



18.11.2019

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito edenneen kirkassoluisen munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito (NI+N) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen kirkassoluisen munuaissyövän ensilinjan hoidossa vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Hoito tulee kohdentaa vain hyväkuntoisiin (WHO luokitus 0-1) potilaisiin, joiden ennuste on IMDC-riskipisteytyksen mukaan kohtalainen tai huono. Jos lääkityksen yhdistelmävaihe keskeytyy haittavaikutusten takia, lääkitystä ei tule jatkaa pelkällä nivolumabi ylläpitolääkityksellä.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolla voidaan saavuttaa elossaolohyötyä joidenkin potilaiden kohdalla. Tutkimusnäyttöön liittyy kuitenkin rajoituksia, eikä vielä ole olemassa tutkimustietoa ipilimumabin hoidollisesta lisäarvosta suhteessa monoterapiaan nivolumabilla. Tietoa ei ole myöskään nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalisesta kestosta. Hoitoon liittyy huomattavassa määrin vakavia ja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittoja.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon kustannukset ovat korkeat vertailuhoitoon nähden. Hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset laatu-painotettua lisäelinvuotta (QALY) kohden sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat verottomalla tukkumyyntihinnalla 124 000 €. Hoitojen vuosittaisen budjettivaikutukseen on arvioitu kasvavan 0,9 miljoonasta 2,7 miljoonaan euroon vuoteen 2024 mennessä.

Kun huomioidaan yhdistelmähoidon vaikuttavuudesta saatuun kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus, siitä aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden liian korkeat. Yhdistelmähoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää tämän vuoksi, että lääkkeiden myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta. Suositus tullaan arvioimaan uudelleen aikaisintaan vuoden 2021 lopussa, kun yhdistelmähoidosta on käytettävissä uutta tutkimustietoa.



18.11.2019

Sisällys

1.	Perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Suosituksen kohderyhmä.....	1
3.	Arvioitava menetelmä	1
4.	Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto	2
5.	Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät.....	3
6.	Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	4
7.	Johtopäätökset	5
8.	Palkon suosituslause.....	6
9.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	7



18.11.2019

Lyhenteet

EAU	European Association of Urology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
NI + N	Nivolumabia ja ipilimumabia sisältävä yhdistelmähoito (induktiohoito), jonka jälkeen nivolumabi annostellaan monoterapiana (ylläpitohoito)
OS	Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (Progression-Free Survival)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (Quality-Adjusted Life Year)
VEGF	Verisuonen endoteelin kasvutekijä (Vascular Endothelial Growth Factor)

18.11.2019

STM038:00/2017

1. Perusteet suosituksen laatimiseen

Palkon suositus perustuu Fimean kesäkuussa 2019 julkaisemaan arviointiraporttiin¹.

2. Suosituksen kohderyhmä

Tämä suositus koskee ensilinjan hoitoa aikuisilla, joilla on todettu kohtalaisen tai huonon ennusteen edennyt kirkassolainen munuaiskarsinooma. Taudin ennusteen mukainen luokitus perustuu seuraaviin IMDC-riskipisteytyksessä huomioitaviin tekijöihin

- alle vuosi ensimmäisestä munuaiskarsinoomadiagnoosista systeemisen hoidon aloitukseen
- 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 ennuste on kohtalainen, mikäli 1–2 riskitekijää toteutuu. Huonon ennusteen taudissa toteutuu 3–6 riskitekijää. Edenneellä munuaiskarsinoomalla tarkoitetaan syöpää, joka on levinnyt alueellisiin imusolmukkeisiin tai etäpesäkkeitä on kauempana.

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

3. Arvioitava menetelmä

Tämä suositus käsittelee nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (NI+N-hoito) kohtalaisen tai huonon ennusteen edenneen kirkassoluisen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. NI + N-hoito toteutetaan siten, että induktiovaiheessa eli ensimmäisen neljän syklin ajan (12 viikkoa) potilaalle

¹

https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760

18.11.2019

STM038:00/2017

annostellaan kumpaakin lääkettä. Sen jälkeen seuraa ylläpitovaihe, jossa hoito jatkuu pelkästään nivolumabilla niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. NI + N-hoidon annostus on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa ja Fimean arviointiraportissa (sivu 8).

Nivolumabi ja ipilimumabi ovat elimistön omaa immuunivastetta voimistavia vasta-aineita. Nivolumabi sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. 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.

4. Nykykäytäntö ja tutkimuksessa käytetty vaihtoehto

Suomessa on valmisteltu kansallista hoitosuositusta edenneen munuaiskarsinooman hoidosta (Uro-onkologinen työryhmä, ei vielä julkaistu). Tässä suosituksessa NI + N-yhdistelmähoitoa suositellaan yhtenä ensilinjan hoitovaihtoehtona kohtalaista tai huonoennusteista (IMDC riskipisteet 1-6) kirkassoluista munuaissyöpää sairastaville potilaille. Eurooppalaisissa hoitosuosituksissa (EAU ja ESMO) NI + N-yhdistelmähoitoa suositellaan tämän ryhmän potilaiden ensilinjan hoitostandardiksi. Vaihtoehtoisina hoitoina suositellaan kabotsantinibi-, sunitinibi- ja patsopanibi- hoitoja. Lisäksi ESMO:n suosituksessa kohtalaisen ennusteen potilaille hoitovaihtoehtoina mainitaan myös tivotsanibi sekä bevasitsumabin ja interferonin yhdistelmähoito. Huonon ennusteen potilaille hoitovaihtoehtoihin suosituksessa luetaan myös temsirolimuusi. (Escudier ym. 2019, Powles ym. 2018).

Fimean arviointiraportissa NI + N-yhdistelmähoidon vertailuhoitona ovat, suomalaisen hoitokäytännön perusteella, VEGF TKI-lääkkeet sunitinibi ja patsopanibi. NI + N ja patsopanibi-hoidoista ei ole julkaistu vertailevia kliinisiä tutkimuksia. Aiempaan tutkimusnäyttöön perustuen Fimea on arviointiraportissaan olettanut, että patsopanibi ja sunitinibi ovat kliinisesti yhdenvertaisia tässä käyttöaiheessa. Lisäksi kabotsantinibilille on myönnetty rajoitettu peruskorvattavuus 1.6.2019 alkaen edenneen munuaissyövän hoidossa aiemmin hoitamattomille aikuispotilaille, joiden ennuste on kohtalainen tai huono. Fimea on tehnyt lyhyen yhteenvedon²CABOSUN (kabotsantinibi vs. sunitinibi) ja CheckMate214 –tutkimuksista ja toteaa seuraavaa: Kabotsantinibilla ei ole osoitettu elossaolohyötyä sunitinibiin verrattuna. Sen sijaan NI-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaikaa sunitinibiin verrattuna. Tutkimustulosten laajempi vertailu ei todennäköisesti ole tarkoituksenmukaista, koska tutkimusten välillä on merkittäviä eroja erityisesti sunitinibi-hoitohaarojen hoitotuloksissa.

2

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

18.11.2019

STM038:00/2017

5. Vaikuttavuus ja turvallisuus sekä niihin liittyvät epävarmuustekijät

Tutkimusnäyttö NI + N-yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta munuaiskarsinoomassa perustuu pääosin yhteen faasin III satunnaistettuun tutkimukseen (CheckMate 214). Tutkimukseen osallistui 1 096 aiemmin hoitamaton edennyttä kirkassoluista munuaiskarsinoomaa sairastavaa aikuispotilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan tutkimuksessa joko NI + N tai sunitinibi-hoitoa.

CheckMate 214-tutkimuksen perusteella NI + N-hoidosta hyötyivät ne edennyttä munuaiskarsinoomaa sairastavat potilaat, joilla sairauden ennuste oli IMDC riskipisteityksen mukaan kohtalainen tai huono. Vähintään 17,5 kuukauden (mediaani 25,2 kk) seurannassa näistä kohtalaisen tai huonon ennusteen potilaista 67 % oli edelleen elossa NI + N-ryhmässä ja 55 % sunitinibi-ryhmässä. Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen näihin ennusteryhmiin kuuluvista potilaista saavutti 42 % NI + N-hoidolla ja 22 % sunitinibia saaneista. Täydellisiä hoitovasteita oli NI+N ryhmässä 9% ja sunitinibi ryhmässä 1%. Tutkimuksessa hoitoryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli NI + N-hoitoryhmässä pidempi kuin sunitinibi-ryhmässä sekä 12 että 18 kuukauden kohdalla (HR 0,63; 99,8 %:n luottamusväli 0,44-0,89) (välialalyysi 7.8.2017). Elossaolo-osuus 18 kuukauden kohdalla oli NI + N-hoitoa saaneiden ryhmässä 75% ja sunitinibi-hoitoa saaneiden ryhmässä 60%. Analyysiin mennessä NI + N-ryhmässä ei oltu vielä saavutettu kokonaiselinajan mediaania, kun sunitinibia saaneilla sen arvioitiin olevan 26,0 kuukautta. Vajaa neljännes tutkimukseen osallistuneista potilaista kuului suotuisan ennusteen ryhmään (IMDC riskipisteet 0) ja heillä sunitinibi-hoidolla saavutettiin NI + N-hoitoa paremmat OS-, PFS- ja hoitovastetulokset.

NI + N-yhdistelmähoidoita saaneilla oli jonkin verran parempi elämänlaatu kuin sunitinibia saaneilla, mutta hoitojen mahdollisista vaikutuksista potilaiden elämänlaatuun ei ole mahdollista tehdä varmoja johtopäätöksiä, johtuen mm. potilasmäärän vähenemisestä seuranta-ajan pidentyessä.

Tutkimusnäytön keskeinen rajoite on, että NI + N-yhdistelmähoidon muodostavien lääkeaineiden (nivolumabi- ja ipilimumabia) tehoa ei ole osoitettu monoterapiana munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. NI + N-hoitoa ei ole kliinisessä tutkimuksessa verrattu nivolumabi-monoterapiaan. Näistä johtuen CheckMate 214 -tutkimuksen perusteella ei voida tietää, mikä on ipilimumabin hoidollinen lisäarvo pelkkään nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalista kestoa ei myöskään tiedetä. Lisäksi CheckMate 214 -tutkimus on vielä kesken, eikä pitkäaikaisempia vaikutuksia elossaoloaikaan tiedetä. Julkaistun välialalyysin ajankohtana (7.8.2017, seuranta-ajan mediaani 25,2 kk) hoito jatkui edelleen noin neljäsosalla NI + N-ryhmän potilaista.

CheckMate214-tutkimuksessa NI + N-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin enemmän vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (30 % vs. 15 %), mutta sunitinibilla hoidetuilla puolestaan enemmän vaikeita tai henkeä uhkaavia haittoja (76% vs. 65%). Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia oli NI + N-ryhmässä enemmän (1,5 % vs. 0,7 %) ja hoitoon liittyviä kuolemia 8 (1,4%) kuin sunitinibi-ryhmässä 4 (0,7%). Lisäksi NI + N-ryhmässä oli enemmän hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia (22 % vs. 12 %). Merkittävä osa näistä hoidon lopettamiseen johtaneista haittavaikutuksista oli immunologisia haittoja,

18.11.2019

STM038:00/2017

kuten pneumoniittia ja endokrinologisia haittoja. Kokonaisuudessaan CheckMate214-tutkimuksessa 80 % NI + N-hoitoa saaneista koki vähintään yhden immunologisen haittavaikutuksen. Yleisimpiä NI + N-hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia olivat uupumus (45 %), ripuli (38 %), kutina (33 %) ja pahoinvointi (30 %).

6. Intervention kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

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

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

Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysiin, mutta mallissa on muutettu joitakin parametreja ja oletuksia liittyen mm. nivolumabi-ylläpitohoidon keston. Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon lisäkustannukset on 124 640 € ja ICER sunitinibi-hoitoon verrattuna on 124 000 €/QALY. Arvio perustuu oletukseen, että nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu 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.

Sairaalalääkkeiden osalta kustannusvaikuttavuusanalyysit perustuvat verottomiin tukkumyyntihintoihin ja avohoidossa käytettävien lääkkeiden osalta verottomiin vähittäismyyntihintoihin (hintatiedot 3/2019). Mikäli nivolumabi-hoidon kesto ei rajata aikaperusteisesti, voidaan NI + N-hoitoa pitää kustannusvaikuttavana vain, jos nivolumabia ja ipilimumabia on mahdollista hankkia merkittäväällä alennuksella. Fimean arviointiraportissa on havainnollistettu mahdollisten alennusten vaikutusta NI + N-hoidon kustannusvaikuttavuuteen (Kuvio 13, sivu 37). Fimean arvion mukaan hoito olisi kustannusvaikuttavaa, mikäli nivolumabin hinnan alennus olisi noin 40% ja ipilimumabin noin 80%, kun kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000 €/QALY.

Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon käyttöön otosta seuraisi noin 0,9–2,7 miljoonaa euron vuosittaiset lisäkustannukset vuosina 2020-2024. Arvio perustuu oletukseen, että uusiutunutta tai edennyttä ja

18.11.2019

STM038:00/2017

kohtalaisen tai huonon ennusteen uusia potilaita on vuosittain noin 100, ja heistä 15 - 30 aloittaisi vuosittain NI + N-hoidon sunitinibin tai jonkin muun hoidon sijaan. Budjettivaikutusta arvioitaessa nivolumabi-hoidon kestoa ei ole rajattu aikaperusteisesti.

7. Johtopäätökset

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

CheckMate214-tutkimuksen mukaan kohtalaisen tai huonon ennusteen edennyttä kirkassoluista munuaiskarsinoomaa sairastavat potilaat hyötyivät NI + N-hoidosta sunitinibi-hoitoon verrattuna. Elossaoloaika oli merkittävästi pidempi NI + N-hoidolla ja noin 1,5 vuoden kuluttua hoitojen aloittamisesta NI + N-hoitoa saaneista potilaista oli elossa 75% ja sunitinibi-hoitoa saaneiden ryhmässä 60%. Lisäksi NI + N-hoitoa saaneilla raportoitiin enemmän täydellisiä (9% vs. 1%) ja osittaisia vasteita hoidon tuloksena (32% vs. 25%). Myös päivitetyn analyysin tulokset (1.3.2018) elossaolo-osuuksista ja hoitovasteesta olivat samankaltaiset, ja vahvistivat NI + N-hoidon tehoa ja vaikuttavuutta näiden riskiryhmien potilailla. On mahdollista, että nuoret hyväkuntoiset potilaat hyötyivät NI + N-hoidosta enemmän kuin iäkkäämmät potilaat. Tutkimusnäyttö NI + N hoidosta ensilinjassa koskee vain vertaamista sunitinibiin, eikä vertailua muihin suositusten mukaisiin edenneen munuaissyövän hoitovaihtoehtoihin ole toistaiseksi käytettävissä.

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

Nyt arvioidun tutkimuksen keskeinen rajoite on, ettei nivolumabilla ole käyttöaihetta munuaissyövän ensilinjan hoitona, eikä tutkittujen lääkkeiden yhdistelmän vaikutusta ole verrattu satunnaistetussa tutkimusasetelmassa nivolumabi-monoterapiaan. Oletettavasti kahden immunologisen lääkkeen yhdistelmä on monoterapiaa toksisempi hoito ja lisää hoidettavien potilaiden riskiä hoidosta aiheutuville vakaville haittavaikutuksille. CheckMate214-tutkimuksen asetelma ei mahdollista sen arvioimista, tuoko ipilimumabin lisääminen nivolumabiin hoidollista lisäarvoa pelkkään nivolumabi-monoterapiaan verrattuna. Lisäksi nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalinen kesto ei ole tiedossa. Tutkimuksessa hoitoa oli mahdollista jatkaa syöpämuutosten etenemisestä huolimatta, jos potilaan arvioitiin kliinisesti hyötyvän lääkähoidosta. On kuitenkin todennäköistä, että osa potilaista lopettaa pidempään jatkuvan nivolumabi-

18.11.2019

STM038:00/2017

hoidon jossain vaiheessa haittavaikutusten takia, tai pitkään jatkuneen vakaan tilanteen vuoksi. CheckMate 214 -tutkimuksen mukaan nivolumabi-hoito jatkui yli 24 kuukautta vain 14 %:lla potilaista.

NI + N-hoitoa saaneilla potilailla todettiin enemmän vakavia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia kuin sunitinibilla hoidetuilla. Suurin osa NI + N-hoitoa saaneista potilaista sai hoidosta immunologisia haittavaikutuksia, joista osa on pitkäaikaisia tai pysyviä. Osalla potilaista nämä immunologiset haittavaikutukset eivät olleet parantuneet tutkimuksen seuranta-ajan aikana. Lisäksi yli puolet CheckMate 214-tutkimukseen osallistuneista potilaista oli alle 65-vuotiaita, mikä ei vastaa Suomessa munuaissyöpädiagnoosin saaneiden ikäjakaumaa. Jos Suomessa NI + N-hoitoa harkittaisiin myös tutkimukseen osallistuneita iäkkäämmille potilaille, olisivat he ikänsä ja muiden sairauksien vuoksi korostuneessa riskissä hoidon haitoille ja elämänlaadun sekä toimintakyvyn laskulle.

NI + N-hoito on kallista. Yhden potilaan ensilinjan NI + N-hoidon lääkekustannukset ovat noin 147 000 €, joista ipilimumabin osuus on 24 % (35 000 €). Fimean arvion mukaan NI + N-hoidon ICER sunitinibi-hoitoon verrattuna on 124 000 €/QALY, kun nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu. Myyntiluvan haltijan ja myös Fimean arvio ICER:stä on huomattavasti maltillisempi, jos mallissa on rajattu nivolumabi hoidon kokonaiskestoksi 24 kuukauteen. Tämä hoidon keston rajaaminen ei kuitenkaan vastaa CheckMate214-tutkimuksen asetelmaa, jonka mukaisesti ylläpito-hoidon kesto ei ollut rajattu ja nivolumabia hoitona oli myös mahdollista jatkaa syövän etenemisestä huolimatta. Kustannuksia rajoittanee alkuun se, että potilasmäärät olisivat alkuvaiheessa todennäköisesti vähäisemmät kuin myöhemmin hoidon vakiinnuttua käytännöksi. Hoito vaatii myös potilaalta säännöllisiä sairaalakäyntejä, mikä voi rajata osan potilaista pois yhdistelmähoitoon piiristä. Käytännössä potilaiden hoidon kannalta on huomion arvoista, että nivolumabi monoterapiana on jo kliinisessä käytössä ja hoitovaihtoehto edennyttä munuaissyöpää sairastaville myöhemmissä hoitolinjoissa.

Palko toteaa yhteenvedona, että nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito voi kuulua palveluvalikoimaan, edellyttäen että sen käyttö rajataan lääketieteellisillä kriteereillä potilaisiin, jotka riittävällä varmuudella hyötyvät hoidosta ja mikäli kummallekin lääkkeelle sovitaan hinta, jossa otetaan huomioon vaikuttavuuteen tässä yhdistelmähoitossa liittyvä epävarmuus.

8. Palkon suosituslause

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito (NI+N) kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen kirkassoluisen munuaissyövän ensilinjan hoidossa vain tämän suosituksen mukaisten edellytysten täytyessä.

Hoito tulee kohdentaa vain hyväkuntoisiin (WHO luokitus 0-1) potilaisiin, joiden ennuste on IMDC-riskipisteytyksen mukaan kohtalainen tai huono. Jos lääkityksen yhdistelmävaihe keskeytyy haittavaikutusten takia, lääkitystä ei tule jatkaa pelkällä nivolumabi ylläpitolääkityksellä.

18.11.2019

STM038:00/2017

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolla voidaan saavuttaa elossaolohyötyä joidenkin potilaiden kohdalla. Tutkimusnäyttöön liittyy kuitenkin rajoituksia, eikä vielä ole mahdollista arvioida ipilimumabin hoidollista lisäarvoa suhteessa monoterapiaan nivolumabilla. Tietoa ei ole myöskään nivolumabilla jatkettun ylläpito-hoidon optimaalisesta keustosta. Hoitoon liittyy myös huomattavassa määrin vakavia ja hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittoja.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon kustannukset ovat korkeat vertailuhoitoon nähden. Hoidosta aiheutuvat lisäkustannukset laatupainotettua lisäelinvuotta (QALY) kohden sunitinibi-hoitoon verrattuna ovat verottomalla tukkumyyntihinnalla 124 000 €, jos hoidon keustoa ei ole rajattu. Hoitojen vuosittaisen budjettivaikutukseen on arvioitu kasvavan 0,9 miljoonasta 2,7 miljoonaan euroon vuoteen 2024 mennessä.

Kun huomioidaan yhdistelmähoidon vaikuttavuudesta saatuun kliiniseen näyttöön liittyvä epävarmuus, siitä aiheutuvat kustannukset ovat kokonaisuutena arvioiden liian korkeat. Yhdistelmähoidon sisällyttäminen palveluvalikoimaan edellyttää tämän vuoksi, että lääkkeiden myyjä ja järjestäjä sopivat merkittävästä hinnanalennuksesta. Suositus tullaan arvioimaan uudelleen aikaisintaan 2021 lopussa, kun yhdistelmähoidosta on käytettävissä uutta tutkimustietoa.

9. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Suosituksen uudelleenarviointia varten tarvitaan päivitetty tulokset meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista ja systemaattisesti kerättyä seurantatietoa Suomessa hoidetuista munuaissyöpää sairastavista potilaista. Tässä suosituksessa käsitellyn tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista arvioida ipilimumabin hoidollista lisäarvoa NI + N-hoidossa, eikä ylläpitoa jatkettun nivolumabi-hoidon optimaalista keustoa. Euroopan lääkevirasto (EMA) on velvoittanut myyntiluvan haltijaa toteuttamaan jatkossa satunnaistetun tutkimuksen, jossa NI + N-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrataan nivolumabi-monoterapiaan munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa kohtalaisen ja suuren riskin potilailla. Lisäksi tutkimuksessa edellytetään huomioitavaksi kasvaimen PD-L1-ilmentymisen eri tasot. EMA:n asettama määräaika näiden tulosten raportoinnille on syyskuu 2021. Tämän suosituksen uudelleenarviointi on ajankohtaista, kun myös tämä tutkimustieto on käytettävissä.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiyli lääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

18.11.2019

STM038:00/2017

johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
arviointiyliääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
dosentti Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet erityisasiantuntijat Reima Palonen, Ilona Autti-Rämö, Sinikka Sihvo sekä osa-aikaisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Kesäkuu 2019 Fimean arviointiraportin julkaisu
Kesäkuu 2019 Palkon suositusvalmistelun aloittaminen
13.6.2019 Lääkejaosto sopi suosituksen työstämisestä
19.8.2019 Lääkejaosto käsitteli ja hyväksyi suositusluonnoksen
4.9.2019 Palkon kokous hyväksyi suositusluonnoksen julkaistavaksi kommentoitavaksi Otakantaa.fi-palvelussa
13.9-4.10 Otakantaa.fi-palvelussa kommentoitavana
14.10 Lääkejaosto käsitteli saadut kommentit ja muokkasi suositusluonnosta
29.10 Palko hyväksyi suosituksen sovituin muutoksin ja ohjeisti lääkejaoston viimeistelemään sen
18.11 Lääkejaosto viimeisteli suosituksen

Viitteet

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

Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, Rannanheimo P. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Fimean julkaisusarja 6/2019.

https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuaiskarsinooma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760. Täydentävä liite arviointiraporttiin:
<https://www.fimea.fi/documents/160140/0/T%C3%A4ydent%C3%A4v%C3%A4+liite+arviointiraporttiin.pdf/6c80e292-9a2f-b75a-ac13-506876799111?t=1565788425133>.

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

Uro-onkologinen työryhmä. Edenneen munuaissyövän lääkehoito. Uro-onkologisen työryhmän suositus 9/2019 (julkaistaan Onkologiyhdistyksen verkkosivuilla tai Duodecim lehdessä)

18.11.2019

STM038:00/2017

Liite 1. Eräiden muiden maiden nivolumabin+ipilimumabin yhdistelmähoitoa koskevat arvioinnit ja suositukset

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