% Ipilimumab discount	60% Ipilimumab discount
0 %	61 011	57 529	54 047	50 565	47 083	43 601	40 119
10 %	53 591	50 109	46 627	43 145	39 663	36 181	32 699
20 %	46 170	42 688	39 206	35 724	32 242	28 760	25 278
30 %	38 750	35 268	31 786	28 304	24 822	21 340	17 858
40 %	31 330	27 848	24 366	20 884	17 402	13 920	10 438
50 %	23 910	20 428	16 946	13 464	9 982	6 500	3 018
60 %	16 490	13 008	9 526	6 044	2 562	-920	-4 402

Liite 10. Fimean arvio potilasmäärästä

Liitetaulukko 10. Fimean arvio NI-hoidon potilasmäärästä.

	%	n	Lähde
Uudet munuaissyöpädiagnoosit (C64)	100	953	Suomen syöpärekisteri 2019 ^a
Munuaissolukarsinoma (RCC)	82,5 (80–85)	786	Esim. Arai & Kanai 2011
Kirkassolusyöpä (clear cell RCC)	75	590	Esim. Cancer Research UK 2016
Edennyt tai metastasoinut tauti	30	177	Esim. Motzer ym. 2013, NICE 2019a
Kohtalaisen tai suuren riskin tauti	77	136	CheckMate 214 -tutkimus (Motzer 2018)
Soveltuu immunologiseen hoitoon	75	102	Fimean arvio
NI-hoidon markkinaosuus	15–30	15–31	Fimean arvio

^aIlmaantuvuus on laskettu vuosien 2013–2017 vuosittaisena keskiarvona, luvusta on poistettu alle 20 vuotiaat.

